

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

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ultrasound & Functional Diagnostics

1.2017

Главный редактор В.В. Митьков

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

Редакторы	ультразвуковая диагностика	функциональная диагностика
	М.Н. Алехин М.И. Пыков М.К. Рыбакова Е.В. Федорова	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
Зубарев А.Р., 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
Мартыш Н.С., 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
Папаташвили 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 6 раз 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

1.2017

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
Zubarev A.R., 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
Martysh N.S., 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: 6

www.usfd.vidar.ru

E-mail: vv@mitkov.ru

Published since 1995

Tel: +7 495 589-86-60

содержание

Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии

Клинико-синдромальный подход и значимость
врожденных пороков развития в пренатальной
ультразвуковой диагностике нехромосомных синдромов

Л.А. Жученко, Е.Н. Андреева,
Е.А. Калашникова, Н.О. Одегова 10

Сравнительный анализ эхографических
и морфологических изменений
при плацентарной недостаточности

Е.А. Нагайцева, Н.С. Серова 25

Ультразвуковая диагностика заболеваний сердца и сосудов

Ротация и скручивание левого желудочка
у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными

Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова,
А.И. Унашева, Р.С. Карпов 39

Количественная оценка эхогенности
атеросклеротических бляшек сонных артерий
и ее значение в клинической практике

М.И. Трипотень, О.А. Погорелова, Л.Ш. Хамчиева,
И.П. Колос, В.С. Шишкина, И.В. Архипов,
А.В. Гаврилов, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова 54

Другие вопросы ультразвуковой диагностики

Каскадное утолщение нервов в многоуровневых туннелях

Э.Ю. Малецкий, Н.Ю. Александров,
Е.В. Розенгауз, И.Э. Ицкович, М.М. Короткевич. 65

Рекомендации

Клинические рекомендации
по ультразвуковому исследованию печени
с применением контрастных препаратов.

Пересмотр от 2012 г.

Инициатива WFUMB–EFSUMB

с представительством AFSUMB, AIUM,

ASUM, FLAUS и ICUS 81

Мероприятия

6-й Московский международный курс
под эгидой ISUOG и РАСУДМ

“Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики
в медицине матери и плода”

23–25 мая 2017 года, г. Москва 117

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
Адрес для связи с редакцией vv@mitkov.ru

contents

Obstetrics and Gynecology Ultrasound

Clinical and syndromic approach and value of multiple congenital malformations in prenatal ultrasound diagnosis of non-chromosomal abnormalities

*L.A. Zhuchenko, E.N. Andreeva,
E.A. Kalashnikova, N.O. Odegova 10*

Comparative analysis of ultrasound and morphological changes in placental insufficiency

E.A. Nagaytseva, N.S. Serova 25

Cardiovascular Ultrasound

Left ventricle rotation and twist in children and adolescents born full-term

*E.N. Pavlyukova, M.V. Kolosova,
A.I. Unasheva, R.S. Karpov 39*

Gray-scale median analysis in assessment of carotid arteries atherosclerotic plaques and its clinical value

*M.I. Tripoten, O.A. Pogorelova, L.Sh. Khamchieva,
I.P. Kolos, V.S. Shishkina, I.V. Arkhipov, A.V. Gavrilov,
A.N. Rogoza, T.V. Balakhonova 54*

Other Trends in Ultrasound Diagnostics

Cascade Thickening of Nerves in Multilevel Tunnels

*E.Yu. Maletskiy, N.Yu. Alexandrov,
E.V. Rozengauz, I.E. Itskovich, M.M. Korotkevich 65*

Guidelines

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 81

Events

The 6th Moscow intensive course on behalf of ISUOG and RASUDM “Ultrasound Diagnosis in Maternal-Fetal Medicine”

May 23–25, 2017, Moscow 117

Клинико-синдромальный подход и значимость врожденных пороков развития в пренатальной ультразвуковой диагностике нехромосомных синдромов

Л.А. Жученко¹, Е.Н. Андреева^{1, 2}, Е.А. Калашникова^{1, 2}, Н.О. Одегова^{1, 2}

¹ ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии”, г. Москва

В настоящем исследовании для уточнения пренатального диагноза при множественных врожденных пороках развития нехромосомного генеза был использован клинико-синдромальный подход, в ходе которого поиск возможного синдрома проводился по ультразвуковым данным с использованием диагностической автоматизированной системы ОМІМ. В последующем для всех случаев была проведена верификация предположительного пренатального диагноза. Основным материалом для исследования послужили результаты ультразвукового обследования беременных

женщин Московской области за период 2011–2015 гг. с пренатально выявленными нехромосомными комплексами множественных врожденных пороков развития у плода ($n = 678$). Методами исследования плодного материала являлись цитогенетические ($n = 530$), молекулярно-цитогенетические ($n = 45$), а также молекулярно-генетические ($n = 103$). 337 (49,7%) из 678 случаев множественных врожденных пороков развития нехромосомной природы были отнесены к неклассифицированным комплексам, а в 341 (50,3%) случае были установлены 175 известных наследствен-

Л.А. Жученко – д.м.н., профессор, заведующая курсом пренатальной диагностики при кафедре медицинской генетики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Е.Н. Андреева – к.м.н., доцент курса пренатальной диагностики при кафедре медицинской генетики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая медико-генетическим отделением ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии”, г. Москва. Е.А. Калашникова – к.м.н., доцент курса пренатальной диагностики при кафедре медицинской генетики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель молекулярно-генетической лаборатории ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии”, г. Москва. Н.О. Одегова – ассистент курса пренатальной диагностики при кафедре медицинской генетики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики медико-генетического отделения ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии”, г. Москва.

Контактная информация: 101000 г. Москва, ул. Покровка, д. 22а, ГБУЗ МО МОНИИАГ, медико-генетическое отделение. Андреева Елена Николаевна. Тел.: +7 (916) 626-03-75. E-mail: mrrcm@mail.ru

ных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования и 166 известных ненаследственных синдромов и ассоциаций. Проведена оценка встречаемости ряда пороков развития (скелета, пальцев, лица, передней брюшной стенки). Выявленные при ультразвуковом исследовании пороки развития скелета, пальцев и лица имели более высокую частоту встречаемости в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования, пороки передней брюшной стенки – в группе ненаследственных синдромов и ассоциаций ($P < 0,0001$ для всех общих сравнений при использовании критерия χ^2).

Ключевые слова: пренатальная ультразвуковая диагностика, множественные врожденные пороки развития, ультразвуковые маркеры, нехромосомные синдромы, медико-генетическое консультирование.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня накоплено большое количество данных и имеется определенное количество публикаций о выявлении наследственных и ненаследственных нехромосомных синдромов и ассоциаций при пренатальной эхографии [1–4]. Однако дородовая идентификация нозологических форм синдромов не вошла в рутинную практику врачей пренатальной диагностики и носит случайный характер. В литературе отсутствуют четкие рекомендации о системном подходе к диагностике нехромосомных синдромов, нет диагностических алгоритмов и определенных схем взаимодействия врачей ультразвуковой пренатальной диагностики, генетиков, акушеров-гинекологов.

Клинически важный факт возможного наследования ряда форм множественных врожденных пороков развития (МВПР) определяет актуальность генетической верификации пренатального диагноза с установлением этиологии максимально возможного количества пренатально выявленных нехромосомных синдромов. В активно развивающейся пренатальной синдромологии ведущее место сегодня отводится безопасному, доступному и высокоинформа-

тивному ультразвуковому методу при подтверждении пренатального диагноза различными методами: лабораторными, лучевыми, патологоанатомическим исследованием, анализом фенотипа и родословной. Изучение хромосомного набора является обязательным и крайне важным во всех случаях ультразвукового выявления потенциально синдромального фенотипа плода для подтверждения либо исключения хромосомной этиологии патологии, в связи с чем пренатальное кариотипирование предлагается во всех случаях выявления МВПР. Применительно к нехромосомным синдромам цитогенетическое исследование позволяет лишь отвергнуть хромосомную природу данного комплекса пороков развития, но не установить диагноз. При этом таргетный анализ ДНК, направленный на поиск известной и описанной в литературе мутации картированного гена, наличие которой может быть причиной болезни, является не всегда информативным, а значит, и надежным методом диагностики [1]. Клинико-синдромальный подход к пренатальной диагностике МВПР может позволить диагностировать ряд нехромосомных наследственных и ненаследственных синдромов и ассоциаций, используя данные ультразвукового исследования. Уточненный диагноз определяет этиологию патологического состояния, что необходимо как для формирования адекватной пренатальной тактики при ведении настоящей беременности, так и для медико-генетического консультирования по прогнозу потомства в зависимости от типа наследования выявленного заболевания [2, 3].

Целью настоящего исследования явилось определение значимости врожденных пороков развития (ВПР) плода, выявленных при ультразвуковом обследовании в составе МВПР, в качестве потенциальных признаков для диагностики нехромосомных синдромов и ассоциаций с известной этиологией и различными типами наследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходным материалом для анализа явились случаи дородовой диагностики МВПР. Работа проведена на базе ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследова-

тельский институт акушерства и гинекологии". Всего за исследуемый период в различные сроки беременности пренатально было выявлено 1 693 случая МВПР различного генеза, 1 015 синдромов хромосомной этиологии (60,0%) были исключены из дальнейшего анализа.

В рамках медико-генетического приема всем пациенткам, включенным в исследование, заводились амбулаторные карты. Всего проанализировано 678 амбулаторных карт беременных с МВПР нехромосомного генеза у плода, где были собраны данные родословной, анамнеза, сведения о течении данной беременности и обо всех проведенных обследованиях, включая протоколы ультразвуковых исследований. Дополнительным материалом в исследовании явились архивированные ультразвуковые снимки и видеоклипы в режиме 2D/3D.

Основным методом в настоящем исследовании явилось ультразвуковое исследование. Ультразвуковые исследования проводились на ультразвуковых сканерах Voluson E8 (GE Healthcare, США), Accuvix XQ, Accuvix XG, Accuvix V20 (Samsung Medison, Южная Корея) с опцией объемной эхографии в режиме реального времени. При проведении исследования применялись датчики трансабдоминального и внутриверхотного сканирования, в том числе в режимах объемной эхографии. Режим поверхностной реконструкции использовался для изучения поверхностных структур плода (лица, ушных раковин, области шеи, наружных гениталий, конечностей). Для визуализации костной системы плода при остеохондродисплазиях, редукционных пороках конечностей, аномалиях позвоночника и ребер применялся специальный режим. Протокол пренатального эхографического исследования в I триместре беременности включал в себя оценку анатомии плода (в том числе наличие или отсутствие носовых костей и их экзогенность) и ряда фетометрических параметров: копчико-теменной размер, величина воротникового пространства, длина носовых костей. Также проводилась оценка кровотока в венозном протоке и на трикуспидальном клапане. При проведении ультразвукового исследования во II и III триместрах беременности производилась расширенная фетометрия с измерением межтеменного,

лобно-затылочного размеров, окружности головы плода, окружности грудной клетки, окружности живота, длины трубчатых костей, поперечного размера мозжечка, а также детальная оценка всех доступных визуализации анатомических структур плода. Во всех случаях оценивались локализация и особенности строения плаценты, количество сосудов в пуповине, а также количество околоплодных вод. В ряде случаев дополнительно использовалась доплерометрия. По показаниям абортусам и новорожденным ($n = 12$) с целью верификации пренатального диагноза проводилось постнатальное рентгеновское исследование (для сопоставления с данными ультразвукового исследования плода, полученными с помощью режима объемной визуализации (3D/4D) изучения костной системы плода).

В целях верификации пренатального диагноза в группе нехромосомных МВПР ($n = 678$) в 488 случаях были использованы методы инвазивной пренатальной диагностики (трансабдоминальная аспирация ворсин хориона в I триместре ($n = 303$) или амниоцентез (взятие околоплодных вод) во II триместре ($n = 185$) беременности), основанные на внутриматочной манипуляции под ультразвуковым контролем после предварительного клинического обследования, в асептических условиях, с использованием одноразовых пункционных игл. В 190 случаях на лабораторное исследование был представлен постабортный плодный материал.

Методами исследования плодного материала являлись цитогенетические ($n = 530$), молекулярно-цитогенетические ($n = 45$), а также молекулярно-генетические ($n = 103$). Изучение хромосомного набора плода и новорожденного проводилось с использованием микроскопов CX-4L (Olympus, Германия), Axio Lab (Carl Zeiss, Германия) и компьютерного комплекса анализа хромосом Ikaros (MetaSystems, Германия).

Диагностический поиск возможного кандидатного синдрома при нехромосомных комплексах МВПР проводился во всех изучаемых случаях ($n = 678$) при помощи ежедневно обновляемого международного классификатора *OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)*, где представлены все известные на сегодняшний день фенотипы и генотипы наследуемых болезней челове-

ка. Онлайн-версия *OMIM* (<http://www.omim.org>) была создана в 1985 г., став доступной для всех пользователей Интернета с 1987 г. В целях установления возможного наследственного характера патологии и определения потенциального типа наследования также использовался генеалогический метод анализа родословной ($n = 678$).

В случае прерывания беременности с летальными и тяжелыми (инвалидизирующими) нехромосомными МВПР ($n = 400$) в сроках II триместра беременности либо при мертворождении или смерти новорожденного с МВПР нехромосомного генеза, диагностированными пренатально ($n = 20$), для верификации ультразвуковых данных использовалось патологоанатомическое исследование ($n = 420$), выполненное на базах проектур Московской области по схеме патологоанатомического исследования, принятой в практике детской патологической анатомии. В случае живорождения ребенка с МВПР проводился его осмотр врачом-генетиком с подробным описанием фенотипа и фотографированием новорожденного ($n = 69$). Все пренатально установленные ВПР, входящие в комплекс нехромосомных МВПР, были подтверждены как при патологоанатомическом исследовании в случае прерывания беременности во II триместре, так и при осмотре ребенка врачом-генетиком в случае живорождения. В случаях прерывания беременности по медицинским показаниям в сроках I триместра беременности ($n = 189$) диагностика ВПР была подтверждена медицинскими документами, свидетельствующими о пренатально диагностированном нехромосомном синдроме при МВПР у плода, архивированными ультразвуковыми снимками и видеоклипами.

Всем семьям с пренатально выявленными МВПР нехромосомного генеза у плода ($n = 678$) постнатально по подтвержденному диагнозу было проведено медико-генетическое консультирование в целях определения дальнейшей репродуктивной тактики семьи, зависящей от типа наследования выявленного синдрома и степени повторного риска.

Статистический анализ был проведен с использованием программы MedCalc. Достоверность различий полученных данных была оценена с помощью критерия χ^2 . Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что МВПР нехромосомного генеза по своей природе гетерогенны. Выделяют наследственные и ненаследственные синдромы, ассоциации и неклассифицированные комплексы. Клинико-синдромальный подход к пренатальной диагностике МВПР позволяет в ряде случаев оценить этиологическую природу патологии и, как следствие этого, риск повторения данного заболевания, что необходимо для формирования репродуктивного прогноза в семье [2, 3]. Синдромы с известным типом наследования, так называемые наследственные синдромы, представлены моногенными синдромами, в структуре которых наиболее часто встречаются аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные нозологии. Кроме того, существуют известные ненаследственные синдромы и ассоциации, зарегистрированные в международном классификаторе наследственных и ненаследственных синдромов и ассоциаций (*OMIM*). Судить о типе наследования неклассифицированных комплексов ВПР на сегодняшний день не представляется возможным в связи с отсутствием опубликованных данных о причинах их возникновения.

Для всех 678 случаев пренатально выявленных различных комплексов МВПР нехромосомного происхождения был проведен клинико-синдромальный поиск возможного кандидатного синдрома на сайте *OMIM*, используя выявленные ультразвуковые патологические признаки нарушения строения органов у плода. В 341 из 678 (50,3%) случаев пренатально диагностированные нехромосомные комплексы МВПР имели регистрационный номер в *OMIM* с описанием этиологии синдрома и типа наследования, 337 (49,7%) случаев были расценены как неклассифицированные комплексы и в дальнейший анализ не включены. Сочетание различных ВПР при них было отнесено к случайным вариантам, поскольку оно не входило ни в один из описанных на сегодняшний день синдромов и ассоциаций. Безусловно, что большая часть этих комплексов действительно представляет собой случайное сочетание 2–3 врожденных пороков развития, однако некоторые из них могут быть не случайны,

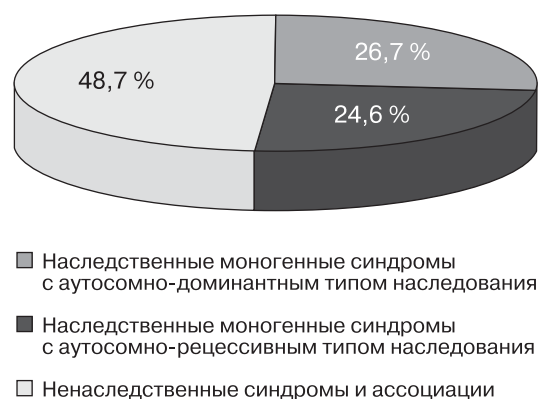


Рис. 1. Структура пренатально установленных диагнозов при МВПР нехромосомной этиологии (n = 341).

а представлять собой новые, не выделенные пока в самостоятельные нозологические формы, синдромы. На сегодняшний день МВПР нехромосомной этиологии требуют дальнейшего изучения исследователями, описания и выделения их в качестве новых синдромов и ассоциаций, что будет возможно при накоплении большего количества случаев и их анализе [4].

Оценка частоты отдельных ВПР, используемых при клинко-синдромальном подходе в качестве клинических признаков для пренатальной диагностики нехромосомных синдромов, была проведена для пренатально установленных и верифицированных случаев (n = 341). Из 341 проанализированного с использованием клинко-синдромального подхода нехромосомного синдрома в 91 случае были установлены наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования, в 84 – наследственные моногенные синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования. Группу известных ненаследственных синдромов и ассоциаций составили 166 случаев. Структура пренатально установленных диагнозов при МВПР нехромосомной этиологии продемонстрирована на рис. 1. Нозологические формы выявленных наследственных моногенных и ненаследственных синдромов и ассоциаций представлены в табл. 1–3.

Для пренатально установленных нехромосомных наследственных моногенных и ненаследственных синдромов и ассоциа-

Таблица 1. Нозологические формы выявленных наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования с регистрационным номером в OMIM (n = 91)

Название синдрома	Абсолютное количество	OMIM
Apert syndrome	8	101200
Achondroplasia	5	100800
Cornelia de Lange syndrome	1	122470
Hypochondroplasia	10	146000
EEC syndrome	4	129900
Klippel–Feil syndrome	2	118100
Contractural arachnodactyly, congenital	1	121050
Osteogenesis imperfecta, type I	10	166200
Split hand/foot malformation 1	4	183600
Thanatophoric dysplasia, type I	15	187600
Frontonasal dysplasia 1	6	136760
Holt–Oram syndrome	6	142900
Beckwith–Wiedemann syndrome	1	130650
Ablepharon-macrostomia syndrome	1	200110
FFU syndrome	1	228200
Lymphedema, hereditary, IA	1	153100
Noonan syndrome 1	2	163950
Larsen syndrome	1	150250
Arthrogryposis multiplex congenita, distal, type 1	1	108120
Polycystic kidney disease, adult type I	2	173900
Campomelic dysplasia	9	114290

Таблица 2. Нозологические формы выявленных наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования с регистрационным номером в *OMIM* (n = 84)

Название синдрома	Абсолютное количество	<i>OMIM</i>
Agnathia-otocephaly complex	3	202650
Acrocallosal syndrome	1	200990
Polycystic kidney infantile type 1	11	263200
Achondrogenesis, type IA	8	200600
Hydroletharus syndrome	1	236680
Diastrophic dysplasia	3	222600
Short-rib thoracic dysplasia with or without polydactyly	7	263520
Escobar syndrome	2	265000
Meckel syndrome 1	6	249000
Fetal akinesia deformation sequence	11	208150
Seckel syndrome 1	1	210600
COFS syndrome 1	3	214150
Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A	6	236670
Ellis-van Creveld syndrome	3	225500
Spondylocostal dysostosis 1, autosomal recessive	6	277300
Short-rib thoracic dysplasia 1 with or without polydactyly	4	208500
Fryns syndrome	3	229850
Fraser syndrome	1	219000
Fibrochondrogenesis 1	1	228520
Robinow syndrome	2	268310
Prune belly syndrome	1	100100

Таблица 3. Нозологические формы выявленных ненаследственных синдромов и ассоциаций с регистрационным номером в *OMIM* (n = 166)

Название синдрома	Абсолютное количество	<i>OMIM</i>
OEIS complex	15	258040
VATER/VACTERL association	8	192350
Heterotaxy, visceral	22	606325
Hemifacial microsomia	4	164210
Caudal regression syndrome	12	600145
Klippel-Trenaunay-Weber syndrome	3	149000
Maxillonasal dysplasia, Binder syndrome	3	155050
Thoracoabdominal syndrome	18	313850
Amniotic bands syndrome, ADAM complex	67	217100
Renal hypodysplasia/aplasia 1 with sirenomelia	6	191830
Pierre Robin syndrome	6	261800
CHARGE syndrome	2	214800

ций (n = 341) в случае прерывания беременности в сроках II триместра (n = 132) либо при мертворождении или смерти новорожденного (n = 15) для верификации пренатального диагноза использовались данные патологоанатомического исследования (n = 147), при котором были подтверждены все пренатально выявленные в составе

МВП пороки, использованные в пренатальный период для поиска возможного кандидатного синдрома на сайте *OMIM*. В случаях прерывания беременности в сроках I триместра (n = 160) архивированные ультразвуковые снимки и видеоклипы анализировались несколькими специалистами пренатальной ультразвуковой диаг-

Таблица 4. Встречаемость патологии скелета, пальцев, лица, передней брюшной стенки в группах установленных нехромосомных (наследственных моногенных и ненаследственных) синдромов и ассоциаций

Показатели	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования (n = 91)	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования (n = 84)	Ненаследственные синдромы и ассоциации (n = 166)
Патология скелета	71 (78,0%)	54 (64,3%)	81 (48,8%)
Патология пальцев	35 (38,5%)	22 (26,2%)	13 (7,8%)
Патология лица	50 (55,9%)	32 (38,1%)	51 (30,7%)
Патология передней брюшной стенки	4 (4,4%)	—	80 (48,2%)

Примечание: определяется достоверность различий между тремя группами в частоте при $P < 0,0001$.

Таблица 5. Встречаемость пороков развития длинных трубчатых костей, грудной клетки и позвоночника в группах установленных нехромосомных (наследственных моногенных и ненаследственных) синдромов и ассоциаций

Показатели	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования (n = 91)	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования (n = 84)	Ненаследственные синдромы и ассоциации (n = 166)
Укорочение длинных трубчатых костей с искривлением	25 (27,5%)	9 (10,7%)	2 (1,2%)
Укорочение длинных трубчатых костей без искривления	24 (26,4%)	16 (19,0%)	3 (1,8%)
Редукционные пороки конечностей	10 (11,0%)	1 (1,2%)	30 (18,1%)
Гипоплазия/деформация грудной клетки	24 (26,4%)	24 (28,6%)	3 (1,8%)
Патология позвоночника	9 (9,9%)	23 (27,4%)	62 (37,3%)

Примечание: определяется достоверность различий между тремя группами в частоте при $P < 0,0001$.



Рис. 2. Выраженное укорочение конечностей. Thanatophoric dysplasia. OMIM: 187600.

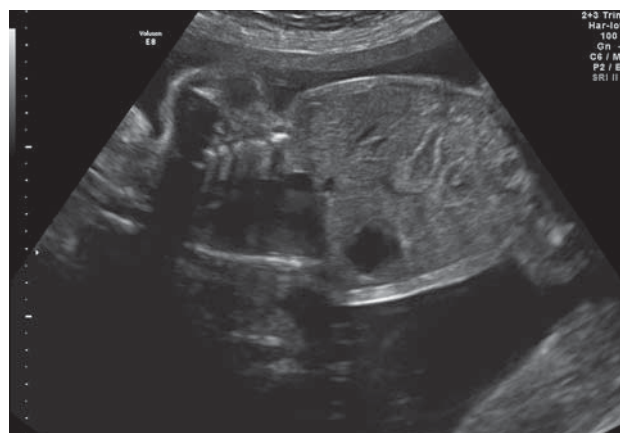


Рис. 3. Гипоплазия грудной клетки. Thanatophoric dysplasia. OMIM: 187600.

ностики независимо. При рождении детей с пренатально установленными нехромосомными наследственными моногенными или ненаследственными синдромами и ассоциациями пренатальный диагноз был подтвержден при осмотре врачом-генетиком ($n = 34$).

При анализе спектра значимых для уточнения диагноза пороков развития у плода установлено, что из 341 верифицированного случая пренатальной диагностики известных нехромосомных (наследственных моногенных и ненаследственных) синдромов и ассоциаций в 206 (60,4%) случаях встречалась патология скелета, в 133 (39%) – патология лица, в 84 (25%) – патология передней брюшной стенки, в 70 (20,5%) – патология пальцев. Частота встречаемости данных пороков была различна в группах наследственных моногенных синдромов и ненаследственных синдромов и ассоциаций ($P < 0,0001$) (табл. 4).

Патология скелета

При анализе пренатально диагностированных нехромосомных комплексов МВПР с установленной этиологией ($n = 341$) выявлено, что патология скелета встречалась в 71 из 91 случая наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования, в 54 из 84 случаев наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования, в 81 из 166 случаев ненаследственных синдромов и ассоциаций ($P < 0,0001$). Частота ультразвукового выявления патологии скелета в диагностике нехромосомных синдромов составила 60,4%. В патологию скелета нами были включены пороки развития длинных трубчатых костей, грудной клетки и позвоночника у плода. При этом в рамках одного клинического случая могло наблюдаться одновременное сочетание нескольких видов ВПР, отнесенных в исследовании к патологии скелета (табл. 5, рис. 2, 3).

По литературным данным, гипоплазия и деформация грудной клетки являются клиническими признаками ряда наследственных моногенных синдромов. Известно, что крабообразная грудная клетка с деформацией и асимметрией ребер наблюдается при Spondylocostal dysostosis 1, autosomal recessive (OMIM: 277300) [5], гипоплазия грудной клетки встречается при Cerebro-oculofacioskeletal syndrome 1 (OMIM:

214150), Short-rib thoracic dysplasia with or without polydactyly (OMIM: 263520), Ellis-van Creveld syndrome (OMIM: 225500), Achondrogenesis, type IA (OMIM: 200600), Campomelic dysplasia (OMIM: 114290), Thanatophoric dysplasia, type I (OMIM: 187600) [6–8].

Патология позвоночника включает его деформацию (сколиоз), отсутствие части отдела позвоночника, наличие полупозвонков. Большое значение для пренатальной синдромологии имеет диагностика полупозвонков, поскольку эта патология не только является причиной сколиоза, но и входит в состав VATER/VACTERL association (OMIM: 192350), которые сопровождаются МВПР. Название ассоциации складывается из комплекса ВПР различных органов и систем: “V” подразумевает наличие ВПР позвоночника (рис. 4), “A” – атрезии ануса, “C” – пороков сердца, “TE” – трахеоэзофагального свища при атрезии пищевода, “R” – различных ВПР почек, “L” – патологии конечностей. Наличие минимум трех из вышеперечисленных пороков позволяет исследователю выставить диагноз данной генетической ассоциации [9].

Патология пальцев

По опубликованным в литературе данным, патология пальцев часто встречается при наследственных синдромах [1, 10]. В настоящем исследовании патология пальцев плода встречалась в 70 из 341 (20,5%) случаев, то есть в каждом пятом случае. При ненаследственных синдромах и ассо-

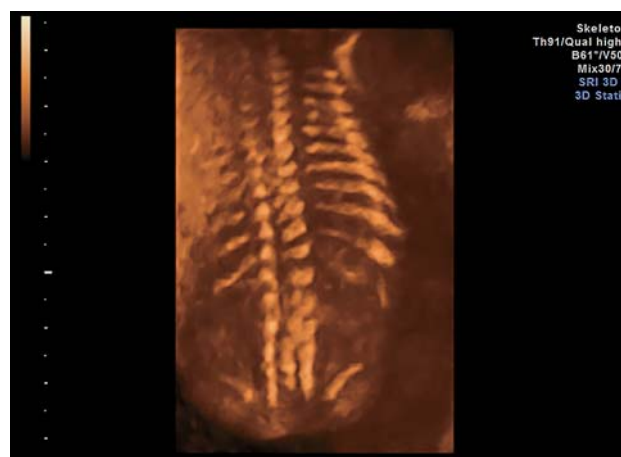


Рис. 4. Полупозвонки. VATER association. OMIM: 192350.

Таблица 6. Встречаемость типов патологии пальцев в группах установленных нехромосомных (наследственных моногенных и ненаследственных) синдромов и ассоциаций

Показатели	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования (n = 91)	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования (n = 84)	Ненаследственные синдромы и ассоциации (n = 166)
Брахидактилия	3 (3,3%)	2 (2,4%)	–
Камптодактилия	2 (2,2%)	4 (4,8%)	–
Олигодактилия/ редукционные пороки пальцев	7 (7,7%)	–	9 (5,4%)
Полидактилия	–	11 (13%)	–
Синдактилия	9 (9,9%)	2 (2,4%)	2 (1,2%)
Эктродактилия	9 (9,9%)	–	–
Другое	5 (5,5%)	3 (3,6%)	2 (1,2%)

Примечание: определяется достоверность различий между тремя группами в частоте при $P < 0,0001$.

циациях патология пальцев встречалась в 13 (7,8%) случаях, в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования – в 35 (38,5%), в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования – в 22 (26,2%) случаях ($P < 0,0001$). В табл. 6 и на рис. 5, 6 продемонстрированы различные типы патологии пальцев (числа, формы, положения), которые встретились при пренатальной идентификации МВРР различной этиологии.

Как видно из представленных данных, отмечаются достоверные различия в частоте различных типов патологии пальцев в исследуемых группах. Если проанализировать частоту отдельных типов патологии пальцев, то олигодактилия (включая моно-

дактилию) встречается достоверно чаще при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-доминантным типом наследования (при сравнении с наследственными моногенными синдромами с аутосомно-рецессивным типом наследования и ненаследственными синдромами и ассоциациями при $P < 0,05$), синдактилия – при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-доминантным типом наследования (только при сравнении с ненаследственными синдромами и ассоциациями при $P < 0,05$), эктродактилия – при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-доминантным типом наследования (при сравнении с наследственными моногенными синдромами с аутосомно-рецессивным типом наследования и ненаслед-



Рис. 5. Полидактилия. Ellis-van Creveld syndrome. OMIM: 225500.

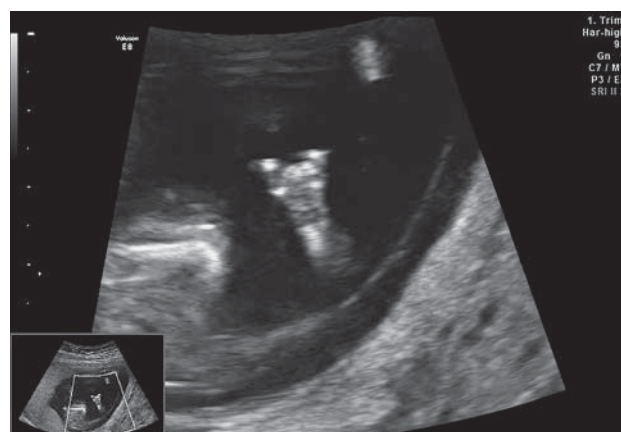


Рис. 6. Эктродактилия кисти. EEC syndrome. OMIM:129900.

ственными синдромами и ассоциациями при $P < 0,001$), полидактилия – при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-рецессивным типом наследования (при сравнении с наследственными моногенными синдромами с аутосомно-доминантным типом наследования и ненаследственными синдромами и ассоциациями при $P < 0,01$), камптодактилия – при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-рецессивным типом наследования (только при сравнении с ненаследственными синдромами и ассоциациями при $P = 0,02$). Достоверность различий в частоте брахидактилии и других типов патологии пальцев, учтенных в табл. 6, при сравнении трех групп не определяется. Подобного рода обобщающих исследований со сравнительным анализом частоты патологии пальцев при синдромах различной этиологии в литературе найти не удалось.

Зарегистрированные в группе ненаследственных синдромов и ассоциаций случаи олигодактилии входили в синдромы амниотических тяжелей. Проходя через амниотическую полость, амниотические тяжели могут связывать между собой отдельные участки плаценты, пуповины и тела плода, формируя вторичные аномалии. Наиболее часто у новорожденных обнаруживаются кольцевые перетяжки на одной или нескольких конечностях, дистальнее которых обычно наблюдается увеличение конечности в объеме вследствие лимфостаза или отека под-

кожно-жировой клетчатки. Кроме этого, сдавление периферических нервов вызывает паралич конечностей по периферическому типу и атрофию мышц пораженной конечности, а сдавление магистральных артерий ведет к ишемии и некрозам тканей. В отдельных случаях тяжели могут привести к полной ампутации фаланг пальцев или всей конечности. При этом ампутированные части находятся свободно в амниотической жидкости. Все описанные варианты не представляют собой отдельные формы, являясь стадиями одного и того же патологического процесса, этиологическим фактором которого служит механическое сдавление [11–13].

Патология лица

В 133 (39,0%) из 341 случая нехромосомных комплексов МВНР с пренатально уточненной этиологией нами была выявлена патология лица плода, которая включала также различные изменения строения глаз, ушей, носа, верхней и нижней челюсти. Так, в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования патология лица встречалась в 50 из 91 случая, в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования – в 32 из 84 случаев, в группе ненаследственных синдромов и ассоциаций – в 51 из 166 случаев ($P < 0,0001$). Виды патологических изменений лицевого фенотипа плода продемонстрированы в табл. 7.

Таблица 7. Встречаемость типов патологических изменений лицевого фенотипа в группах установленных нехромосомных (наследственных моногенных и ненаследственных) синдромов и ассоциаций

Показатели	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования (n = 91)	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования (n = 84)	Ненаследственные синдромы и ассоциации (n = 166)
Плоское лицо/ гипоплазия средней трети лица	6 (6,6%)	3 (3,6%)	6 (3,6%)
Патология глаз	18 (19,8%)	9 (10,7%)	3 (1,8%)
Расщелина губы/неба	9 (9,9%)	4 (4,8%)	33 (19,9%)
Патология строения ушей	3 (3,3%)	8 (9,5%)	6 (3,6%)
Патология строения носа/переносицы	24 (26,4%)	6 (7,1%)	5 (3,0%)
Микрогнатия	12 (13,2%)	18 (21,4%)	7 (4,2%)

Примечание: определяется достоверность различий между тремя группами в частоте при $P < 0,0001$.



Рис. 7. Гипертелоризм. Frontonasal dysplasia. OMIM: 136760.



Рис. 8. Запавшее переносье, длинный фильтр, гипоплазия средней трети лица. Frontonasal dysplasia. OMIM: 136760.

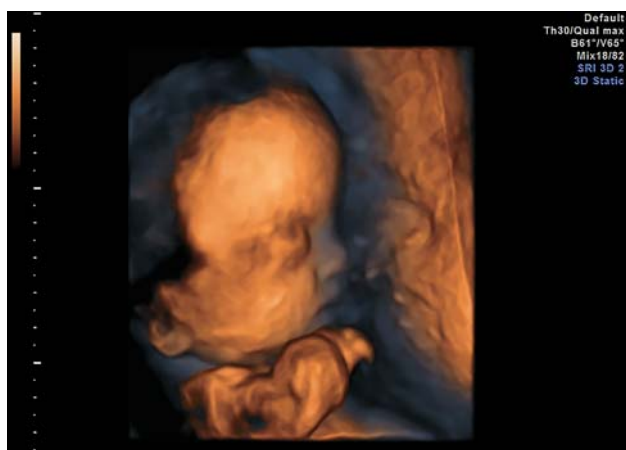


Рис. 9. Гипоплазия носа, низко расположенные уши. Thanatophoric dysplasia. OMIM: 187600.



Рис. 10. Гипоплазия средней трети лица, плоское переносье, уменьшенная верхняя челюсть. Maxillonasal dysplasia, Binder syndrome. OMIM: 155050.

Как и в случаях с патологией скелета, в ряде наблюдений было одновременное сочетание нескольких видов патологических изменений лица (рис. 7, 8). Согласно данным литературы, наиболее часто в составе нехромосомных синдромов встречаются гипоплазия нижней либо средней трети лица, плоское лицо, запавшая переносица, нависающий лоб, патологические формы строения носа и ушей [14] (рис. 9, 10). Однако если при рутинном генетическом приеме в постнатальном периоде описание этих изменений не вызывает трудностей, то оценка их в пренатальном периоде при эхографии дискуссионна ввиду субъективизма, связанного с отсутствием четких критериев оценки тех или иных эхографических признаков.

Особое место в оценке лицевого фенотипа принадлежит диагностике микрогнатии как наиболее изученному и объективному признаку с довольно четко определенными критериями диагностики (рис. 11). В нашем исследовании микрогнатия встретила в 37 случаях: в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования – в 12 случаях, при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-рецессивным типом наследования – в 18 случаях, в группе ненаследственных синдромов и ассоциаций – в 7 случаях ($P < 0,05$ для всех сравнений). Для объективной пренатальной оценки положения и размера нижней челюсти в своей работе мы использовали рекомендованные показатели различных индексов



Рис. 11. Микрогнатия. Pierre Robin syndrome. OMIM: 261800.

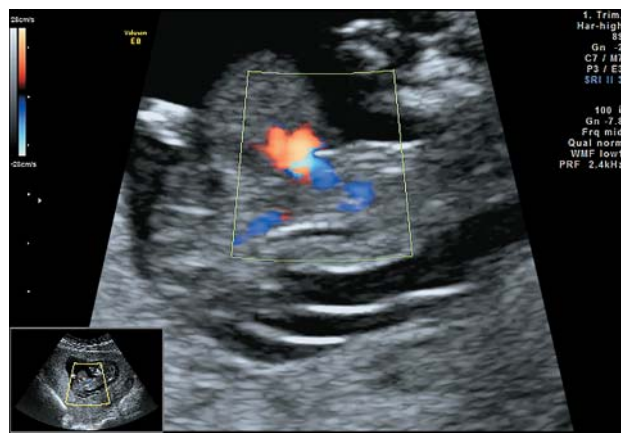


Рис. 12. Омфалоцеле больших размеров. Эктопия сердца. Thoracoabdominal syndrome. OMIM: 313850.

измерения нижней челюсти [15], оценку угла нижней челюсти [16] и нижнечелюстного промежутка (*mandibular “gap”*), визуализируемого уже в сроках первого скринингового ультразвукового исследования (11–14 нед беременности) [17, 18]. Одна из самых крупных работ в мире по изучению этого маркера принадлежит D. Paladini et al. [14], где представлено 50 случаев диагностики микрогнатии при различных синдромах как хромосомного, так и нехромосомного генеза. Однако даже в самом многочисленном на сегодняшний день исследовании микрогнатии нет данных о частоте встречаемости признака при нехромосомных синдромах с различными типами наследования.

Патология передней брюшной стенки

Среди всех случаев нехромосомных комплексов МВР с пренатально уточненной этиологией ($n = 341$) патология передней брюшной стенки была зарегистрирована нами в 84 (24,6%) случаях: при наследственных моногенных синдромах с аутомно-доминантным типом наследования – в 4 случаях, при ненаследственных синдромах и ассоциациях – в 80 случаях ($P < 0,0001$). Патология передней брюшной стенки представлена различными аномалиями: гастрошиз, омфалоцеле (рис. 12), обширные дефекты (вплоть до полного отсутствия передней брюшной стенки с эквентрацией внутренних органов при аномалии стебля тела, определяющим моментом в диагностике которой является отсутствие пуповины у плода) [19]. Обширные дефекты

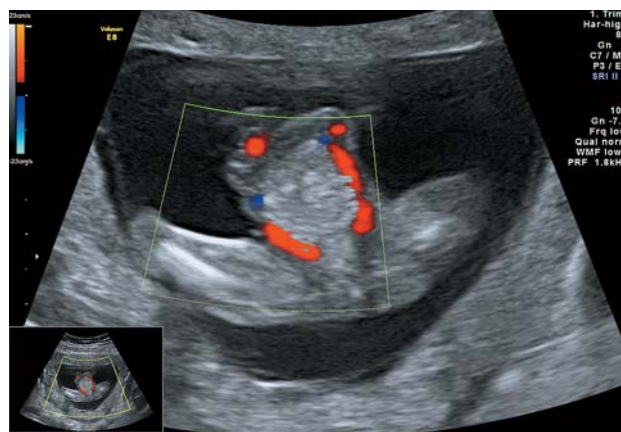


Рис. 13. Омфалоцеле, экстрофия клоаки. OEIS complex. OMIM: 258040.

передней брюшной стенки бывают составной частью OEIS complex (OMIM: 258040) (“O” – омфалоцеле, “E” – экстрофия клоаки, “I” – неперфорированный анус, “S” – дефекты позвоночника), заподозрить который можно в первую очередь по таким манифестным признакам, как экстрофия клоаки и омфалоцеле (рис. 13).

В пренатальной диагностике единственным диагностическим методом визуальной идентификации структурной патологии плода является ультразвуковое исследование. При проведении ультразвукового исследования, направленного на постановку пренатального диагноза, важна точная ультразвуковая верификация всего спектра выявленных ВР – так называемых ультразвуковых признаков (маркеров) патоло-

гии. В данное исследование были включены случаи пренатальной ультразвуковой диагностики нехромосомных МВПР у плода за 5-летний период, в каждом из которых для уточнения диагноза был применен клинико-синдромальный подход, когда выявленные ультразвуковые признаки патологии соотносились с фенотипическими признаками возможного известного синдрома. Так, в качестве клинических поисковых маркеров в автоматизированной системе *OMIM* служили ВПР, выявленные при ультразвуковом исследовании.

Уточнение пренатального диагноза при нехромосомных МВПР имеет огромную медико-социальную значимость. Помимо влияния диагноза на выбор пренатальной тактики наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования, известные ненаследственные синдромы и ассоциации имеют различный риск повторения, что определяет специфические мероприятия первичной и вторичной профилактики патологии в семье в дальнейшем.

По результатам оценки роли ряда ВПР для пренатальной идентификации нехромосомных синдромов и ассоциаций с различными типами наследования установлено, что выявленные при ультразвуковом исследовании в составе МВПР пороки развития скелета, патология пальцев и патология лица имели более высокую частоту встречаемости в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования, пороки передней брюшной стенки – в группе ненаследственных синдромов и ассоциаций ($P < 0,0001$ для всех общих сравнений) (см. табл. 2).

При более детальном анализе достоверности различий выяснено, что пороки развития скелета встречались достоверно чаще лишь при сравнении групп наследственных моногенных синдромов с различными типами наследования и ненаследственных синдромов и ассоциаций, между собой по частоте встречаемости группы наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования не различались. Объединенная группа наследственных моногенных синдромов с различными типами наследования по частоте также

достоверно различалась с группой ненаследственных синдромов и ассоциаций.

Патология пальцев достоверно чаще встречалась в группах наследственных моногенных синдромов (с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования) в сравнении с группой ненаследственных синдромов и ассоциаций (при отсутствии различий между собой).

Патология лица достоверно чаще встречалась в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования при сравнении с группой наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования и группой ненаследственных синдромов и ассоциаций (при отсутствии различий между группами наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования и ненаследственных синдромов и ассоциаций).

Что касается патологии передней брюшной стенки, то достоверно чаще данный порок встречался в составе нехромосомных МВПР, включенных в группу ненаследственных синдромов и ассоциаций, в сравнении с объединенной и отдельными группами наследственных моногенных синдромов с различными типами наследования.

Полученные результаты имеют важнейшую клиническую значимость для использования в практике, поскольку перечисленные пороки развития, выявленные при ультразвуковом исследовании, должны ориентировать врача ультразвуковой диагностики на необходимость проведения клинико-синдромального поиска (в соответствии с *OMIM*) в целях уточнения пренатального диагноза при нехромосомных МВПР. Установленный диагноз определяет адекватную акушерскую и постнатальную тактику и служит достоверным фактором для оценки степени повторного риска при медико-генетическом консультировании семьи врачом-генетиком.

Современная пренатальная медицина в рамках формирования новых подходов к раннему социальному и медицинскому прогнозу течения беременности ставит клинико-синдромальный поиск и оценку значимости пренатальных ультразвуковых маркеров патологии при МВПР у плода в разряд перспективных и эффективных диагностических технологий в пренаталь-

ной ультразвуковой диагностике известных нехромосомных наследственных и не наследственных синдромов и ассоциаций.

При поддержке Гранта РГНФ
№ 15-06-10977/15

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: атлас-справочник / Пер. с англ. под ред. А.Г. Азова. М.: Практика, 2011. 997 с.
2. Ильина Е.Г. Анализ семейных случаев множественных врожденных пороков развития с неустановленным нозологическим диагнозом // Медицинская генетика. 2006. № 4. С. 45–48.
3. Ильина Е.Г., Колосов С.В., Миронова С.И. Клинико-генетический анализ неклассифицированных комплексов множественных врожденных пороков развития на базе Белорусского генетического регистра // Медицинская генетика. 2005. № 3. С. 134–138.
4. Benacerraf B.R. Ultrasound of Fetal Syndromes. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008. 655 p.
5. Кох Л.В., Медведев М.В. Ультразвуковое исследование ребер плода: новое направление пренатальной оценки опорно-двигательной системы // Пренатальная диагностика. 2009. Т. 8. № 3. С. 188–192.
6. Андреева Е.Н. Пренатальная диагностика синдрома Ellis-van Creveld (хондроектодермальной дисплазии) // SonoAce Ultrasound. 2012. № 23. С. 15–20.
7. Маймон Э., Ромеро Р., Гецци Ф., Пакора П., Пилу Дж., Дженти Ф., Сильва С. Аномалии развития костной системы плода. Фетальные синдромы // Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. Изд. 6-е. Часть 1 / Под ред. А. Флейшера, Ф. Мэнинга, П. Дженти, Р. Ромеро / Пер. с англ. под ред. Е.В. Федоровой, А.Д. Липмана. М.: Видар, 2005. С. 485–631.
8. Jeanty P., Silva S.R. Asphyxiating thoracic dysplasia / Skeletal / Articles / TheFetus.net. Режим доступа: // <https://sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=335>, свободный. Загл. с экрана. 20.12.2016.
9. Козлова О.И., Косовцова Н.В., Шаманская Е.Ф. Пренатальная диагностика аномалий позвоночника, приводящих к врожденным сколиозам // Пренатальная диагностика. 2009. Т. 8. № 4. С. 298–301.
10. Fleischer A.C., Toy E.C., Lee W., Manning F.A., Romero R. Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice. 7th ed. NY: McGraw-Hill Medical, 2011. P. 551–552.
11. Вахарловский В.Г., Громыко Ю.Л., Гусева М.Е., Овсянникова М.А. Влияние амниотических перетяжек на формирование пороков развития у плода (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 1998. № 5. С. 13–15.
12. Гулькевич Ю.В., Маккавеева М.Ю., Никифоров Б.И. Патология последа человека и ее влияние на плод. Минск: Беларусь, 1968. 232 с.
13. Quintero R.A., Morales W.J., Phillips J. et al. In utero lysis of amniotic bands // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1997. V. 10. No. 5. P. 316–320.
14. Paladini D., Morra T., Teodoro A. et al. Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: the jaw index // Obstet. Gynecol. 1999. V. 93. No. 3. P. 382–386.
15. Paladini D. Fetal micrognathia: almost always an ominous finding // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010. V. 35. No. 4. P. 377–384.
16. Palit G., Jacquemyn Y., Kerremans M. An objective measurement to diagnose micrognathia on prenatal ultrasound // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2008. V. 35. No. 2. P. 121–123.
17. Sepulveda W., Wong A.E., Andreeva E. et al. A novel, simple technique for the diagnosis of micrognathia in the first-trimester: identification of the receding chin on the retronsal triangle (RNT) view // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011. V. 38. Suppl. 1. P. 164.
18. Sepulveda W., Wong A.E., Vinals F. et al. Absent mandibular gap in the retronsal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2012. V. 39. No. 2. P. 152–156.
19. Чубкин И.В., Некрасова Е.С., Воронин Д.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика киллосомы при одноплодной и многоплодной беременности: частные случаи и обзор литературы // Пренатальная диагностика. 2010. Т. 9. № 1. С. 60–70.

REFERENCES

1. Johns K.L. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Expert Consult / Translated from English. Ed. by A.G. Azov. Moscow: Praktika, 2011. 997 p. (Book in Russian)
2. Ilina E.G. Analysis of family cases of multiple congenital malformations without nosological diagnosis // Medical Genetics. 2006. No. 4. P. 45–48. (Article in Russian)
3. Ilina E.G., Kolosov S.V., Mironova S.I. Clinical genetic analysis of unclassified complexes of multiple congenital malformations based on Belarussian genetic registry // Medical Genetics. 2005. No. 3. P. 134–138. (Article in Russian)
4. Benacerraf B.R. Ultrasound of Fetal Syndromes. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008. 655 p.
5. Kokh L.V., Medvedev M.V. Ultrasound examination of fetus ribs: new way of prenatal assessment of musculoskeletal system // Prenatal Diagnosis. 2009. V. 8. No. 3. P. 188–192. (Article in Russian)
6. Andreeva E.N. Prenatal diagnosis of Ellis-van Creveld syndrome (chondroectodermal dysplasia) // SonoAce Ultrasound. 2012. No. 23. P. 15–20. (Article in Russian)
7. Maymon E., Romero R., Ghezzy F., Pacora P., Pilu G., Jeanty P., Silva S. Fetal skeletal anomalies // Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice. 6th ed. Part 1 / Ed. by A. Fleischer, F. Manning, P. Jeanty, R. Romero / Translated from English. Ed. by E.V. Fedorova, A.D. Lipman. Moscow: Vidar, 2005. P. 485–631. (Book in Russian)

8. Jeanty P., Silva S.R. Asphyxiating thoracic dysplasia / Skeletal / Articles / TheFetus.net, www.sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=335 (assessed 20 October 2016).
9. Kozlova O.I., Kosovtsova N.V., Shamanskaya E.F. Prenatal diagnostic of spine disorders // Prenatal Diagnosis. 2009. V. 8. No. 4. P. 298–301. (Article in Russian)
10. Fleischer A.C., Toy E.C., Lee W., Manning F.A., Romero R. Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice. 7th ed. NY: McGraw-Hill Medical, 2011. P. 551–552.
11. Vaharlovsky V.G., Gromyko Yu.L., Guseva M.E., Ovsyannikova M.A. Influence of amniotic constrictions on fetal malformations development (literature review) // Problemy Reproduktsii. 1998. V. 5. P. 13–15. (Article in Russian)
12. Gulkevich Yu.V., Makkaveeva M.Yu., Nikiforov B.I. Pathology of the Human Placenta. Minsk: Belarus, 1968. 232 p. (Book in Russian)
13. Quintero R.A., Morales W.J., Phillips J. et al. In utero lysis of amniotic bands // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1997. V. 10. No. 5. P. 316–320.
14. Paladini D., Morra T., Teodoro A. et al. Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: the jaw index // Obstet. Gynecol. 1999. V. 93. No. 3. P. 382–386.
15. Paladini D. Fetal micrognathia: almost always an ominous finding // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010. V. 35. No. 4. P. 377–384.
16. Palit G., Jacquemyn Y., Kerremans M. An objective measurement to diagnose micrognathia on prenatal ultrasound // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2008. V. 35. No. 2. P. 121–123.
17. Sepulveda W., Wong A.E., Andreeva E. et al. A novel, simple technique for the diagnosis of micrognathia in the first-trimester: identification of the receding chin on the retronsal triangle (RNT) view // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011. V. 38. Suppl. 1. P. 164.
18. Sepulveda W., Wong A.E., Vinals F. et al. Absent mandibular gap in the retronsal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2012. V. 39. No. 2. P. 152–156.
19. Chubkin I.V., Nekrasova E.S., Voronin D.V. Prenatal ultrasound diagnosis of killoso in single and multiple pregnancy: cases and literature review // Prenatal Diagnosis. 2010. V. 9. No. 1. P. 60–70. (Article in Russian)

Clinical and syndromic approach and value of multiple congenital malformations in prenatal ultrasound diagnosis of non-chromosomal abnormalities

L.A. Zhuchenko¹, E.N. Andreeva^{1,2}, E.A. Kalashnikova^{1,2}, N.O. Odegova^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow

L.A. Zhuchenko – M.D., Ph.D., Professor, Director, Prenatal Diagnostics Division, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow. E.N. Andreeva – M.D., Ph.D., Associate Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Head of Medical Genetics Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow. E.A. Kalashnikova – M.D., Ph.D., Associate Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Head of Molecular Genetics Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow. N.O. Odegova – M.D., Assistant Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Medical Genetics Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow.

Clinical and syndromic approach was used for prenatal diagnosis of multiple congenital malformations of non-chromosomal genesis. The search for the syndrome was carried out according to ultrasound data using an automated diagnostic system OMIM. Subsequently, all cases were verified. The results of pregnant women ultrasound examination in the Moscow region for the period of 2011–2015 with prenatally detected non-chromosomal complexes of multiple congenital fetus malformations ($n = 678$) were analyzed. Cytogenetic ($n = 530$), molecular cytogenetic ($n = 45$), and molecular genetic ($n = 103$) methods were used for investigation. 337 (49.7%) from 678 cases of multiple congenital non-chromosomal malformations were identified as unclassified. In 341 (50.3%) cases 175 known monogenic hereditary syndromes with autosomal-dominant and autosomal-recessive types of inheritance and 166 known non-hereditary syndromes and associations were found. Assessed the prevalence of some malformations (skeleton, fingers, face, and anterior abdominal wall). Malformations of skeleton, fingers and face, identified with the help of ultrasound, had a higher prevalence in the group of monogenic hereditary syndromes with autosomal dominant inheritance, defects of anterior abdominal wall – in the group of non-hereditary syndromes and associations ($P < 0.0001$ for all comparisons).

Key words: prenatal ultrasound diagnosis, multiple congenital malformations, ultrasound markers, non-chromosomal abnormalities, medical genetic counseling.

Сравнительный анализ эхографических и морфологических изменений при плацентарной недостаточности

Е.А. Нагайцева, Н.С. Серова

ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации” (Сеченовский Университет), г. Москва

Цель исследования – выявление связи между эхографическими и морфологическими изменениями в плаценте при плацентарной недостаточности. В период с 2013 по 2014 г. из числа поступивших в родильный дом беременных были отобраны 18 пациенток в возрасте 25–37 лет, у которых после проведения ультразвукового исследования во время настоящей госпитализации были диагностированы признаки плацентарной недостаточности, не выявленные ранее. Сроки беременности у данных пациенток составляли от 22 до 32 нед. В 2 из 18 (11,1%) случаев роды были самопроизвольные: в одном – двойня с антенатальной гибелью плодов в сроке 24 нед, в другом – интранатальная гибель плода после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в 22–23 нед. При ультразвуковом исследовании в 89,5% (17 из 19) случаев было выявлено истончение плаценты, в 68,4% (13) – маловодие, в 63,2% (12) – прогрессирующее нарушение кровотока степени II–III, в 63,2% (12) – задержка роста плода степени II–III.

Ультразвуковые особенности паренхимы плаценты проявлялись в виде расширения межворсинчатых пространств различной степени выраженности в 10 из 19 (52,6%) случаев, картины преждевременного созревания плаценты – в 8 (42,1%), равномерно повышения эхогенности плаценты – в 1 (5,3%). У 6 из 18 (33,3%) пациенток были нарушения в системе гемостаза. Определение степени выраженности плацентарной дисфункции нередко вызывает сложности, что обосновывает целесообразность продолжения исследований в этом направлении.

Ключевые слова: пренатальная ультразвуковая диагностика, плацента, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, степень зрелости плаценты.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье плода в значительной степени зависит не только от его генетической программы, но и от структурной полноценности плаценты, которая обеспечивает функцию оптимального кровообращения [1, 2].

Е.А. Нагайцева – врач ультразвуковой диагностики, акушер-гинеколог, соискатель НИО Гибридных технологий лучевой медицины НИЦ ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва. Н.С. Серова – д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующая НИО Гибридных технологий лучевой медицины НИЦ, профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва.

Контактная информация: 119991 г. Москва, ул. Малая Трубецкая, д. 8, НИО Гибридных технологий лучевой медицины. Нагайцева Елена Анатольевна. Тел.: +7 (906) 092-87-87. E-mail: dr.nagaytseva@gmail.com

Плацентарная недостаточность – ключевая проблема акушерства, неонатологии, патологии анте- и перинатального периода, поскольку функциональная несостоятельность плаценты приводит к угрозе прерывания беременности, отставанию роста плода и, возможно, даже к его гибели [3–5].

Сроки проведения ультразвуковых исследований во время беременности оказывают влияние на качество дородового обследования и должны определяться оптимальной визуализацией внутренних органов плода с целью точной диагностики врожденных пороков развития и использоваться для оценки экстраэмбриональных структур, необходимых для адекватного внутриутробного развития человека [1, 6].

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н от 1 ноября 2012 г. “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», скрининговое ультразвуковое исследование проводится трехкратно: при сроках беременности 11–14, 18–21 и 30–34 нед [7].

Важной составляющей единого полноценного внутриутробного процесса является соответствие зрелости плаценты гестационному сроку, что обеспечивает адекватность развития плода и его защиты [6, 8, 9]. При эхографическом исследовании различные этапы созревания ворсин при физиологическом течении беременности соответствуют определенным степеням зрелости плаценты [10–12].

Визуализация в паренхиме плаценты нехарактерных для данного гестационного срока беременности структур позволяет выявить инфаркты, кисты, гипер- или гипоплазию плаценты, явления плацентита и другие изменения, которые свидетельствуют о нарушении нормального функционирования плаценты и могут в последующем приводить к задержке роста плода [13–15].

Для диагностики плацентарной недостаточности используют ультразвуковое исследование, кардиотокографию и биофизический профиль плода. Биофизический профиль плода дает информацию о функциональном состоянии с 28 нед, данные кардиотокографии наиболее информатив-

ны с 32 нед беременности в связи с окончательным формированием миокардиального рефлекса у плода [4, 16].

В настоящее время доплерография маточных артерий стала используемым методом, входящим в комбинированную оценку риска развития преэклампсии и задержки роста плода при первом скрининговом обследовании в 11–14 нед беременности [17, 18].

Допплерометрическое исследование кровотока в артериях и венах функциональной системы мать–плацента–плод считается основным диагностическим методом контроля состояния плода со срока 24 нед [19–21]. Цветовое доплеровское картирование косвенно может предоставлять общую информацию о метаболической активности плаценты, органов и систем плода. По васкуляризации и специфическим профилям артериальных скоростей, их качественной и количественной оценке предоставляется возможность характеризовать эту активность [22]. Полученные данные оценивают состояние плацентарного кровообращения и его соответствие потребности плода на протяжении II и III триместров беременности, а также в сроки пролонгирования беременности [23, 24]. Задержка роста плода как критерий тяжести плацентарной недостаточности по рекомендуемым в настоящее время нормативам проведения ультразвуковых исследований чаще выявляется только в III триместре после 30 нед и практически уже не поддается лечению [1, 3–5]. Несмотря на большие успехи, достигнутые в изучении плацентарного кровотока, профилактика плацентарной дисфункции остается малоэффективной. Это связано с запоздалой диагностикой и отсутствием достоверных критериев адекватности проводимой терапии [1–5, 21, 25–28].

Последние годы отмечается тенденция к акцентированию внимания на диагностике плацентарной недостаточности. По данным ежегодных статистических отчетов ГБУЗ г. Москвы “Родильный дом №18 Департамента здравоохранения г. Москвы”, на первом месте в структуре осложнений во время беременности находится плацентарная недостаточность, что составило в 2013 г. 484 (20,1%) случая, в 2014 г. – 616 (28,9%) случаев. Это, соответственно, увеличило количество операций кесарева сечения по данному диагнозу и опередило

всегда преобладающий диагноз “преэклампсия”.

Цель исследования – выявление связи между эхографическими и морфологическими изменениями в плаценте при плацентарной дисфункции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2013 по 2014 г. из числа поступивших в ГБУЗ г. Москвы “Родильный дом №18 Департамента здравоохранения г. Москвы” беременных для пилотного исследования были отобраны 18 пациенток в возрасте 25–37 лет, у которых после проведения ультразвукового исследования во время настоящей госпитализации были диагностированы признаки плацентарной недостаточности, не выявленные ранее. Сроки беременности у данных пациенток составляли от 22 до 32 нед (табл. 1).

В 2 (11,1%) случаях беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ) (возраст пациенток – 27 и 31 год). Последнее ультразвуковое исследование по данным опроса беременных при поступлении было проведено в период с 11 по 20 нед и более не проводилось.

Диагнозами для поступления в стационар были угроза прерывания беременности (10 – 55,6%) и преэклампсия (8 – 44,4%). При этом ни у одной из пациенток не было в направительных диагнозах подозрений на плацентарную недостаточность.

Во всех случаях (18 – 100,0%) произошли преждевременные роды: у 16 (88,9%) путем операции кесарева сечения, из них в экстренном порядке (то есть в ближайшие часы) у 4. Показанием к операции явились

декомпенсация плацентарной недостаточности по данным доплерометрии, отсутствие эффекта от проводимой терапии. В 2 (11,1%) случаях роды были самопроизвольные: в одном – двойня с антенатальной гибелью плодов в сроке 24 нед, в другом – интранатальная гибель плода (после ЭКО и ПЭ) в 22–23 нед.

По результатам родов 17 (89,5%) из 19 новорожденных родились в состоянии асфиксии. Легкая степень (6–7 баллов по шкале Апгар) была в 7 (36,8%), средняя (4–5 баллов) – в 6 (31,6%), тяжелая (3–5 баллов) – в 4 (21,1%). Как было отмечено выше, в 2 случаях произошла гибель плодов, в одном из них была двойня.

При поступлении в стационар всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование на приборах SonoAce R7 (Samsung Medison, Южная Корея) и MyLab 40 (Esaote, Италия) датчиками конвексного сканирования с частотой 3,5–5,0 МГц по стандартным методикам.

Критериями оценки плацентарной недостаточности были следующие [3–5, 21, 23]:

- задержка роста плода (несоответствие результатов фетометрических измерений гестационному сроку на 2 и более стандартных отклонений; предполагаемый вес плода ниже значения 10-го перцентиля для соответствующего срока беременности при динамическом контроле через 7–14 дней; отклонение массы тела плода на 15% и более);

- эхографические особенности плаценты (распространенность высокоэхогенных включений в паренхиме плаценты, кистозных структур, зон повышенной эхогенности);

- несоответствие степени зрелости и толщины плаценты на момент исследования гестационному сроку при ультразвуковом исследовании;

- изменение количества околоплодных вод при ультразвуковом исследовании;

- изменения в системе гемостаза, выявляемые при лабораторных методах исследования;

- нарушение кровотока в системе мать–плацента–плод при ультразвуковом исследовании (степень тяжести плацентарной дисфункции оценивалась по кровотоку в артериях пуповины, средней мозговой ар-

Таблица 1. Сроки беременности (n = 18)

Сроки беременности, нед	Абсолютное количество	Относительное количество, %
22–23	1	5,6
23–24	1	5,6
27–28	7	38,9
28–29	2	11,1
30–31	1	5,6
31–32	6	33,3

Таблица 2. Степени задержки роста плода по срокам беременности

Сроки беременности, нед	Количество плодов	Степень задержки роста плода	Масса тела плода, г	Дефицит массы тела, %
22–23	1	I	340	15
23–24	двойня	I	430/460	15
27–28	3	I	850–900	15
	2	II	730 и 750	22
	2	III	600 и 620	33
28–29	2	II	876 и 940	22 и 27
30–31	1	I	1 200	21
31–32	2	II	1 100 и 1 168	28
	4	III	900, 985, 1 072 и 1 072	33

терии плода, венозном протоке плода и маточных артериях).

Верификация полученных результатов проводилась с помощью гистологического исследования плацент в послеродовом периоде, проведенного в ГБУЗ г. Москвы “Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы” и ГБУЗ “Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы”.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ течения беременности и исходов родов у 18 беременных. В 17 случаях беременность была одноплодной, в 1 – бихориальная биамниотическая двойня. Морфологически исследовано 19 плацент.

Тяжесть плацентарной дисфункции оценивается по совокупности факторов, одним из ведущих является степень задержки роста плода (табл. 2). Антенатально задержку роста плода выставляли, когда по данным фетометрии предполагаемая масса плода была ниже 10-го перцентилия или основные размеры плода были ниже среднего значения для данного гестационного срока на 2 и более стандартных отклонений. Степень I выставляли при отставании основных фетометрических показателей от данного гестационного срока на 2 нед или дефиците массы тела плода 15–21%. Степень II – несоответствие на 3–4 нед или дефицит массы 22–27%, степень III – больше 4 нед или 28–33% [3, 4].

Главным условием нормального внутриутробного развития плода является соответствие зрелости виллезного дерева сроку

гестации. В сроках, которые были в нашем исследовании, с 22 по 29 нед беременности степень зрелости плаценты должна быть 0, с 30 по 32 нед – I. Степень зрелости II расценивалась как патологическая. Понимание нормальной ультразвуковой семиотики позволяло правильно интерпретировать выявленные изменения в плаценте [8–12].

Степень зрелости 0 при физиологическом протекании беременности имеет место до 30 нед беременности. При эхографическом исследовании [8–10]:

- амниохориальная пластинка хорошо очерчена, прямая, представлена ровной и непрерывной линией; паренхима плаценты однородная, среднезернистая, центральная часть плаценты представляет собой отражение от многочисленных ворсин и крови в межворсинчатом пространстве;

- материнская поверхность плаценты выглядит менее четко в виде неравномерной эхонегативной зоны, представленной базальной пластиной и маточными сосудами; базальный слой не выделяется, сливаясь с тканью плаценты.

Ближе к сроку 28 нед амниохориальная пластинка становится более эхогенной за счет укрупнения стенок артерий и вен. Прирост соединительнотканного компонента в строме опорных и промежуточных дифференцированных ворсин объясняет появление единичных высокоэхогенных структур в срединной зоне плаценты [8–10].

Перечисленные выше эхографические признаки структуры плаценты характеризуют своевременную вторую волну инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий при их гестационной перестройке, последовательную дифференцировку ворсин из промежуточных

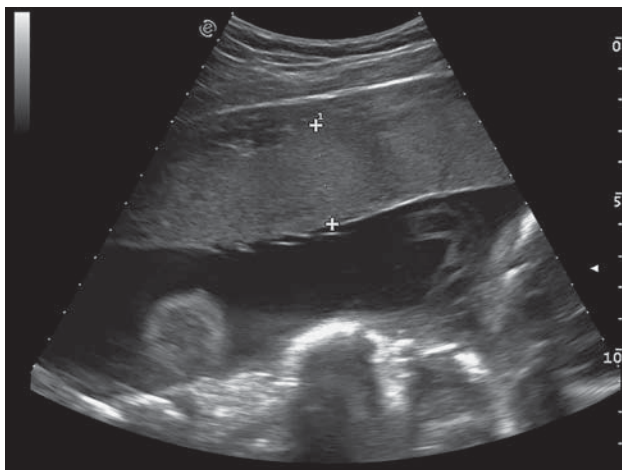


Рис. 1. Беременность 25–26 нед. Степень зрелости плаценты 0, что соответствует сроку беременности.



Рис. 2. Беременность 31–32 нед. Степень зрелости плаценты I, что соответствует сроку беременности.

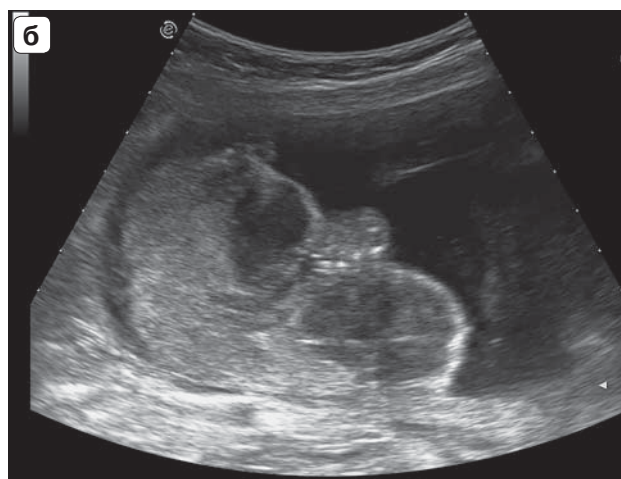
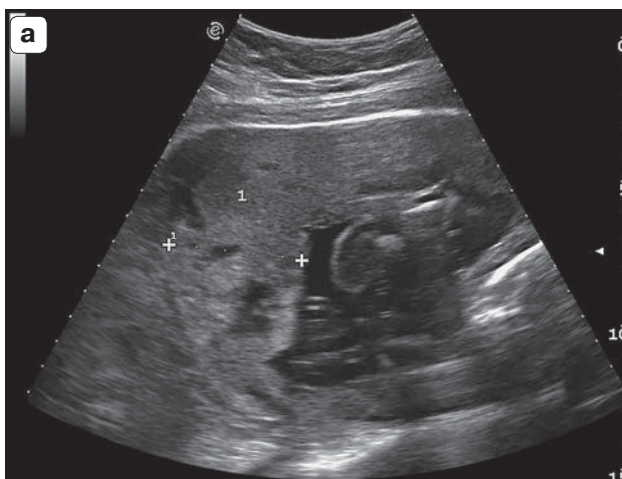


Рис. 3. Расширенные межворсинчатые пространства. а – беременность 23–24 нед. Бихориальная, биамниотическая двойня. Одна из плацент. б – беременность 25–26 нед. Плацента при одноплодной беременности. На обеих эхограммах визуализируется неоднородная с внутритридолевыми (а) и подхориальными (б) кистозно расширенными межворсинчатыми пространствами. Амниохориальная мембрана с нечетким, прерывистым контуром.

незрелых в промежуточные дифференцированные и увеличение их количества [8, 9, 11, 12] (рис. 1).

Степень зрелости I – в 30–32 нед происходит усложнение всех компонентов плаценты. Амниохориальная мембрана становится слегка волнистая с небольшим числом рассеянных эхогенных зон, базальный слой не дифференцирован, в паренхиме визуализируются эхопозитивные включения различной формы за счет увеличения соединительнотканного компонента стромы [8–11] (рис. 2).

У обследуемой группы пациенток в сроках 22–32 нед беременности во всех случаях (19 плацент) обращали на себя внимание эхографические особенности паренхимы плаценты. При этом у 10 (52,3%) беременных эхографически степень зрелости соответствовала сроку беременности, но в паренхиме плаценты визуализировались анэхогенные зоны (рис. 3).

В 8 (42,1%) случаях ультразвуковые признаки соответствовали преждевременному созреванию плаценты (ускоренному созреванию), когда высокоэхогенные вклю-

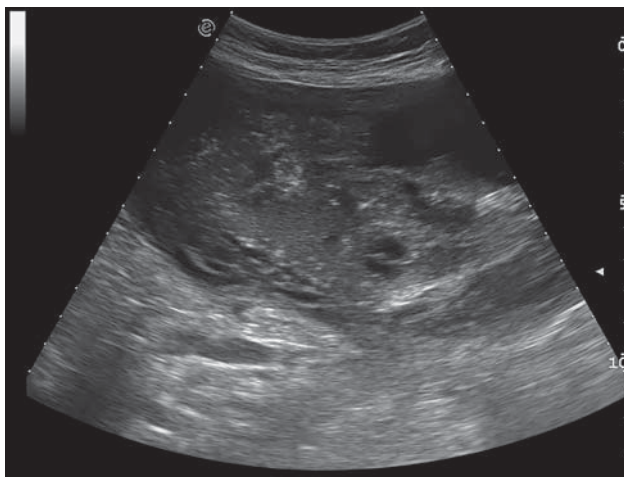


Рис. 4. Беременность 31–32 нед после ЭКО и ПЭ. Степень зрелости плаценты II, что не соответствует гестационному сроку. Определяются множественные высокоэхогенные включения и кистозно расширенные межворсинчатые пространства.

чения визуализировались по всей поверхности плаценты (рис. 4). В 1 (5,3%) наблюдении паренхима плаценты была равномерно повышенной эхогенности.

Изменение толщины плаценты и выявление утолщения или истончения по сравнению с нормативными показателями также свидетельствуют о плацентарной дисфункции. Толщину плаценты сравнивали с нормативными данными для каждого срока беременности [6].

В 17 (89,5%) случаях плацента была истончена и составила 20–24 мм. При этом

ее амниохориальная пластинка была с нечетким прерывистым контуром (рис. 5).

В 2 (10,5%) случаях отмечалось утолщение плаценты на фоне равномерно повышенной эхогенности паренхимы (рис. 6а) и пониженной эхогенности паренхимы с множественными анэхогенными включениями (рис. 6б). В первом наблюдении беременность наступила после ЭКО и ПЭ, в сроке 22–23 нед произошло преждевременное излитие околоплодных вод на фоне выраженного многоводия (индекс амниотической жидкости – 400 мм), за этим последовала интранатальная гибель плода. Толщина плаценты при ультразвуковом исследовании была 77,7 мм. При гистологическом исследовании плаценты выявлялись патологическая незрелость и асинхронное развитие котиледонов, а также очаговый париетальный хориодецидуит. У второй пациентки в 27–28 нед произошли преждевременные роды плодом с задержкой роста степени I, весом 850 г, средней степенью асфиксии (4–5 баллов). Толщина плаценты при ультразвуковом исследовании была 59,0 мм. По морфологическому заключению отмечались полнокровие сосудов ворсин и межворсинчатого пространства, афункциональные зоны, диссоциированное развитие ворсин котиледонов.

Плод развивается в окружении околоплодных вод, которые представляют собой его внутреннюю среду. Изменение их количества является признаком нарушения перфузионных процессов в плаценте и одним

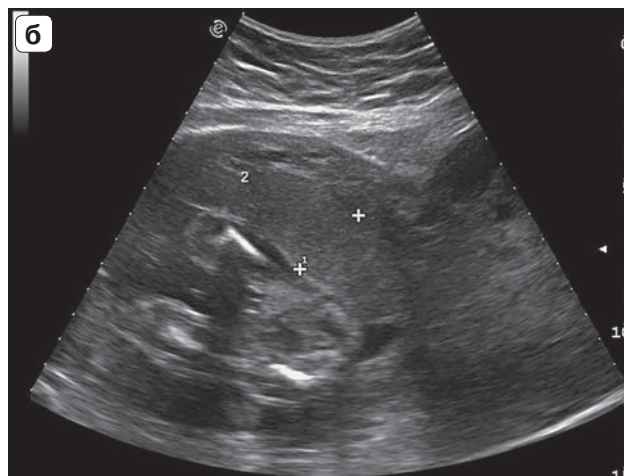
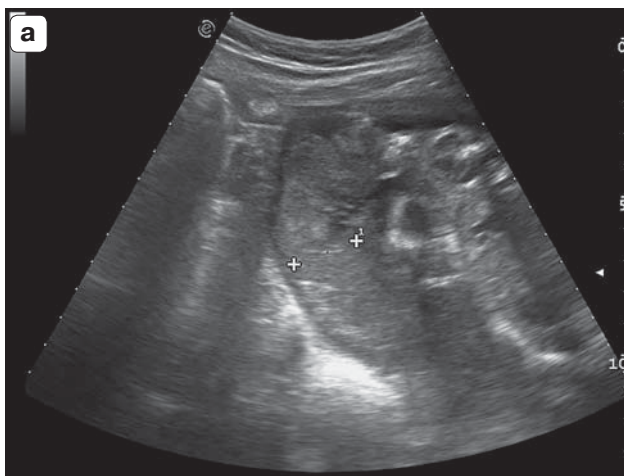


Рис. 5. Истончение плаценты. а – беременность 28–29 нед. Толщина плаценты – 23 мм. б – беременность 23–24 нед. Толщина плаценты – 19 мм.

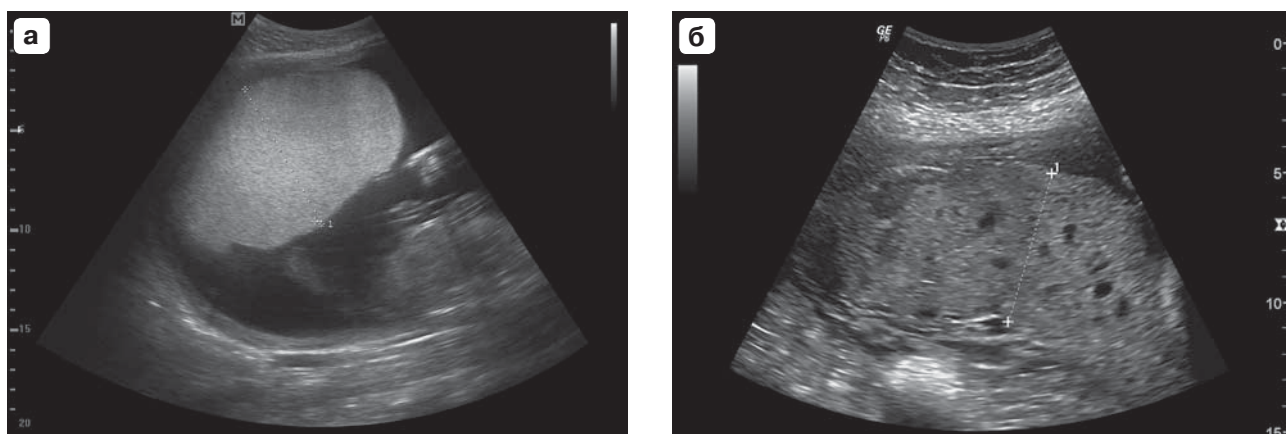


Рис. 6. Утолщение плаценты. а – беременность 22–23 нед после ЭКО и ПЭ. Толщина плаценты – 77,7 мм. Эхогенность плаценты равномерно повышена. б – беременность 27–28 нед. Толщина плаценты – 59,0 мм. В толще плаценты определяются множественные анэхогенные включения.

из маркеров плацентарной недостаточности [1, 4, 5, 25, 26]. Количество околоплодных вод оценивали по индексу амниотической жидкости путем измерения свободного кармана околоплодных вод без частей плода и плацентарной ткани в четырех квадрантах матки, который сравнивали с нормативными значениями для данного срока беременности [16].

В нашей группе исследования маловодие было выявлено у 12 (66,7%) беременных. Количество околоплодных вод у пациенток при маловодии составило от 5 до 10 см (индекс амниотической жидкости). У 4 (22,2%) пациенток было диагностировано многоводие, индекс амниотической жидкости – 24–40 см. В 2 (11,1%) случаях количество вод было в норме, индекс амниотической жидкости – 14 и 16 см.

При физиологически развивающейся беременности изменения в системе гемостаза идут пропорционально сроку гестации. Эти изменения являются физиологической адаптацией и поддерживают нормальное функционирование маточно-плацентарного кровообращения [27–31].

Среди причин, приводящих к развитию плацентарной недостаточности, особое место занимают генерализованные микроангиопатии и тромбофилии. Их причинами могут быть антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, наследственные дефекты гемостаза. Такие патологические изменения материнской системы гемостаза, затрагивающие состояние компонентов крови и сосудистой стенки, осложняют

течение беременности ранними проявлениями преэклампсии, субкомпенсированной формой ДВС-синдрома [3, 29–31].

У 6 (33,3%) пациенток в нашем исследовании была диагностирована одна из форм тромбофилий – антифосфолипидный синдром. В гемостазиограммах у них отмечалось повышение тромбинового потенциала крови, о котором свидетельствовали укорочение активированного частичного тромбопластинового времени, повышение уровня протромбинового индекса, снижение тромбинового времени, возрастание уровня фибриногена и D-димера, что потребовало назначения низкомолекулярных гепаринов. Надо отметить, что у всех 6 беременных диагнозом при поступлении была преэклампсия, у 2 из них – тяжелой степени. Пациентки в родильном доме получили курс соответствующей терапии. 2 беременные с тяжелой степенью преэклампсии и декомпенсацией плацентарной недостаточности были родоразрешены в ближайшие дни в сроках 27–28 и 31–32 нед. Остальные 4 пациентки после достижения компенсации плацентарной недостаточности по данным клинко-инструментальных методов исследования были выписаны домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями контроля в динамике через 2 нед показателей гемостаза, титра антител, ультразвуковых данных в условиях женской консультации. Однако через 10–14 дней, несмотря на назначение патогенетически обоснованной терапии, они поступили вновь без динамики фетометри-

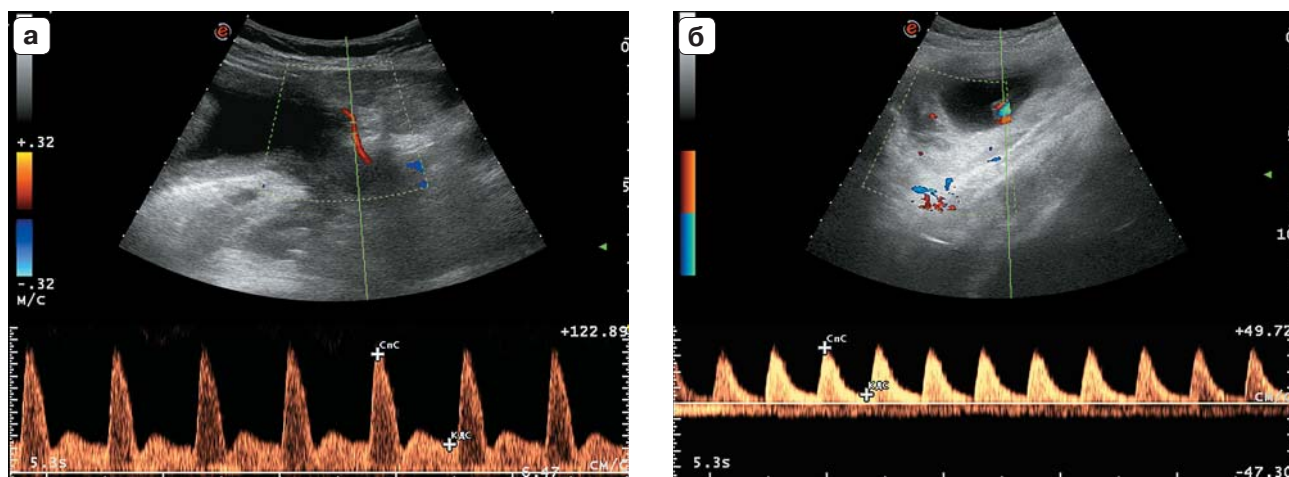


Рис. 7. Допплерограммы кровотока в маточной артерии (а) и артерии пуповины (б).

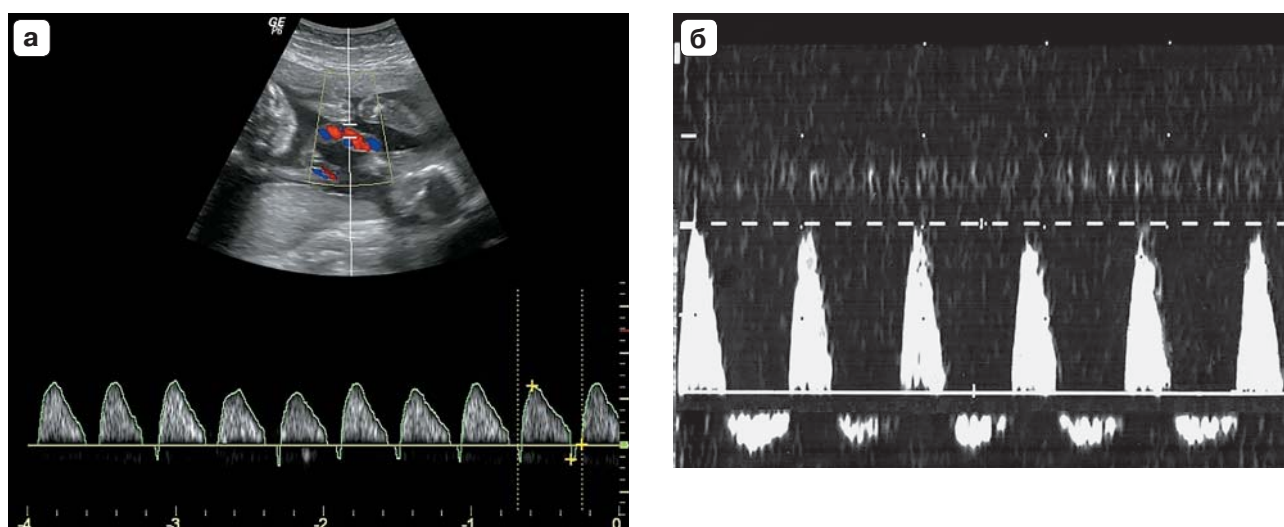


Рис. 8. Допплерограммы патологического кровотока в артерии пуповины. а – нулевой диастолический кровоток. б – реверсивный (отрицательный) диастолический кровоток.

ческих показателей, с ухудшением доплерометрических параметров. Пациентки также были досрочно родоразрешены в связи с неэффективностью консервативного лечения.

Данное патологическое действие различных форм тромбофилий было связано с повышением вязкости крови, гиперагрегацией эритроцитов и тромбоцитов, тромбозом сосудов плаценты с образованием инфарктов и нарушениями микроциркуляции крови. В отечественной и зарубежной литературе отмечается значительное число публикаций, указывающих на ведущую роль тромбофилических осложнений и дисфункции эндотелия в привычном невынашива-

нии беременности, плацентарной недостаточности, гипоксии, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, развитии преэклампсии, задержке внутриутробного роста или гибели плода [29–31].

Важным фактором, сопутствующим задержке роста плода, являются нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока [1–5, 21, 23, 24]. Во всех случаях были выявлены нарушения кровотока различной степени выраженности, которые характеризовались патологическими кривыми скоростей кровотока в маточных артериях и артериях пуповины (рис. 7, 8).

Для оценки тяжести нарушений плацентарного и плодового кровообращения мы

использовали три степени: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную, что совпадает с аналогичной классификацией стадий плацентарной недостаточности. Гемодинамические изменения, характерные для компенсированной плацентарной недостаточности степени IА или IБ, были выявлены у 6 (33,3%) пациенток. За время госпитализации им проводилась терапия с целью улучшения маточно-плацентарного кровотока, заслуживали внимания препараты антиагрегантного и антикоагулянтного действия, а также лекарственные средства, нормализующие сосудистый тонус. Они оказывали влияние на реологические, перфузионные и коагуляционные свойства. В рамках метаболической терапии применялся антигипоксанта актовегин.

Субкомпенсированное нарушение гемодинамики (или степень плацентарной недостаточности II) было выявлено в 8 (44,4%) наблюдениях и отражало прогрессивное ухудшение фетоплацентарного кровообращения, но не достигало критических состояний плода. Значение пульсационного индекса в артериях пуповины больше 95-го перцентиля при сниженном диастолическом компоненте (но не до уровня нулевых или отрицательных величин) сочеталось с изменениями кровотока в маточных артериях и средней мозговой артерии плода.

Декомпенсированная степень (или степень плацентарной недостаточности III) нарушения гемодинамики встретилась в 4 (22,2%) случаях, из них в 2 – в сроке 27–28 нед, в 2 – 31–32 нед. Эта стадия характеризовалась тяжелыми нарушениями кровообращения: 1) нулевым конечно-диастолическим или реверсным (отрицательным) кровотоком в артериях пуповины; 2) отрицательным кровотоком в венозном протоке. У всех 4 плодов при ультразвуковом исследовании диагностировалась задержка роста плода степени II–III. Учитывая крайне тяжелое внутриутробное состояние плода и неблагоприятный перинатальный прогноз (необходимость проведения интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких, длительная реабилитация, высокая частота развития неврологической симптоматики у новорожденного), время для родоразрешения определялось несколькими часами. В период подготовки

к операции проводились непрерывный КТГ-мониторинг и профилактика респираторного дистресс-синдрома. Для решения вопроса о возможности выполнения отсроченной операции и проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома принимались во внимание результаты исследования кровотока в венозном протоке. Всем проведено экстренное кесарево сечение.

Распределение выявленных ультразвуковых признаков у исследуемых пациентов представлено в табл. 3.

Таким образом, маловодие (68,4%), истончение плаценты (89,5%), прогрессирующее нарушение кровотока степени II–III (63,2%), задержка роста плода степени II–III (63,2%), а также нарушения в системе гемостаза (у 6 женщин) отражали характер течения беременности в условиях длительно существующей кислородной недостаточности и необратимости плацентарной дисфункции.

Проведенный клинко-морфологический анализ полученных гистологических заключений исследуемых плацент показал, что у всех пациенток произошло развитие хронической плацентарной недостаточности, а также срыв компенсаторных возможностей плаценты, что вызвало преждевременное рождение и гибель плодов в сроках беременности с 22 по 32 нед. Изменения, которые были выявлены при гистологическом исследовании в паренхиме плаценты, свидетельствовали о рано возникающих поражениях ворсинчатого дерева с патологической незрелостью (15 – 78,9%), асинхронном развитии котиледонов (12 – 63,2%), преобладании промежуточных незрелых хаотически склерозированных ворсин (13 – 68,4%), их ускоренном созревании (8 – 42,1%), разной давности ишемических инфарктов, некрозов группы ворсин (9 – 47,4%), облитерационной ангиопатии створчатых ворсин (8 – 42,1%), редукции кровообращения (4 – 21,1%), а также воспалительных процессах в оболочках плода и пуповине (10 – 52,6%).

Морфологическое несоответствие строения плаценты сроку беременности привело к развитию плацентарной дисфункции и сопровождалось уменьшением массы, объема и площади материнской поверхности плаценты и, соответственно, задержкой

Таблица 3. Ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности

Признаки	Количество плацент и плодов (n = 19)	
	абсолютное	относительное, %
Истончение плаценты с прерывистой нечеткой амниохориальной пластинкой	17	89,5
Утолщение плаценты	2	10,5
Степень зрелости плаценты соответствует сроку, но с расширенными межворсинчатыми пространствами	10	52,6
Признаки преждевременного созревания плаценты	8	42,1
Паренхима плаценты повышенной эхогенности	1	5,3
Признаки задержки роста плода степени I, подтвержденной после родов	7	36,8
Признаки задержки роста плода степени II, подтвержденной после родов	6	31,6
Признаки задержки роста плода степени III, подтвержденной после родов	6	31,6
Нарушение кровотока степени IA (компенсированная плацентарная недостаточность)	2	10,5
Нарушение кровотока степени IB (компенсированная плацентарная недостаточность)	5	26,3
Нарушение кровотока степени II (субкомпенсированная плацентарная недостаточность)	8	42,1
Нарушение кровотока степени III (декомпенсированная плацентарная недостаточность)	4	21,1
Признаки маловодия	13	68,4
Признаки многоводия	4	21,1
Нормальное количество вод	2	10,5

роста плода. Этот факт подтверждает плодово-плацентарный коэффициент, который определяется патоморфологами как соотношение массы плаценты к массе плода при рождении и сравнивается с расчетными таблицами для каждого гестационного срока [32]. У обследуемых пациенток плодово-плацентарный коэффициент был меньше нормы в 17 (89,5%) случаях. Это совпало с теми наблюдениями, где при ультразвуковом исследовании плацента была гипоплазирована. В 2 (10,5%) случаях плодово-плацентарный коэффициент был в пределах нормы, это были случаи с утолщением плацент по данным ультразвукового исследования.

Плацентарная недостаточность – полиэтиологический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте, нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальный рост плода и адаптацию организма женщины к беременности. Одни и те же реакции в зависимости от степени их выраженности могут быть и компенса-

торными, и патологическими [1, 8, 9, 12]. Например, отложение фибриноида при физиологической беременности служит средством иммунной защиты и относится к приспособительным механизмам. В то же время избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве в условиях патологии нарушает циркуляцию материнской крови, и этот процесс нельзя рассматривать в качестве компенсаторной реакции фетоплацентарной системы. Также вариант преждевременного созревания плаценты не является простым отражением ускоренного развития плаценты, а характеризуется серьезными сдвигами в последовательности этапов формирования ворсинчатого дерева [11, 12].

Эхографическим признаком преждевременного созревания плаценты (ускоренного созревания) в наших наблюдениях являлась визуализация высокоэхогенных включений в паренхиме плаценты, по базальной мембране, вокруг долек. Морфологически при преждевременном созревании плаценты определяются кальцинаты в большом

количестве (+++), отложения фибриноида (++) в межворсинчатом пространстве. В нашем исследовании преждевременное созревание плаценты было выявлено в 8 (42,1%) случаях по данным ультразвукового исследования, что совпало с гистологическими. Определяемые при ультразвуковом исследовании расширенные межворсинчатые пространства (анэхогенные зоны в паренхиме плаценты) при соответствии ее степени зрелости гестационному сроку (10 – 52%) гистологически описываются как сегментарное полнокровие межворсинчатых пространств со свежими гематомами, интраплацентарным депонированием крови, афункциональными зонами, ишемическими инфарктами. Наиболее достоверно совпадение эхографических и гистологических заключений было у плацент с высокоэхогенными включениями в связи с наилучшей визуализацией этих структур. Амниохориальная пластинка при ультразвуковом исследовании с увеличением срока беременности становится более эхогенной за счет поэтапного преобразования ворсинчатого дерева, увеличения диаметра артерий и вен, утолщения стенок сосудов из-за прироста циркулярных мышечных пучков и коллагена, образования клеточных островков в субхориальной зоне. Визуализация нечеткости и прерывистости амниохориальной мембраны связана с недостаточными гестационными преобразованиями ворсин плаценты, замедленным темпом ангионеогенеза [9, 11, 13, 15]. В наших наблюдениях у 17 (94,4%) пациенток имела место прерывистая, нечеткая амниохориальная мембрана.

Отягощающим фактором течения плацентарной недостаточности является инфекция. Согласно литературным данным, частота плацентарной дисфункции у беременных с вирусной и (или) бактериальной инфекцией достигает 50–60% [2, 8, 12, 27, 28]. В нашем исследовании воспалительные изменения плаценты при морфологическом исследовании были выявлены в 10 (55,6%) случаях, что отягощало течение хронической плацентарной недостаточности. Особенно выраженное поражение было у 2 пациенток с гибелью плодов (3 плаценты). Были выявлены диффузный гнойный мембранит (воспаление материнской части плодных оболочек), субхориальный

интервиллузит (скопление материнских лейкоцитов в межворсинчатом пространстве), базальный децидуит (воспаление базальной пластинки плаценты), стромально-сосудистый экссудативный фуникулит (воспаление вартонова студня пуповины). Эхографические особенности в этих 3 случаях выявлены не были.

Плацента – единственный орган, обеспечивающий внутриутробное существование плода; своеобразный паспорт, где отражаются основные этапы развития функциональной системы мать–плацента–плод. Прижизненная внутриутробная морфологическая оценка структуры плаценты затруднительна, но предполагаемые эхоморфологические параллели могут помочь в предвидении состояния плаценты [9, 11–14]. При ультразвуковом исследовании необходимо обращать внимание на структуру плаценты и отображать изменения в ней в протоколах исследования, особенно у пациенток группы высокого риска по невынашиванию, имеющих в анамнезе потери беременности и различные формы тромбофилий.

Известно, что плацентарная дисфункция развивается гораздо раньше, еще в I триместре, а диагностируемые ее признаки (задержка роста плода и нарушения кровотока в системе мать–плацента–плод) проявляются гораздо позже – к 24–28 нед. Клиническая манифестация плацентарной дисфункции с изменениями, выявляемыми при помощи функциональных методов исследования, возникает лишь через 3–4 нед после нарушения процессов клеточной регуляции и через 1–2 нед после изменения метаболизма плаценты [3, 8, 15, 21]. Поэтому необходима ранняя диагностика плацентарной недостаточности для проведения наиболее эффективных лечебных мероприятий по поддержанию компенсаторных возможностей клеточного резерва ворсинчатого дерева [1, 3–5, 20, 23, 28].

Ввиду мультифакторной этиологии плацентарной недостаточности ее диагностика должна быть основана на комплексном обследовании матери и плода, включающем доплерометрическое исследование кровотока в системе мать–плацента–плод, сопоставление фетометрических данных в динамике, выявление особенностей эхоструктуры плаценты, выяснение анамнеза

матери. Это позволит получить более полную клиническую картину, выбрать оптимальную лечебную и акушерскую тактику.

Таким образом, в нашем исследовании у пациенток с плацентарной недостаточностью определялись следующие признаки: расширение межворсинчатых пространств различной степени выраженности, несвоевременное появление высокоэхогенных включений в паренхиме плаценты, несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку, истончение плаценты с прерывистой, нечеткой амниохориальной пластинкой, маловодие, ранние задержки роста плода, ранние доплерометрические нарушения маточно-плацентарного и плодового кровотока. В настоящее время благодаря широкому использованию и совершенствованию дородовой диагностики наметилась тенденция к улучшению выявления плацентарной дисфункции. Стремительное развитие технического обеспечения, связанное с разработкой новых датчиков и компьютерных технологий для ультразвуковых приборов, должно дополнить качество пренатального эхографического исследования. Однако, несмотря на применение современных методов диагностики и пренатального скрининга, определение степени выраженности плацентарной дисфункции нередко вызывает сложности, что обосновывает целесообразность продолжения исследований в этом направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М.: МИА, 2004. С. 149–199.
2. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 55–103.
3. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Айламазян Э.К., Серов В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 166–230.
4. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Игнатко И.В. Физиология и патология плода. М.: Медицина, 2004. 356 с.
5. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 22–31.
6. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода (кардиотокография, доплерометрия, биофизический профиль). Минск: Книжный дом, 2004. С. 40–120.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»».
8. Волощук И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003. 48 с.
9. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 448 с.
10. Grannum P.A., Berkowitz R.L., Hobbins J.C. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979. V. 133. No. 8. P. 915–922.
11. Parra-Saavedra M., Simeone S., Triunfo S., Crovetto F., Botet F., Nadal A., Gratacos E., Figueras F. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 133. No. 2. P. 149–155.
12. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. СПб.: Грааль, 2002. 445 с.
13. Калашникова Е.П., Александрова М.А., Репина М.А. Морфологические параллели при ультразвуковом исследовании // *Архив патологии.* 1991. Т. 53. № 12. С. 9–14.
14. Милованов А.П., Чехонацкая М.Л. Гистологическая идентификация ультразвуковых объектов плаценты // *Ультразвуковая диагностика.* 1991. № 1. С. 79–82.
15. Милованов А.П., Расстригина И.М., Фокина Т.В. Якорные ворсины – источник цитотрофобластической инвазии во II триместре физиологической беременности // *Архив патологии.* 2012. Т. 74. № 2. С. 26–28.
16. Медведев М.В. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы. М.: Реальное время, 2002. 80 с.
17. 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.
18. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М.: Видар, 2000. С. 34–49.
19. Groom K.M., North R.A., Stone P.R., Chan E.H., Taylor R.S., Dekker G.A., McCowan L.M.; SCOPE Consortium. Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes // *Obstet. Gynecol.* 2009. V. 113. No. 2. P. 332–338.
20. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. V. 41. No. 2. P. 233–239.
21. Эхография в акушерстве и гинекологии. Изд. 6-е. Часть 1 / Под ред. А. Флейшера, Ф. Мэнинга, П. Дженти, Р. Ромеро / Пер. с англ. под ред. Е.В. Федоровой, А.Д. Липмана. М.: Видар, 2005. 752 с.
22. Агеева М.И. Классификация нарушений гемодинамики плода для определения перинатального прогноза и выбора акушерской тактики //

- Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007. № 5. С. 38–44.
23. Barati M., Shahbazian N., Ahmadi L., Masihi S. Diagnostic evaluation of uterine artery Doppler sonography for the prediction of adverse pregnancy outcomes // *J. Res. Med. Sci.* 2014. V. 19. No. 6. P. 515–519.
 24. Ghosh G.S., Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses // *BJOG*. 2009. V. 116. No. 3. P. 424–430.
 25. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Дубова Е.А. Ультразвуковая и клиничко-морфологическая оценка плацентарной дисфункции при критических состояниях у плода // *Гинекология*. 2013. Т. 15. № 5. С. 65–69.
 26. Нагайцева Е.А. Возможности пренатальной ультразвуковой диагностики угрожающих состояний плода // *REJR*. 2012. Т. 2. № 4. С. 79–81.
 27. Шеманаева Т.В. Эхографическая и клиничко-морфологическая оценка плацентарной недостаточности инфекционного генеза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2014. 44 с.
 28. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция: Руководство для врачей. М.: Москва, 2004. С. 94–110.
 29. Сидельникова В.М., Кирюшенков П.А. Гемостаз и беременность. М.: Триада-Х, 2004. С. 61–153.
 30. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2006. V. 33. No. 3. P. 443–456.
 31. Кунешко Н.Ф., Кузнецов М.И., Антимонова Я.В. Значение генетической и приобретенной форм тромбофилии в патогенезе задержки внутриутробного роста плода // *Пренатальная диагностика*. 2016. Т. 15. № 1. С. 11–18.
 32. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R. Pathology of the Human Placenta. New York: Springer, 2006. 1070 p.
 7. Decree of Russian Ministry of Health in Obstetrics and Gynecology (No. 572n, 01.11.2012). (Document in Russian)
 8. Voloshchuk I.N. Morphology and pathogenesis of placental insufficiency. PhD Thesis, Moscow, 2003. 48 p. (PhD Thesis in Russian)
 9. Milovanov A.P. Pathology of Mother–Placenta–Fetus System. Moscow: Medicine, 1999. 448 p. (Book in Russian)
 10. Grannum P.A., Berkowitz R.L., Hobbins J.C. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979. V. 133. No. 8. P. 915–922.
 11. Parra-Saavedra M., Simeone S., Triunfo S., Crovetto F., Botet F., Nadal A., Gratacos E., Figueras F. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 133. No. 2. P. 149–155.
 12. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Placental Pathology. Saint Petersburg: Graal, 2002. 445 p. (Book in Russian)
 13. Kalashnikova E.P., Alexandrova M.A., Repina M.A. Morphology and ultrasound parallels // *Arkhiv patologii*. 1991. V. 53. No. 12. P. 9–14. (Article in Russian)
 14. Milovanov A.P., Chekhonatskaya M.L. Histological identification of ultrasound placental findings // *Ultrasound Diagnostics*. 1991. No. 1. P. 79–82. (Article in Russian)
 15. Milovanov A.P., Rasstrigina I.M., Fokina T.V. Anchoring villi as sources of cytotrophoblastic invasion in the second trimester of physiologic pregnancy // *Arkhiv patologii*. 2012. V. 74. No. 2. P. 26–28. (Article in Russian)
 16. Medvedev M.V. Ultrasound Fetometry: Nomograms. Moscow: Real Time, 2002. 80 p. (Book in Russian)
 17. 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.
 18. Ageeva M.I. Doppler Ultrasound in Obstetrics. Moscow: Vidar, 2000. P. 34–49. (Book in Russian)
 19. Groom K.M., North R.A., Stone P.R., Chan E.H., Taylor R.S., Dekker G.A., McCowan L.M.; SCOPE Consortium. Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes // *Obstet. Gynecol.* 2009. V. 113. No. 2. P. 332–338.
 20. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. V. 41. No. 2. P. 233–239.
 21. Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice. 6th ed. Part 1. / Ed. by A. Fleischer, F. Manning, P. Jeanty, R. Romero / Translated from English. Ed. by E.V. Fedorova, A.D. Lipman. Moscow: Vidar, 2005. 752 p. (Book in Russian)
 22. Ageeva M.I. Fetal hemodynamics in perinatal prognosis // *Ultrasound & Functional Diagnostics*. 2007. No. 5. P. 38–44. (Article in Russian)

REFERENCES

1. Radzinsky V.E., Milovanov A.P. Extraembryonic Structures in Normal and Complicated Pregnancy. Moscow: MIA, 2004. P. 149–199. (Book in Russian)
2. Filippov O.S. Placental Insufficiency. Moscow: MEDpress-inform, 2009. P. 55–103. (Book in Russian)
3. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Aylamazyan E.K., Serov V.N., Radzinsky V.E. Obstetrics. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. P. 166–230. (Book in Russian)
4. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Belotserkovtseva L.D., Ignatko I.V. Physiology and Pathology of the Fetus. Moscow: Medicine, 2004. 356 p. (Book in Russian)
5. Makarov I.O., Yudina E.V., Borovkova E.I. Fetal Growth Retardation. Moscow: MEDpress-inform, 2012. P. 22–31. (Book in Russian)
6. Voskresensky S.L. Assessment of Fetus (Cardiotocography, Doppler Ultrasound, Biophysical Profile). Minsk: Knizhny Dom, 2004. P. 40–120. (Book in Russian)

23. Barati M., Shahbazian N., Ahmadi L., Masihi S. Diagnostic evaluation of uterine artery Doppler sonography for the prediction of adverse pregnancy outcomes // J. Res. Med. Sci. 2014. V. 19. No. 6. P. 515–519.
24. Ghosh G.S., Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses // BJOG. 2009. V. 116. No. 3. P. 424–430.
25. Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Dubova E.A. Ultrasound and morphological evaluation of placental dysfunction // Gynecology. 2013. V. 15. No. 5. P. 65–69. (Article in Russian)
26. Nagaytseva E.A. Prenatal ultrasound in life-threatening fetal anomalies // REJR. 2012. V. 2. No. 4. P. 79–81. (Article in Russian)
27. Shemanaeva T.V. Ultrasound and morphology assessment in placental insufficiency diagnosis. PhD Thesis, Moscow, 2014. 44 p. (PhD Thesis in Russian)
28. Kulakov V.I., Ordzhonikidze N.V., Tyutyunik V.L. Placental Insufficiency and Infection. Moscow: Moscow, 2004. P. 94–110. (Book in Russian)
29. Sidelnikova V.M., Kiryushchenko P.A. Hemostasis and Pregnancy. Moscow: Triada-X, 2004. P. 61–153. (Book in Russian)
30. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2006. V. 33. No. 3. P. 443–456.
31. Kuneshko N.F., Kuznetsov M.I., Antimonova I.V. The value of genetic and acquired thrombophilia in the pathogenesis of intrauterine growth restriction // Prenatal Diagnostics. 2016. V. 15. No. 1. P. 11–18. (Article in Russian)
32. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R. Pathology of the Human Placenta. New York: Springer, 2006. 1070 p.

Comparative analysis of ultrasound and morphological changes in placental insufficiency

E.A. Nagaytseva, N.S. Serova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

E.A. Nagaytseva – M.D., Ph.D. fellow, Scientific Research Department of Radiology, Scientific Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow. N.S. Serova – M.D., Ph.D., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences; Head of Scientific Research Department of Radiology, Scientific Research Center; Professor, Division of Radiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow.

Aim of the study is to reveal correlation between placenta ultrasound and morphological changes in placental insufficiency. 18 patients aged from 25 up to 37 years old (22–32 weeks of pregnancy) with signs of placental insufficiency (which were not revealed before) were included in to the study. Labor was spontaneous in 2 cases from 18 (11.1%): in one case antenatal fetal loss in twin pregnancy in 24 weeks and in another case intranatal fetal loss after in vitro fertilization and embryo transfer in 22–23 weeks. Placenta thinning was diagnosed in 89.5% (17 from 19 cases), oligohydramnios – in 64.8% (13 cases), progressing blood circulation disorder (stage II and III) – in 63.2% (12 cases), and fetal growth restriction (stage II and III) – in 63.2% (12 cases). Different grade of intervillous space dilation was revealed in 10 from 19 cases (52.6%), premature aging of placenta – in 8 cases (42.1%), and increase of placenta echogenicity – in 1 case (5.3%). There were hemostatic disorders in 6 from 18 patients (33.3%).

Key words: *prenatal ultrasound, placenta, placental insufficiency, fetal growth restriction, grading of placental maturity.*

Ротация и скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными

Е.Н. Павлюкова¹, М.В. Колосова², А.И. Унашева¹, Р.С. Карпов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск

² ФГБОУ ВО “Сибирский государственный медицинский университет”

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

Целью данного исследования явилась оценка ротации на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными. Анализ выполнен у 86 здоровых детей в возрасте от 2 мес до 18 лет, рожденных доношенными, которые относились к группам здоровья I–II. До включения в исследование ни один ребенок в течение последних 6 мес не переносил острых респираторных вирусных инфекций. Индивидуальный анализ ротации левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц выявил четыре варианта скручивания левого желудочка. 1-й тип (“взрослый”) встречался у 52 (60,5%) здоровых детей и подростков в возрасте от 2 мес до 18 лет. Для этого типа скручивания характерно разнонаправленное вращение базальных и верхушечных сегментов левого желудочка, то есть ротация на уровне базальных сегментов направлена по часовой стрелке, а на

уровне верхушки – против часовой стрелки. 2-й тип (“детский”) – однонаправленное вращение против часовой стрелки на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки. Данный тип скручивания левого желудочка был зарегистрирован у 15 (17,4%) детей. Для 3-го типа характерно однонаправленное вращение против часовой стрелки базальных и верхушечных сегментов, а на уровне папиллярных мышц – по часовой стрелке. Данный вариант скручивания левого желудочка обнаружен у 10 (11,6%) здоровых детей. 4-й тип, выявленный в 9 (10,5%) случаях, характеризовался движением левого желудочка на уровне апикальных сегментов и папиллярных мышц по часовой стрелке, а на уровне базальных сегментов в 4 случаях – по часовой, а в 5 – против часовой стрелки. Не было обнаружено значимых различий в частоте встречаемости типов скручивания левого желудочка в зависимости от возраста и пола.

Е.Н. Павлюкова – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск. М.В. Колосова – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекционных болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО “Сибирский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск. А.И. Унашева – аспирант отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск. Р.С. Карпов – д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск.

Контактная информация: 634012 г. Томск, ул. Киевская, д. 111а, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца. Павлюкова Елена Николаевна. Тел.: +7 (960) 977-86-98. Факс: +7 (382-2) 55-50-26. E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru

Ключевые слова: эхокардиография, след пятна (*speckle tracking*), левый желудочек, базальные сегменты, апикальные сегменты, папиллярные мышцы, ротация, скручивание, дети и подростки.

ВВЕДЕНИЕ

Интенсивное изучение механики контрактных процессов сердца у взрослого населения происходит весьма активно [1–5]. Однако механика левого желудочка (ЛЖ) у детей и подростков в процессе онтогенеза, в частности феномен формирования ротации и скручивания ЛЖ, остается недостаточно изученным вопросом. До настоящего времени ультразвуковая микрометрия и магнитно-резонансная томография были единственными методами оценки ротации, скручивания и поворота по оси ЛЖ [6–8]. Ультразвуковая микрометрия является агрессивным методом исследования, использующимся только в эксперименте у животных, находящихся под анестезией. Использование магнитно-резонансной томографии в рутинной практике ограничено стоимостью, длительностью исследования, технической сложностью анализа данных. Ультразвуковая технология “след пятна” (*speckle tracking*) дает возможность оценить деформацию ЛЖ в продольном, радиальном направлениях и по окружности. Кроме того, эта технология позволяет исследовать ротацию (*rotation*) ЛЖ на уровне базальных, средних и верхушечных сегментов и определить скручивание (*twist*) и поворот по оси (*torsion*) ЛЖ [9–12].

Данные литературы свидетельствуют о том, что у детей направление базальной ротации ЛЖ отличается от направления движения ЛЖ на уровне базальных сегментов у лиц старше 18 лет [4]. Показано, что у детей в возрасте 10–12 лет в ответ на физическую нагрузку наблюдается меньший прирост процента скручивания и раскручивания по сравнению с лицами в возрасте старше 18 лет [13]. В настоящее время недостаточно хорошо освещены вопросы апикальной ротации и скручивания ЛЖ у детей. Эти знания необходимы для понимания механики сердца в норме и при патологии, поскольку доказано, что апикальная ротация и скручивание ЛЖ являются

индексами контрактильности ЛЖ [14–16] и могут быть предикторами ряда заболеваний сердца, в частности гипертрофической кардиомиопатии [17].

Целью данного исследования явилась оценка ротации на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц и скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ выполнен у 86 здоровых детей в возрасте от 2 мес до 18 лет, рожденных доношенными, которые относились к группам здоровья I–II согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.12.2003 года № 621 “О комплексной оценке здоровья детей”. До включения в исследование ни один ребенок в течение последних 6 мес не переносил острых респираторных вирусных инфекций. На момент исследования ни у одного ребенка не наблюдались дефицит либо избыточный вес, какая-либо хроническая патология. В зависимости от возраста дети и подростки были разделены на следующие подгруппы: от 2 мес до 3 лет (включительно) (первая подгруппа) ($n = 25$), от 3 до 6 лет (включительно) (вторая подгруппа) ($n = 16$), от 6 до 11 лет (включительно) (третья подгруппа) ($n = 22$) и старше 11 лет (до 18 лет) (четвертая подгруппа) ($n = 23$). По половому соотношению подгруппы детей между собой достоверно не различались.

Стандартная эхокардиография и технология *speckle tracking* выполнены на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием матричного датчика MS5 (1,5–4,6 МГц). Во время эхокардиографии регистрировалась электрокардиограмма. Эхокардиография в двухмерном режиме выполнена по стандартной методике из парастернальной (по короткой оси ЛЖ на уровнях фиброзного кольца митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки) и апикальной (на уровне 4 и 2 камер и по длинной оси ЛЖ) позиций. Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы, фракция выброса (ФВ) ЛЖ вычислялись с использованием метода Simpson из апикальной позиции на уровне 4 и 2 камер [18, 19].

Таблица 1. Характеристика здоровых детей и подростков в зависимости от возраста (n = 86)

Показатели	Первая подгруппа (от 2 мес до 3 лет) (n = 25)		Вторая подгруппа (от 3 до 6 лет) (n = 16)		Третья подгруппа (от 6 до 11 лет) (n = 22)		Четвертая подгруппа (от 11 до 18 лет) (n = 23)		Значимость различий по Kruskal- Wallis ANOVA
	M ± σ Min-Max	Медиана	M ± σ Min-Max	Медиана	M ± σ Min-Max	Медиана	M ± σ Min-Max	Медиана	
Частота сердечных сокращений, уд/мин	123,100 ± 21,300 105,000–157,000	127,000	97,800 ± 13,900 85,000–119,000	102,500	86,000 ± 12,300 75,000–130,000	86,000	78,565 ± 2,684 74,600–93,000	73,000	P = 0,0000
Масса, кг	10,000 ± 2,500 4,500–14,000	11,000	15,200 ± 1,600 12,500–18,000	15,000	24,600 ± 6,300 15,000–45,000	23,650	54,800 ± 26,000 41,500–70,000	55,000	P = 0,0000
Рост, м	76,940 ± 10,930 55,300–95,000	78,000	99,070 ± 6,840 89,000–110,00	96,000	123,860 ± 13,080 95,000–154,000	122,500	154,040 ± 29,880 78,000–180,000	161,000	P = 0,0000
КДО, мл	21,240 ± 8,280 8,000–44,000	22,000	31,000 ± 7,860 17,000–48,000	29,000	47,000 ± 11,810 26,000–74,000	51,000	72,000 ± 17,550 41,000–107,000	68,000	P = 0,0000
КДО/площадь поверхности тела, мл/м ²	46,240 ± 15,870 23,529–104,762	46,940	51,210 ± 12,130 26,154–70,492	48,490	53,090 ± 11,450 33,094–74,000	54,460	50,990 ± 18,460 26,282–118,000	45,080	P > 0,05
КСО, мл	5,190 ± 2,580 1,000–10,000	6,000	7,560 ± 3,010 2,000–13,000	8,000	12,330 ± 4,670 5,000–21,000	12,000	19,160 ± 7,100 4,000–32,000	19,000	P = 0,0000
КСО/площадь поверхности тела, мл/м ²	10,670 ± 4,850 3,333–20,513	10,340	11,820 ± 3,660 3,077–18,571	11,820	13,640 ± 4,500 6,757–21,622	13,100	13,830 ± 6,860 4,101–36,000	13,050	P > 0,05
ФВ ЛЖ, %	75,190 ± 9,590 57,143–93,182	73,330	76,300 ± 6,110 66,667–88,235	75,000	74,970 ± 1,090 68,824–87,273	78,000	73,160 ± 5,800 65,932–93,443	73,900	P > 0,05
Индекс сферичности в диастолу	0,581 ± 0,083 0,400–0,720	0,592	0,580 ± 0,069 0,464–0,708	0,579	0,566 ± 0,072 0,457–0,762	0,555	0,510 ± 0,050 0,427–0,660	0,520	P = 0,0338
Индекс сферичности в систолу	0,490 ± 0,092 0,310–0,680	0,500	0,500 ± 0,069 0,378–0,824	0,493	0,523 ± 0,142 0,400–0,700	0,467	0,450 ± 0,010 0,127–0,618	0,460	P > 0,05
Толщина межжелудоч- ковой пере- городки, мм	3,750 ± 0,072 3,000–4,000	3,200	4,000 ± 0,500 3,000–6,000	4,000	4,790 ± 0,980 3,000–6,000	5,000	5,580 ± 1,390 3,000–8,000	5,000	P = 0,0000
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	3,800 ± 0,770 3,000–5,000	4,000	4,220 ± 0,830 3,000–6,000	4,000	5,000 ± 1,000 3,000–7,000	5,000	6,530 ± 1,390 3,000–9,000	6,000	P = 0,0000

Таблица 1 (окончание).

Показатели	Первая подгруппа (от 2 мес до 3 лет) (n = 25)		Вторая подгруппа (от 3 до 6 лет) (n = 16)		Третья подгруппа (от 6 до 11 лет) (n = 22)		Четвертая подгруппа (от 11 до 18 лет) (n = 23)		Значимость различий по Kruskal- Wallis ANOVA
	M ± σ Min-Max	Медиана	M ± σ Min-Max	Медиана	M ± σ Min-Max	Медиана	M ± σ Min-Max	Медиана	
КДР, мм	27,900 ± 4,520 20,000–36,000	28,000	33,000 ± 2,350 29,000–37,000	32,000	36,370 ± 3,610 30,000–44,000	35,000	44,840 ± 3,860 36,000–52,000	45,000	P = 0,0000
КСР, мм	15,700 ± 3,420 10,000–22,000	15,000	18,110 ± 3,330 13,000–23,000	19,000	19,500 ± 4,870 12,500–25,000	20,000	25,900 ± 3,830 18,000–32,000	26,000	P = 0,0000
ММ ЛЖ, г	20,330 ± 4,780 19,271–35,478	20,140	30,620 ± 6,090 22,452–48,883	27,720	45,830 ± 15,020 27,063–68,151	39,250	84,100 ± 26,030 68,060–145,222	82,920	P = 0,0000
ММ ЛЖ/ площадь поверхности тела, г/м ²	102,120 ± 16,360 27,268–69,565	105,700	72,420 ± 20,140 30,756–90,844	79,940	51,720 ± 18,090 29,487–86,943	50,220	45,878 ± 22,434 31,678–125,649	52,073	P > 0,05
E _{mitr} , см/с	103,000 ± 16,750 70,000–138,000	100,000	97,570 ± 18,480 74,000–120,000	97,000	99,200 ± 16,870 67,000–124,000	101,000	91,530 ± 13,340 69,000–124,000	88,000	P > 0,05
A _{mitr} , см/с	73,800 ± 18,810 35,000–110,000	78,500	58,570 ± 18,090 34,000–87,000	60,000	53,800 ± 11,990 36,000–75,000	55,000	51,220 ± 10,900 33,000–72,000	48,000	P = 0,0013
E _{mitr} /A _{mitr}	1,820 ± 0,810 1,009–3,029	1,460	1,750 ± 0,550 1,115–3,051	1,520	1,860 ± 0,340 1,353–2,531	1,640	1,900 ± 0,480 1,313–3,030	1,780	P = 0,0152
E _{mitr} /E _m	6,780 ± 1,120 3,684–9,385	6,420	5,570 ± 1,460 3,700–9,750	5,350	5,620 ± 1,470 3,826–9,462	5,570	4,640 ± 0,510 3,650–6,889	4,420	P = 0,0005
E _m , см/с	16,000 ± 2,710 12,000–22,000	16,000	18,000 ± 2,000 8,000–22,000	17,000	19,000 ± 4,180 11,000–25,000	19,000	19,900 ± 2,920 13,000–28,000	20,000	P = 0,0003
S _m , см/с	9,750 ± 2,670 6,000–15,000	9,000	11,000 ± 2,450 6,000–16,000	10,000	12,350 ± 3,040 7,000–17,000	11,000	11,080 ± 2,130 8,000–15,000	11,000	P = 0,0249
A _m , см/с	8,820 ± 5,230 3,000–21,000	7,000	6,170 ± 0,750 4,000–8,000	6,000	6,250 ± 1,550 4,000–9,000	7,000	7,570 ± 1,910 4,000–11,000	7,000	P > 0,05
E _m /A _m	2,540 ± 0,850 1,107–4,333	2,200	3,010 ± 0,550 2,000–3,800	2,830	3,580 ± 1,270 1,571–4,750	2,720	2,900 ± 0,190 1,636–5,000	2,780	P = 0,0064

Примечание: КДР – конечный диастолический объем, КСР – конечный систолический объем, ММ – масса миокарда, E_{mitr} – максимальная скорость трансмитрального кровотока в раннюю диастолу, A_{mitr} – максимальная скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, E_m – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки ЛЖ в раннюю диастолу, S_m – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки ЛЖ в систолу, A_m – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки ЛЖ в период систолы предсердий.

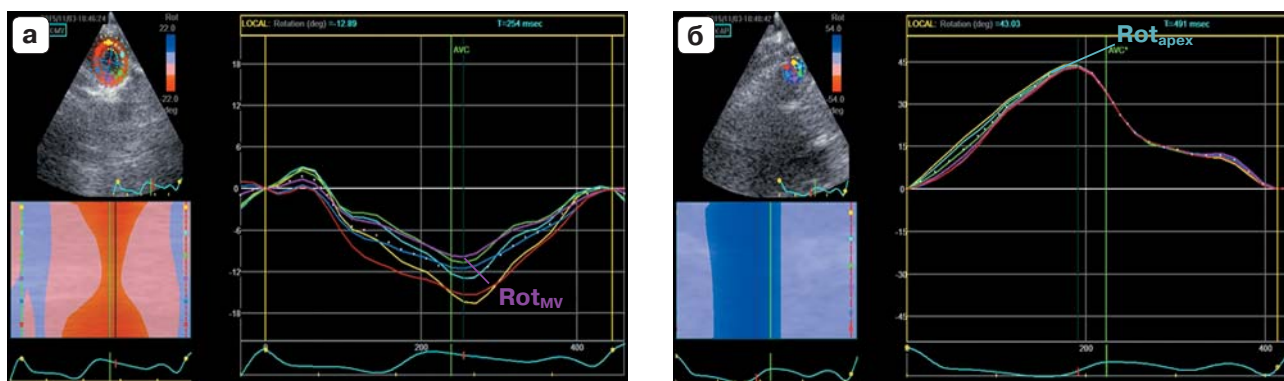


Рис. 1. Изображение ЛЖ по короткой оси на уровне базальных (а) и верхушечных (б) сегментов с использованием технологии *speckle tracking*. Кривые ротации ЛЖ.

Кроме того, использовали импульсно-волновую тканевую доплерографию, с помощью которой регистрировали спектр движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки ЛЖ с расчетом максимальной скорости в период систолы и ранней диастолы с последующим расчетом показателя E_{mitr}/E_m [19].

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В режиме кинопетли регистрировали три сердечных цикла, затем выполняли оценку деформационных свойств миокарда ЛЖ в каждом сердечном цикле с помощью двухмерной эхокардиографии в режиме *speckle tracking* с использованием программы Echopac PC, версия 113 (GE Healthcare, США). Двухмерные изображения ЛЖ, зарегистрированные из парастернальной позиции в серошкальном изображении (при частоте кадров ≥ 60 /с), автоматически замораживались в конце систолы. Проводилось

окопирование границ эндокарда, и автоматически были получены изогнутый М-режим, кривые ротации. По кривым, полученным из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов (рис. 1), рассчитывали ротацию ЛЖ в градусах в конце систолы [9–12] на базальном (Rot_{MV}) и верхушечном (Rot_{apex}) уровнях. Поскольку верхушка в систолу движется против часовой стрелки, а базальные сегменты – по часовой стрелке, то кривые ротации верхушки в норме имеют положительные значения, а кривые ротации на базальном уровне в конце систолы – отрицательные значения [9–12]. Скручивание ЛЖ в конце систолы оценивали по кривой (рис. 2) или количественно: ротация в конце систолы верхушки минус ротация на базальном уровне ($Rot_{apex} - Rot_{MV}$) [9–12].

Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость была оценена у 10 детей в возрасте от 1 года до 3 лет с помощью расчета коэффициента внутригрупповой корреляции (intraclass correlation coefficient) (ICC) и метода Блэнда–Алтмана. Для расчета внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости были использованы архивированные изображения (стаж более опытного врача-исследователя составил более 10 лет, другого врача-исследователя около 2 лет). Значения внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц (Rot_{PM}) и скручивания ЛЖ приведены в табл. 2. Средняя разность измерений значений ротации на всех уровнях и скру-

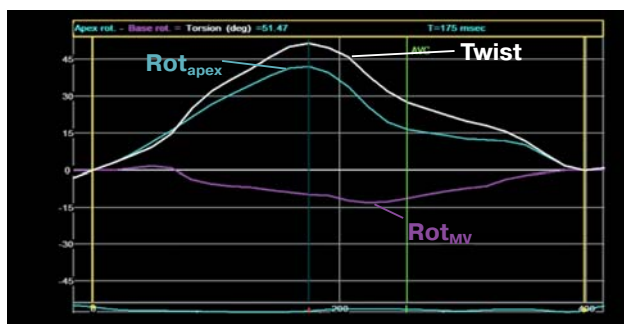


Рис. 2. Кривые ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов, верхушки и скручивания ЛЖ при использовании технологии *speckle tracking*.

Таблица 2. Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость значений ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц и скручивания ($n = 10$)

Показатели	ICC	Средняя разность измерений	Стандартное отклонение разностей	Стандартная ошибка измерений
<i>Внутриоператорская воспроизводимость</i>				
Rot _{MV} , °	0,994	0,114	0,245	0,078
Rot _{PM} , °	0,997	0,109	0,428	0,135
Rot _{apex} , °	0,999	0,048	0,118	0,039
Twist, °	0,998	0,065	0,458	0,144
<i>Межоператорская воспроизводимость</i>				
Rot _{MV} , °	0,995	0,018	0,772	0,018
Rot _{PM} , °	0,985	0,062	0,915	0,289
Rot _{apex} , °	0,935	0,064	1,693	0,535
Twist, °	0,995	0,272	0,833	0,263

чивания ЛЖ между значениями двух исследователей не превышала 2%, что свидетельствовало об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разности значений вышеуказанных показателей составило не более 1,693, что невелико по сравнению с самими значениями ротации. Разброс разностей двух измерений не выходил за пределы 95%-го доверительного интервала. Межоператорская воспроизводимость была ниже по сравнению с внутриоператорской воспроизводимостью, тем не менее ее показатели были также удовлетворительными.

Статистический анализ. Проверка гипотезы о нормальности распределения по критериям Колмогорова–Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk) отвергала эту гипотезу, поэтому были выполнены тесты Крускала–Уоллиса (Kruskal–Wallis ANOVA) и Манна–Уитни (Mann–Whitney U). Кроме того, для оценки достоверности различий каче-

ственных переменных использовали критерий χ^2 . Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости P принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, медианы, нижней и верхней квартилей, минимального и максимального значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Индивидуальный анализ ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц выявил четыре варианта скручивания ЛЖ (рис. 3). Значения ротации ЛЖ в систолу на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и скручивания ЛЖ в зависимости от типа скручивания ЛЖ приведены в табл. 3.

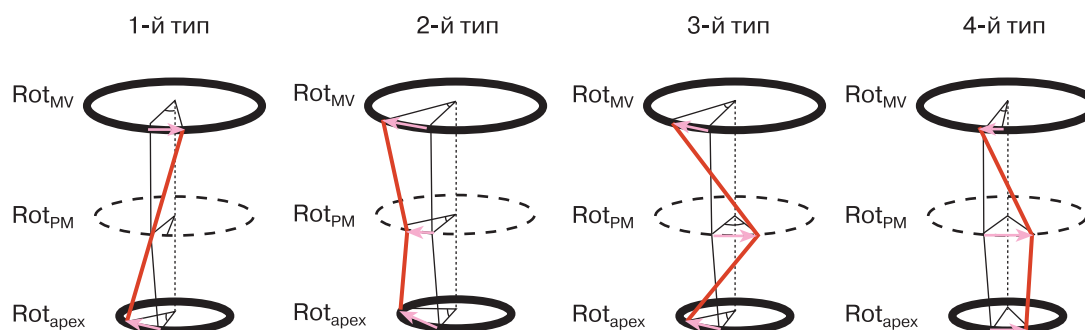
**Рис. 3.** Типы скручивания ЛЖ у практически здоровых детей и подростков, рожденных доношенными.

Таблица 3. Значения ротации на уровне базальных и верхушечных сегментов, папиллярных мышц и скручивания ЛЖ (n = 86)

Показатели	Типы скручивания	M ± σ	Медиана	Нижний – верхний квартили	Минимальное – максимальное значения	Значимость различий по Kruskal–Wallis	Значимость различий по Mann–Whitney U ANOVA
Rot _{МV} , °	1-й (n = 52)	-4,908 ± 3,548	-4,980	-7,050–-3,090	-12,890–9,630	P = 0,0000	P ₁₋₂ = 0,0001
	2-й (n = 15)	5,399 ± 4,697	3,525	1,980–7,305	1,030–15,980		P ₁₋₃ = 0,000
	3-й (n = 10)	6,514 ± 4,434	5,5	3,270–9,450	1,030–13,920		P ₁₋₄ = 0,010
	4-й (n = 9)	-0,152 ± 5,377	1,03	-4,470–3,440	-9,110–6,880		P ₂₋₄ = 0,047 P ₃₋₄ = 0,022
Rot _{PM} , °	1-й (n = 52)	-2,578 ± 5,935	-2,920	-6,880–2,230	-17,700–9,970	P = 0,0007	P ₁₋₂ = 0,001
	2-й (n = 15)	3,189 ± 3,994	2,32	1,445–4,985	-6,020–10,830		P ₂₋₃ = 0,000
	3-й (n = 10)	-4,538 ± 2,886	-4,125	-6,880–-2,230	-9,970–-1,030		P ₂₋₄ = 0,001
	4-й (n = 9)	-3,399 ± 2,602	-4,470	-4,810–-2,060	-6,530–2,060		
Rot _{apex} , °	1-й (n = 52)	8,769 ± 7,559	7,05	3,950–11,520	0,340–41,770	P = 0,0000	P ₁₋₄ = 0,000
	2-й (n = 15)	8,639 ± 4,894	7,905	5,155–11,260	2,580–21,000		P ₂₋₄ = 0,000
	3-й (n = 10)	6,480 ± 4,327	6,105	2,580–9,110	1,380–14,090		P ₃₋₄ = 0,000
	4-й (n = 9)	-4,839 ± 5,907	-2,580	-5,160–-1,890	-19,660–0,340		
Twist, °	1-й (n = 52)	13,677 ± 9,564	11,51	9,110–15,810	-6,540–54,660	P = 0,0000	P ₁₋₂ = 0,000
	2-й (n = 15)	3,240 ± 5,846	1,89	-0,350–7,560	-9,960–13,090		P ₁₋₃ = 0,000
	3-й (n = 10)	-0,034 ± 6,922	0,775	-2,920–4,640	-11,860–11,000		P ₁₋₄ = 0,000
	4-й (n = 9)	-4,687 ± 6,116	-5,330	-8,770–1,200	-15,190–2,060		P ₂₋₄ = 0,013

Примечание: уровень значимости (P) представлен только при наличии достоверных различий.

1-й тип скручивания (назван нами “взрослый”, так как он наблюдается в норме у практически здоровых лиц старше 18 лет [9]) встречался у 52 (60,5%) здоровых детей и подростков в возрасте от 2 мес до 18 лет. Для этого типа скручивания было характерно разнонаправленное вращение базальных и верхушечных сегментов ЛЖ, то есть ротация на уровне базальных сегментов была направлена по часовой стрелке, а ротация на уровне верхушки – против часовой стрелки (рис. 4).

2-й тип – однонаправленное вращение ЛЖ против часовой стрелки на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки (рис. 5). Данный тип скручивания ЛЖ мы назвали “детским”, поскольку ранее этот вариант скручивания был описан Y. Notomi et al. у детей [5]. Этот тип скручивания ЛЖ был зарегистрирован у 15 (17,4%) из 86 детей и, вероятно, обусловлен следствием незрелости фиброзного кольца и фиброзных треугольников митрального клапана и фиброзного кольца аортального клапана.

Для 3-го типа было характерно однонаправленное вращение ЛЖ против часовой стрелки на уровне базальных и верхушечных сегментов, а на уровне папиллярных мышц – по часовой стрелке (рис. 6). Данный вариант скручивания ЛЖ был обнаружен у 10 (11,6%) из 86 детей.

4-й тип, выявленный в 9 (10,5%) из 86 случаев, характеризовался движением ЛЖ на уровне апикальных сегментов и папиллярных мышц по часовой стрелке, а на уровне базальных сегментов в 4 случаях – по часовой (рис. 7), а в 5 – против часовой стрелки. Этот вариант скручивания был выявлен только у одного из 9 детей в возрасте до 12 мес.

Следует отметить, что в выделенных вариантах скручивания ЛЖ не было выявлено значимых различий по половому соотношению (табл. 4). Не было обнаружено значимых различий в частоте встречаемости типов скручивания ЛЖ и в зависимости от возраста (табл. 5).

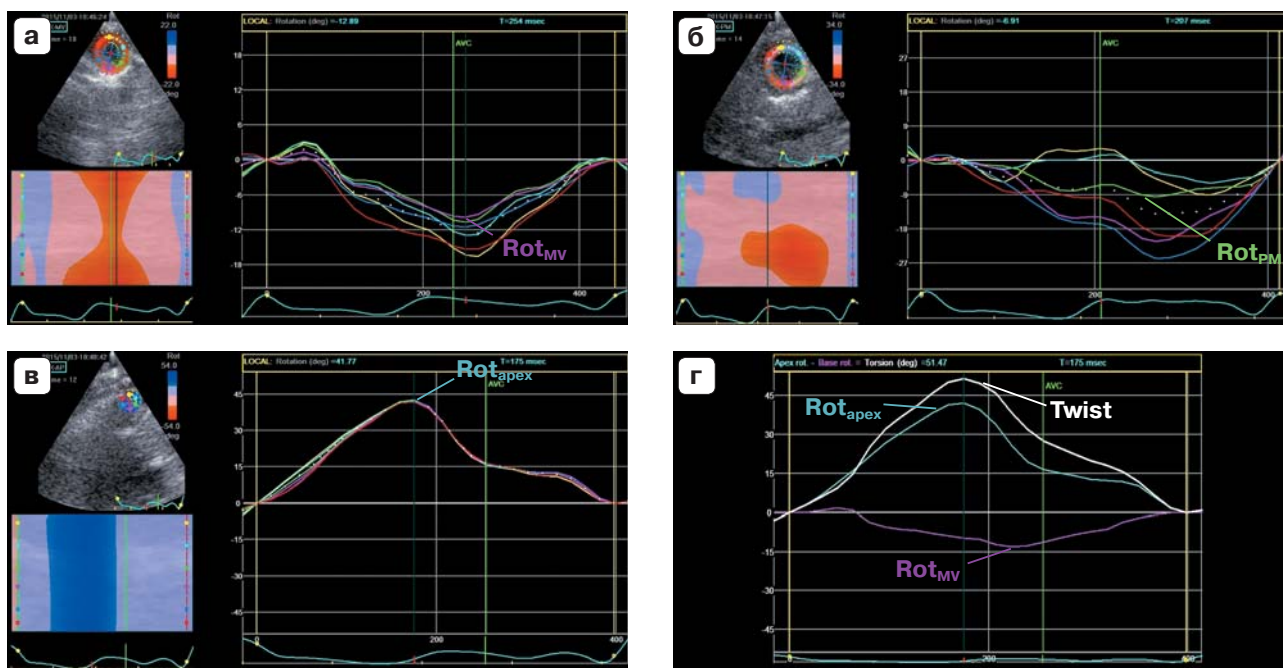


Рис. 4. Ребенок Р., 3 мес. Изображение ЛЖ по короткой оси на уровне базальных сегментов (а), папиллярных мышц (б) и верхушечных сегментов (в) с использованием технологии *speckle tracking*. Кривые ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушечных сегментов соответственно. Кривые ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов направлены вниз от изолинии и имеют отрицательное значение, верхушки – вверх от изолинии и имеют положительное значение. 1-й тип скручивания (“взрослый”) (г).

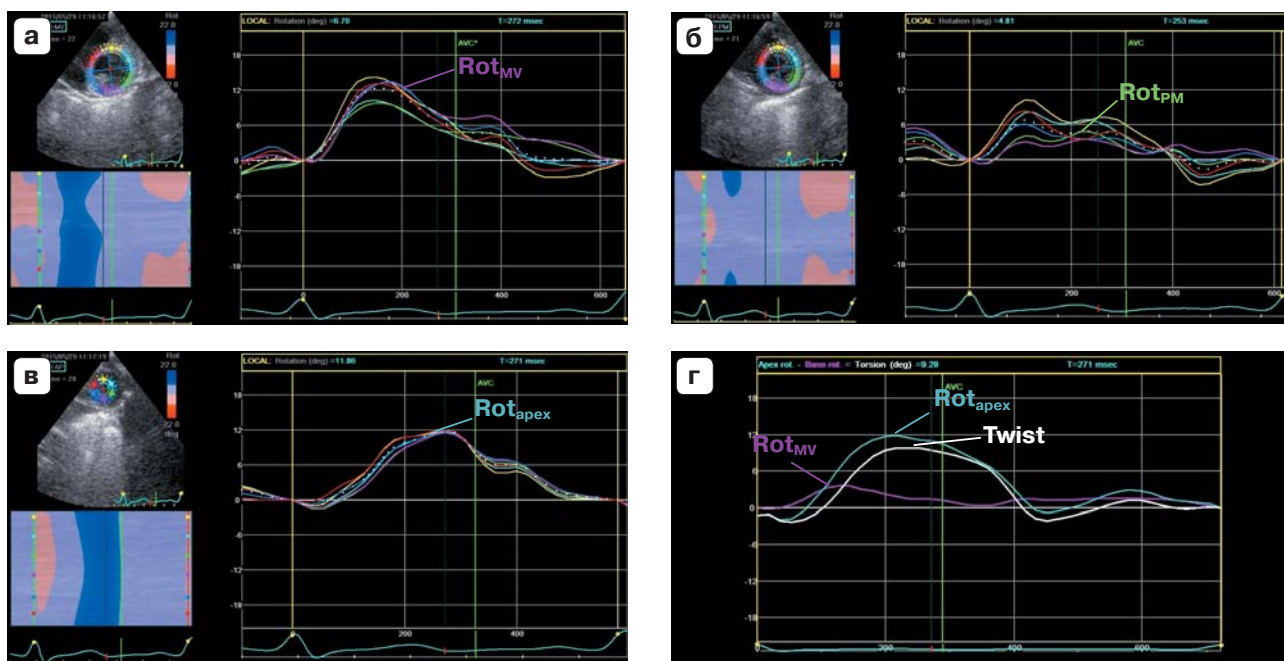


Рис. 5. Ребенок Я., 5 лет. Изображение ЛЖ по короткой оси на уровне базальных сегментов (а), папиллярных мышц (б) и верхушечных сегментов (в) с использованием технологии *speckle tracking*. Кривые ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушечных сегментов направлены вверх от изолинии и имеют положительные значения. 2-й тип скручивания (“детский”) (г).

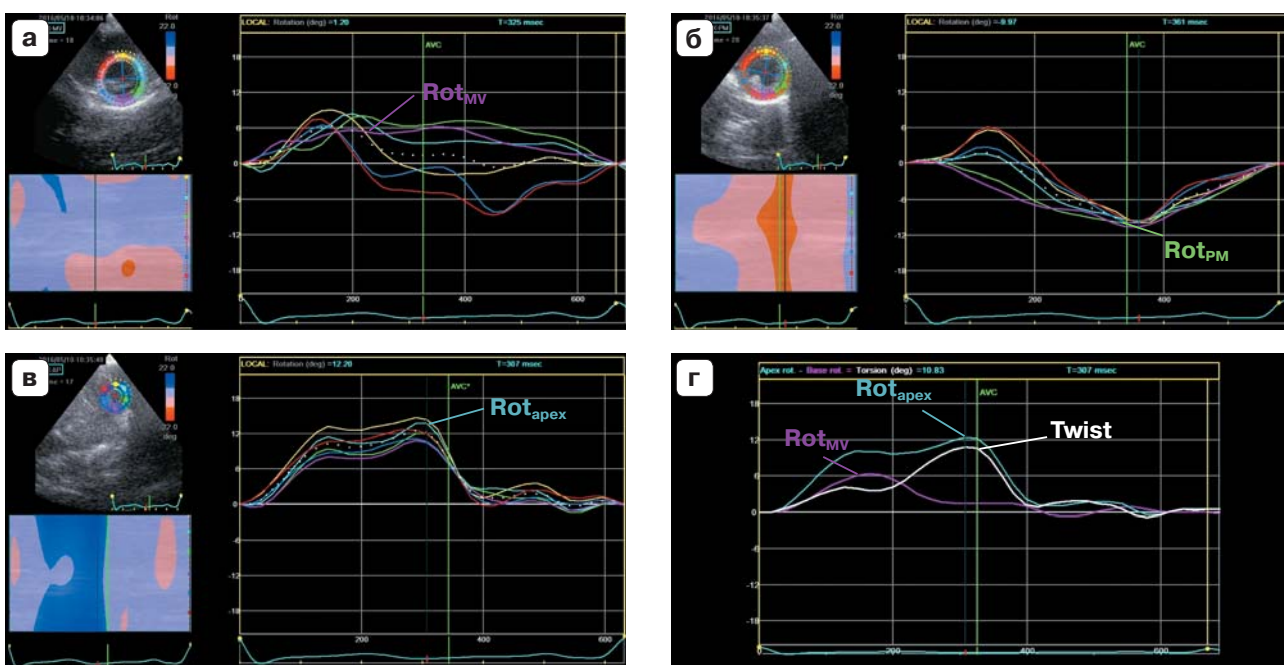


Рис. 6. Ребенок Б., 5 лет. Изображение ЛЖ по короткой оси на уровне базальных сегментов (а), папиллярных мышц (б) и верхушечных сегментов (в) с использованием технологии *speckle tracking*. Кривые ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов направлены вверх от изолинии и имеют положительные значения, кривые ротации ЛЖ на уровне папиллярных мышц направлены вниз от изолинии и имеют отрицательное значение. 3-й тип скручивания (г).

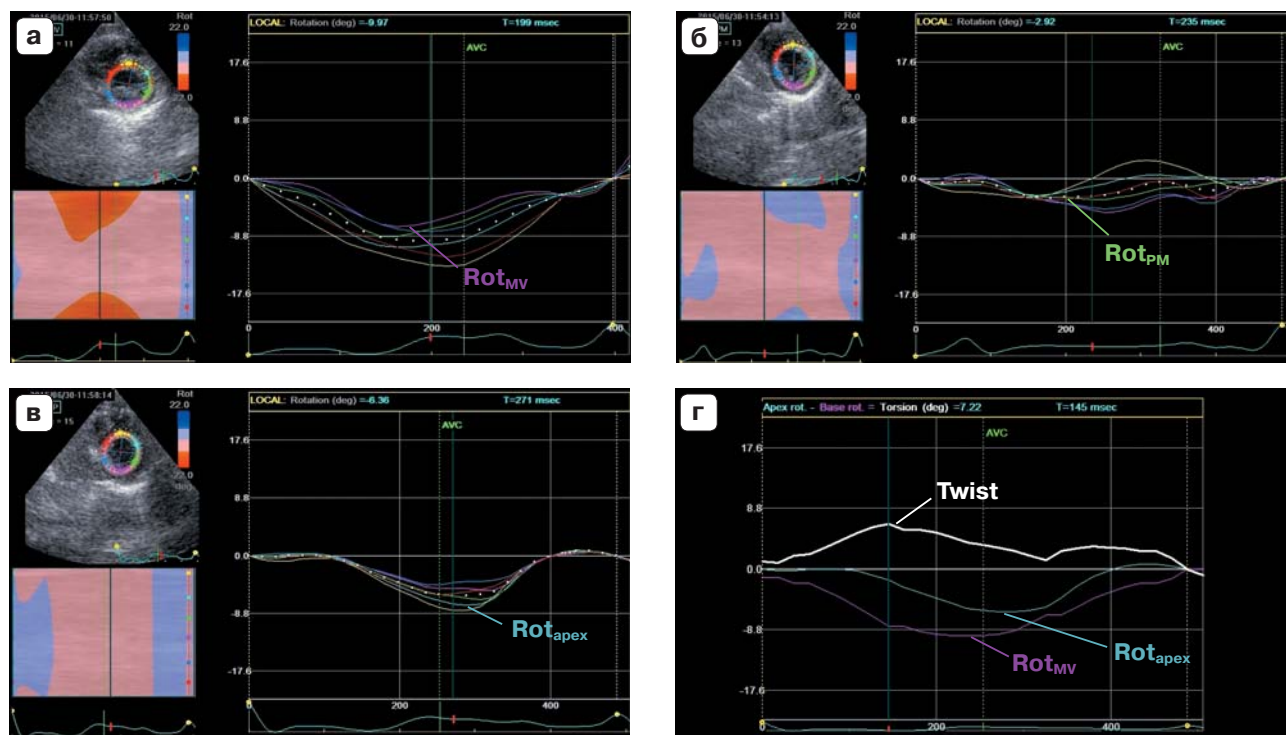


Рис. 7. Ребенок Т., 1 года. Изображение ЛЖ по короткой оси на уровне базальных сегментов (а), папиллярных мышц (б) и верхушечных сегментов (в) с использованием технологии *speckle tracking*. Кривые ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушечных сегментов направлены вниз от изолинии и имеют отрицательные значения. 4-й тип скручивания (г).

Таблица 4. Частота типов скручивания ЛЖ в зависимости от пола (n = 86)

Пол	Типы скручивания			
	1-й (n = 52)	2-й (n = 15)	3-й (n = 10)	4-й (n = 9)
Мальчики	26 (50,0%)	11 (73,3%)	6 (60,0%)	5 (56,6%)
Девочки	26 (50,0%)	4 (26,7%)	4 (40,0%)	4 (44,4%)

Таблица 5. Частота типов скручивания ЛЖ в зависимости от возраста (n = 86)

Типы скручивания	Первая подгруппа (от 2 мес до 3 лет) (n = 25)	Вторая подгруппа (от 3 до 6 лет) (n = 16)	Третья подгруппа (от 6 до 11 лет) (n = 22)	Четвертая подгруппа (от 11 до 18 лет) (n = 23)
1-й (n = 52)	16 (64,0%)	12 (75,0%)	9 (40,9%)	15 (65,2%)
2-й (n = 15)	3 (12,0%)	1 (6,3%)	7 (31,8%)	4 (17,4%)
3-й (n = 10)	4 (16,0%)	2 (12,5%)	3 (13,6%)	1 (4,4%)
4-й (n = 9)	2 (8,0%)	1 (6,3%)	3 (13,6%)	3 (13,0%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Спиральная ориентация миофибрилл ЛЖ является структурной основой вращательного движения, при котором движение верхушки направлено против часовой стрелки, а на уровне базальных сегментов – по часовой стрелке [20–22]. Ротация верхушки по отношению к основанию приводит к скручиванию ЛЖ [9]. Доказано, что скручивание ЛЖ не зависит от пред- и постнагрузки [11, 23–25], а апикальная ротация ЛЖ является эффективным неинвазивным индексом глобальной контрактильности ЛЖ [14]. Разнонаправленное вращение верхушки и базальных отделов ЛЖ является необходимым компонентом эффективной насосной функции, утрата которой может свидетельствовать о тяжелой систолической дисфункции, наблюдаемой при дилатационной и ишемической кардиомиопатии [26–28], у пациентов с компактным миокардом [29, 30], при полной блокаде левой ножки пучка Гиса [31, 32].

Выявленные варианты скручивания ЛЖ связаны, с нашей точки зрения, с процессами роста и развития сердца у здоровых детей и подростков. Выявленный 2-й тип (однонаправленное движение против часовой стрелки базальных, апикальных сегментов и на уровне папиллярных мышц) ранее был описан в литературе [4, 5, 33]. Мы предполагаем, что данный вариант скручивания есть следствие незавершенного процесса формирования фиброзных колец и центрального фиброзного тела, которые не являются достаточным каркасом прикрепления пучков миокарда ЛЖ [34]. Вследствие того что апикальная ротация доминирует над базальной и над уровнем папиллярных мышц, мы наблюдали данный вариант скручивания.

Обращает на себя внимание 4-й тип скручивания. При дилатации ЛЖ и тяжелой систолической дисфункции отрицательную апикальную ротацию можно объяснить увеличением угла между субэпикардальным и субэндокардиальным слоями, более выраженными морфологическими изменениями мышечных волокон в субэпикардиальном слое и потерей “винтовой структуры миофибрилл” [16]. Это и приводит к резкому снижению ротации верхушки, вплоть до ее потери. Учитывая тот факт, что ротация ЛЖ на уровне базальных сег-

ментов хотя и снижена, но сохраняет свое направление, верхушка ЛЖ в этих случаях подвергается пассивному движению за движением базальных сегментов. Однако данным фактом нельзя объяснить наличие движения верхушки по часовой стрелке у здоровых детей.

Механизм феномена аномального движения верхушки по часовой стрелке у здоровых детей не совсем ясен. По мнению Н.Ж. Kim et al. [35], движение верхушки по часовой стрелке, вероятно, обусловлено особенностью электрической активации эндокардиального и эпикардиального слоев ЛЖ, в результате которой происходит преждевременное укорочение волокон эндокардиального слоя, относящихся к правосторонней спирали, и растяжением эпикардиальных волокон, относящихся к левосторонней спирали. В данной статье мы не можем дать ясного объяснения механизма 3-го и 4-го типов скручивания ЛЖ, поскольку необходимы проспективное наблюдение за детьми, имевшими эти типы скручивания, и исследования генетических мутаций на носительство кардиомиопатий, болезней накопления.

Следует отметить, что отсутствие скручивания ЛЖ описано у 3,5% детей, проживающих в странах Юго-Восточной Азии [35]. Согласно публикации Н.Ж. Kim et al. [35], у 34 (42,5%) из 80 здоровых детей движение верхушки было направлено по часовой стрелке. Данный факт отрицательной апикальной ротации, описанный авторами, согласуется с результатами нашего исследования, поскольку у 9 (10,5%) детей нами было выявлено движение верхушки по часовой стрелке.

Интересна публикация С.С. Kim et al. [3], которые при сравнении детей дошкольного возраста (от 2 до 6 лет; n = 20) с детьми школьного возраста (от 7 до 12 лет; n = 20) не получили различий в величине апикальной, базальной ротации и поворота по оси ЛЖ.

L. Zhang et al. [2] не обнаружили значимых корреляционных связей апикальной ротации и скручивания ЛЖ с возрастом, весом, ростом и ЧСС у здоровых детей с момента рождения до 18 лет.

Таким образом, у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, выяв-

лено четыре типа скручивания ЛЖ: 1-й тип (“взрослый”) встречается в 60,5% случаев, 2-й тип (“детский”) (однонаправленное вращение ЛЖ против часовой стрелки) – у 17,4% детей, 3-й тип (однонаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов против часовой стрелки, на уровне папиллярных мышц – по часовой) – у 11,6% детей, 4-й тип (движение по часовой стрелке на уровне верхушечных сегментов и папиллярных мышц) – у 10,5% детей. Не было обнаружено значимых различий в частоте встречаемости типов скручивания ЛЖ в зависимости от возраста и пола пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kaku K., Takeuchi M., Tsang W., Yasukochi S., Patel A.R., Mor-Avi V., Lang R.M., Otsuji Y. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014. V. 27. No. 1. P. 55–64.
- Zhang L., Zhang J., Han W., Gao J., He L., Yang Y., Yin P., Xie M., Ge S. Three dimensional relation, twist and torsion analyses using real-time 3D speckle tracking imaging: feasibility, reproducibility, and normal ranges in pediatric population // *PLOS ONE*. July 18, 2016. Режим доступа: // <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158679>, свободный. Загл. с экрана. 20.12.2016.
- Kim C.S., Park S., Eun L.Y. Myocardial rotation and torsion in child growth // *J. Cardiovasc. Ultrasound*. 2016. V. 24. No. 3. P. 223–228.
- Al-Naami G.H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents // *Eur. J. Echocardiogr.* 2010. V. 11. No. 10. P. 853–862.
- Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M.G., Beachler L., Oryszak S.J., Deserranno D.G., Freed A.D., Greenberg N.L., Thomas J.D. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood // *Circulation*. 2006. V. 113. No. 21. P. 2534–2541.
- Axel L., Dougherty L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization // *Radiology*. 1989. V. 171. No. 3. P. 841–845.
- Sandstede J.J.W., Johnson T., Harre K., Beer M., Hofmann S., Pabst T., Hess O.M. Cardiac systolic rotation and contraction before and after valve replacement for aortic stenosis: a myocardial tagging study using MR imaging // *Am. J. Roentgenol.* 2002. V. 178. No. 3. P. 953–958.
- Buchalter M.B., Weiss J.L., Rogers W.J., Zerhouni E.A., Weisfeldt M.L., Beyar R., Shapiro E.P. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging // *Circulation*. 1990. V. 81. No. 4. P. 1236–1244.
- Helle-Valle T., Crosby J., Edvardsen T., Lyseggen E., Amundsen B.H., Smith H.J., Rosen B.D., Lima J.A., Torp H., Ihlen H., Smiseth O.A. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography // *Circulation*. 2005. V. 112. No. 20. P. 3149–3156.
- Notomi Y., Lysyansky P., Setser R.M., Shiota T., Popovic Z.B., Martin-Miklovic M.G., Weaver J.A., Oryszak S.J., Greenberg N.L., White R.D., Thomas J.D. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. V. 45. No. 12. P. 2034–2041.
- Sengupta P.P., Tajik A.J., Chandrasekaran K., Khandheria B.K. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application // *JACC. Cardiovasc. Imaging*. 2008. V. 1. No. 3. P. 366–376.
- Park S.J., Miyazaki C., Bruce C.J., Ommen S., Miller F.A., Oh J.K. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008. V. 21. No. 10. P. 1129–1137.
- Boissiere J., Maufrais C., Baquet G., Schuster I., Dautat M., Doucende G., Obert P., Berthoin S., Nottin S. Specific left ventricular twist-untwist mechanics during exercise in children // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013. V. 26. No. 11. P. 1298–1305.
- Kim W.J., Lee B.H., Kim Y.J., Kang J.H., Jung Y.J., Song J.M., Kang D.H., Song J.K. Apical rotation assessed by speckle-tracking echocardiography as an index of global left ventricular contractility // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2009. V. 2. No. 2. P. 123–131.
- Marcelli E., Plicchi G., Cercenelli L., Bortolami F. First experimental evaluation of cardiac apex rotation with an epicardial coriolis force sensor // *ASAIO J.* 2005. V. 51. No. 6. P. 696–701.
- Seo J.S., Kim D.H., Kim W.J., Song J.M., Kang D.H., Song J.K. Peak systolic velocity of mitral annular longitudinal movement measured by pulsed tissue Doppler imaging as an index of global left ventricular contractility // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010. V. 298. No. 5. P. H1608–H1615.
- Forsey J., Benson L., Rozenblyum E. Early changes in apical rotation in genotype positive children with hypertrophic cardiomyopathy mutations without hypertrophic changes on two-dimensional imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014. V. 27. No. 2. P. 215–221.
- Lai W.W., Geva T., Shirali G.S., Frommelt P.C., Humes R.A., Brook M.M., Pignatelli R.H., Rychik J.; Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography; Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006. V. 19. No. 12. P. 1413–1430.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A.,

- Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. V. 28. No. 1. P. 1–39.
20. Henson R.E., Song S.K., Pastorek J.S., Ackerman J.J., Lorenz C.H. Left ventricular torsion is equal in mice and humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. V. 278. No. 4. P. H1117–H1123.
21. Opdahl A., Helle-Valle T., Remme E.W., Vartdal T., Pettersen E., Lunde K., Edvardsen T., Smiseth O.A. Apical rotation by speckle tracking echocardiography: a simplified bedside index of left ventricular twist // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008. V. 21. No. 10. P. 1121–1128.
22. Torrent-Guasp F., Buckberg G.D., Clemente C., Cox J.L., Coghlan H.C., Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. V. 13. No. 4. P. 301–319.
23. Beladan C.C., Calin A., Rosca M., Gingham C., Popescu B.A. Left ventricular twist dynamics: principles and applications // *Heart.* 2014. V. 100. No. 9. P. 731–740.
24. A'roch R., Gustafsson U., Poelaert J., Johansson G., Haney M. Left ventricular twist is load-dependent as shown in a large animal model with controlled cardiac load // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2012. V. 25. Doi: 10.1186/1476-7120-10-26.
25. Gibbons Kroeker C.A., Tyberg J.V., Beyar R. Effects of load manipulations, heart rate, and contractility on left ventricular apical rotation. An experimental study in anesthetized dogs // *Circulation.* 1995. V. 92. No. 1. P. 130–141.
26. Павлюкова Е.Н., Трубина Е.В., Карпов Р.С. Ротация, скручивание и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической и дилатационной кардиомиопатией // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2013. № 1. С. 44–53.
27. Toumanidis S.T., Kaladaridou A., Bramos D., Skaltsiotis E., Agrios J.N., Vasiladiotis N., Pamboucas C., Kottis G., Mouloupoulos S.D. Apical rotation as an early indicator of left ventricular systolic dysfunction in acute anterior myocardial infarction: experimental study // *Hellenic J. Cardiol.* 2013. V. 54. No. 4. P. 264–272.
28. Jin S.M., Noh C.I., Bae E.J., Choi J.Y., Yun Y.S. Decreased left ventricular torsion and untwisting in children with dilated cardiomyopathy // *J. Korean Med. Sci.* 2007. V. 22. No. 4. P. 633–640.
29. Van Dalen B.M., Caliskan K., Soliman O.I., Kauer F., van der Zwaan H.B., Vletter W.B., van Vark L.C., Ten Cate F.J., Geleijnse M.L. Diagnostic value of rigid body rotation in non-compaction cardiomyopathy // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011. V. 24. No. 5. P. 548–555.
30. Udink ten Cate F.E., Schmidt B.E., Lagies R., Brockmeier K., Sreeram N. Reversed apical rotation and paradoxical increased left ventricular torsion in children with left ventricular non-compaction // *Int. J. Cardiol.* 2010. V. 145. No. 3. P. 558–559.
31. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Лыткина В.С. Блокада левой ножки пучка Гиса и скручивание левого желудочка при низкой фракции выброса // *Клиническая медицина.* 2015. Т. 93. № 11. С. 15–21.
32. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Веселкова Н.С., Авдеева О.В., Метелица В.С., Самохвалов Е.В., Савченко Е.А. Деформация миокарда и полная блокада левой ножки пучка Гиса // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012. Т. 8. № 6. С. 781–787.
33. Zhang Y., Zhou Q.C., Pu D.R., Zou L., Tan Y. Differences in left ventricular twist related to age: speckle tracking echocardiographic data for healthy volunteers from neonate to age 70 years // *Echocardiography.* 2010. V. 27. No. 10. P. 1205–1210.
34. Спирина Г.А. Некоторые особенности морфологии сердца плодов человека // *Международный журнал экспериментального образования.* 2010. № 7. С. 63–65.
35. Kim H.J., Yoon J.H., Lee E.J., Oh J.H., Lee J.Y., Lee S.J., Han J.W. Normal left ventricular torsion mechanics in healthy children: age related changes of torsion parameters are closely related to changes in heart rate // *Korean Circ. J.* 2015. V. 43. No. 2. P. 131–140.

REFERENCES

1. Kaku K., Takeuchi M., Tsang W., Yasukochi S., Patel A.R., Mor-Avi V., Lang R.M., Otsuji Y. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014. V. 27. No. 1. P. 55–64.
2. Zhang L., Zhang J., Han W., Gao J., He L., Yang Y., Yin P., Xie M., Ge S. Three dimensional relation, twist and torsion analyses using real-time 3D speckle tracking imaging: feasibility, reproducibility, and normal ranges in pediatric population // *PLOS ONE.* July 18, 2016. Режим доступа: // <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158679>, свободный. Зарл. с экрана. 20.12.2016.
3. Kim C.S., Park S., Eun L.Y. Myocardial rotation and torsion in child growth // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2016. V. 24. No. 3. P. 223–228.
4. Al-Naami G.H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents // *Eur. J. Echocardiogr.* 2010. V. 11. No. 10. P. 853–862.
5. Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M.G., Beachler L., Oryszak S.J., Deserranno D.G., Freed A.D., Greenberg N.L., Thomas J.D. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood // *Circulation.* 2006. V. 113. No. 21. P. 2534–2541.
6. Axel L., Dougherty L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization // *Radiology.* 1989. V. 171. No. 3. P. 841–845.

7. Sandstede J.J.W., Johnson T., Harre K., Beer M., Hofmann S., Pabst T., Hess O.M. Cardiac systolic rotation and contraction before and after valve replacement for aortic stenosis: a myocardial tagging study using MR imaging // *Am. J. Roentgenol.* 2002. V. 178. No. 3. P. 953–958.
8. Buchalter M.B., Weiss J.L., Rogers W.J., Zerhouni E.A., Weisfeldt M.L., Beyar R., Shapiro E.P. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging // *Circulation.* 1990. V. 81. No. 4. P. 1236–1244.
9. Helle-Valle T., Crosby J., Edvardsen T., Lyseggen E., Amundsen B.H., Smith H.J., Rosen B.D., Lima J.A., Torp H., Ihlen H., Smiseth O.A. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography // *Circulation.* 2005. V. 112. No. 20. P. 3149–3156.
10. Notomi Y., Lysyansky P., Setser R.M., Shiota T., Popovic Z.B., Martin-Miklovic M.G., Weaver J.A., Oryszak S.J., Greenberg N.L., White R.D., Thomas J.D. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. V. 45. No. 12. P. 2034–2041.
11. Sengupta P.P., Tajik A.J., Chandrasekaran K., Khandheria B.K. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application // *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2008. V. 1. No. 3. P. 366–376.
12. Park S.J., Miyazaki C., Bruce C.J., Ommen S., Miller F.A., Oh J.K. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008. V. 21. No. 10. P. 1129–1137.
13. Boissiere J., Maufrais C., Baquet G., Schuster I., Dautzat M., Doucende G., Obert P., Berthoin S., Nottin S. Specific left ventricular twist-untwist mechanics during exercise in children // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013. V. 26. No. 11. P. 1298–1305.
14. Kim W.J., Lee B.H., Kim Y.J., Kang J.H., Jung Y.J., Song J.M., Kang D.H., Song J.K. Apical rotation assessed by speckle-tracking echocardiography as an index of global left ventricular contractility // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2009. V. 2. No. 2. P. 123–131.
15. Marcelli E., Plicchi G., Cercenelli L., Bortolami F. First experimental evaluation of cardiac apex rotation with an epicardial coriolis force sensor // *ASAIO J.* 2005. V. 51. No. 6. P. 696–701.
16. Seo J.S., Kim D.H., Kim W.J., Song J.M., Kang D.H., Song J.K. Peak systolic velocity of mitral annular longitudinal movement measured by pulsed tissue Doppler imaging as an index of global left ventricular contractility // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010. V. 298. No. 5. P. H1608–H1615.
17. Forsey J., Benson L., Rozenblyum E. Early changes in apical rotation in genotype positive children with hypertrophic cardiomyopathy mutations without hypertrophic changes on two-dimensional imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014. V. 27. No. 2. P. 215–221.
18. Lai W.W., Geva T., Shirali G.S., Frommelt P.C., Humes R.A., Brook M.M., Pignatelli R.H., Rychik J.; Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography; Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006. V. 19. No. 12. P. 1413–1430.
19. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. V. 28. No. 1. P. 1–39.
20. Henson R.E., Song S.K., Pastorek J.S., Ackerman J.J., Lorenz C.H. Left ventricular torsion is equal in mice and humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. V. 278. No. 4. P. H1117–H1123.
21. Opdahl A., Helle-Valle T., Remme E.W., Vartdal T., Pettersen E., Lunde K., Edvardsen T., Smiseth O.A. Apical rotation by speckle tracking echocardiography: a simplified bedside index of left ventricular twist // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008. V. 21. No. 10. P. 1121–1128.
22. Torrent-Guasp F., Buckberg G.D., Clemente C., Cox J.L., Coghlan H.C., Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. V. 13. No. 4. P. 301–319.
23. Beladan C.C., Calin A., Rosca M., Ghingina C., Popescu B.A. Left ventricular twist dynamics: principles and applications // *Heart.* 2014. V. 100. No. 9. P. 731–740.
24. A'roch R., Gustafsson U., Poelaert J., Johansson G., Haney M. Left ventricular twist is load-dependent as shown in a large animal model with controlled cardiac load // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2012. V. 25. Doi: 10.1186/1476-7120-10-26.
25. Gibbons Kroeker C.A., Tyberg J.V., Beyar R. Effects of load manipulations, heart rate, and contractility on left ventricular apical rotation. An experimental study in anesthetized dogs // *Circulation.* 1995. V. 92. No. 1. P. 130–141.
26. Pavlyukova E.N., Trubina E.V., Karpov R.S. Left ventricle rotation, twist and torsion in patients with dilated and ischemic cardiomyopathy // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2013. No. 1. P. 44–53. (Article in Russian)
27. Toumanidis S.T., Kaladaridou A., Bramos D., Skaltsiotis E., Agrios J.N., Vasiladiotis N., Pamboucas C., Kottis G., Mouloupoulos S.D. Apical rotation as an early indicator of left ventricular systolic dysfunction in acute anterior myocardial infarction: experimental study // *Hellenic J. Cardiol.* 2013. V. 54. No. 4. P. 264–272.

28. Jin S.M., Noh C.I., Bae E.J., Choi J.Y., Yun Y.S. Decreased left ventricular torsion and untwisting in children with dilated cardiomyopathy // *J. Korean Med. Sci.* 2007. V. 22. No. 4. P. 633–640.
29. Van Dalen B.M., Caliskan K., Soliman O.I., Kauer F., van der Zwaan H.B., Vletter W.B., van Vark L.C., Ten Cate F.J., Geleijnse M.L. Diagnostic value of rigid body rotation in noncompaction cardiomyopathy // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011. V. 24. No. 5. P. 548–555.
30. Udink ten Cate F.E., Schmidt B.E., Lagies R., Brockmeier K., Sreeram N. Reversed apical rotation and paradoxical increased left ventricular torsion in children with left ventricular non-compaction // *Int. J. Cardiol.* 2010. V. 145. No. 3. P. 558–559.
31. Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A., Matyushin G.V., Lytkina V.S. Left His bundle branch block associated with left ventricular torsion and reduced ejection fraction // *Clinical Medicine (Klinicheskaya Meditsina)*. 2015. V. 93. No. 11. P. 15–21. (Article in Russian)
32. Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A., Matyushin G.V., Veselkova N.S., Avdeeva O.V., Metelitsa V.S., Samokhvalov E.V., Savchenko E.A. Myocardial deformation and complete left bundle branch block // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012. V. 8. No. 6. P. 781–787. (Article in Russian)
33. Zhang Y., Zhou Q.C., Pu D.R., Zou L., Tan Y. Differences in left ventricular twist related to age: speckle tracking echocardiographic data for healthy volunteers from neonate to age 70 years // *Echocardiography*. 2010. V. 27. No. 10. P. 1205–1210.
34. Spirina G.A. Morphology of fetal human heart // *International journal of experimental education*. 2010. No. 7. P. 63–65. (Article in Russian)
35. Kim H.J., Yoon J.H., Lee E.J., Oh J.H., Lee J.Y., Lee S.J., Han J.W. Normal left ventricular torsion mechanics in healthy children: age related changes of torsion parameters are closely related to changes in heart rate // *Korean Circ. J.* 2015. V. 43. No. 2. P. 131–140.

Left ventricle rotation and twist in children and adolescents born full-term

E.N. Pavlyukova¹, M.V. Kolosova², A.I. Unasheva¹, R.S. Karpov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk

² Siberian State Medical University, Tomsk

E.N. Pavlyukova – M.D., Ph.D., Professor, Leading Researcher, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk. M.V. Kolosova – M.D., Ph.D., Professor, Division of Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk. A.I. Unasheva – M.D., Ph.D. fellow, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk. R.S. Karpov – M.D., Ph.D., Professor, Academician, Russian Academy of Sciences; Chief Researcher, Cardiology Research Institute, Tomsk.

The aim of the study was to evaluate rotation at level of basal and apical segments, papillary muscles and twisting of left ventricle in healthy children and adolescents born full-term. 86 healthy children aged from 2 months up to 18 years old born full-term were included in to the study. None of children had any respiratory tract infection within last 6 months. Individual analysis of left ventricle rotation at level of basal, apical segments, and papillary muscles revealed four types of left ventricle twist. The 1st type (“adult type”) was diagnosed in 52 (60.5%) healthy children and adolescents aged from 2 months up to 18 years old. This type of twist was characterized by multidirectional rotation of left ventricle basal and apical segments. It was clockwise at level of basal segments and counterclockwise at level of apex. The 2nd type (“children type”) was characterized by unidirectional counterclockwise rotation at level of basal segments, papillary muscles, and apex. This type of twist was diagnosed in 15 (17.4%) children. The 3rd type was characterized by unidirectional counterclockwise rotation at level of basal and apical segments and clockwise at level of papillary muscles. This type of left ventricle twist was revealed in 10 (11.6%) healthy children. The 4th type revealed in 9 (10.5%) cases was characterized by left ventricle clockwise motion at level of apical segments and papillary muscles, clockwise motion at level of basal segments in 4 cases, counterclockwise motion at level of basal segments in 5 cases. There were not any significant differences in prevalence of left ventricle twist depending on gender and age.

Key words: echocardiography, speckle tracking, left ventricle, basal segments, apical segments, papillary muscles, rotation, twist, children and adolescents.

Количественная оценка эхогенности атеросклеротических бляшек сонных артерий и ее значение в клинической практике

М.И. Трипотень¹, О.А. Погорелова¹, Л.Ш. Хамчиева¹,
И.П. Колос², В.С. Шишкина³, И.В. Архипов⁴,
А.В. Гаврилов³, А.Н. Рогоза¹, Т.В. Балахонова¹

¹ Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ
“Российский кардиологический научно-производственный комплекс”
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины” Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Москва

³ ФГБОУ ВО “Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова”, г. Москва

⁴ ФГБНУ “Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского”, г. Москва

М.И. Трипотень – к.м.н., научный сотрудник лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. О.А. Погорелова – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Л.Ш. Хамчиева – аспирант лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. И.П. Колос – к.м.н., врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. В.С. Шишкина – к.б.н., научный сотрудник кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, г. Москва. И.В. Архипов – ведущий инженер лаборатории электрофизиологии и нагрузочных тестов ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, г. Москва. А.В. Гаврилов – к.т.н., заведующий лабораторией медицинских компьютерных систем Научно-исследовательского института ядерной физики имени Д.В. Скобельцына ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, г. Москва. А.Н. Рогоза – д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Т.В. Балахонова – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 121552 г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, отдел новых методов диагностики. Трипотень Мария Ильинична. Тел. (факс): +7 (499) 414-64-18. E-mail: tmi-doc@yandex.ru

Исследование по оценке медианы серой шкалы (GSM) атеросклеротических бляшек в сонных артериях проводилось с помощью ультразвукового аппарата iU22 (Philips, Нидерланды) и рабочей станции MultiVox (Гаммамед, Россия). На первом этапе работы сопоставлялись результаты оценки GSM, полученные с помощью рабочей станции MultiVox (GSM MV) и программы Adobe Photoshop (GSM AP), при исследовании 25 атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Показаны высокая корреляция и хорошая согласованность результатов измерения (метод Блэнда–Алтмана). В этой же группе при измерении GSM MV продемонстрирована высокая внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость. На втором этапе работы была изучена 51 атеросклеротическая бляшка со стенозированием просвета сосуда более 70% (44 пациента в возрасте 51–83 года, которым проведена каротидная эндартерэктомия с последующим гистологическим анализом матери-

ала атеросклеротических бляшек). Во всех случаях проводились измерения GSM MV, значения которой достоверно не различались в подгруппах стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек: 52,5 (42,0–64,6) против 46,4 (34,4–59,7) (медиана, интерквартильный размах). Определялся значительный разброс значений GSM MV в подгруппе нестабильных атеросклеротических бляшек, что делает более обоснованной оценку GSM MV по зонам атеросклеротической бляшки. Метод определения GSM, реализованный в рабочей станции MultiVox, может применяться в медицинских исследованиях и использоваться вместо стандартной программы Adobe Photoshop.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, сонная артерия, атеросклеротическая бляшка, медиана серой шкалы (GSM), воспроизводимость, согласованность, каротидная эндартерэктомия, гистологическое исследование.

ВВЕДЕНИЕ

Существенный прогресс в развитии диагностических ультразвуковых систем позволяет с высокой точностью оценивать структуру и морфологию атеросклеротической бляшки (АСБ), выявлять ее осложнения. Для описания структурных характеристик АСБ и прогнозирования локальных гемодинамических эффектов, а также возможности развития осложнений используется классификация, включающая комплексное описание АСБ по различным качественным (структуре, распространенности, форме АСБ, состоянию поверхности) и количественным (% стеноза, длина и высота АСБ, скорость кровотока) параметрам [1–3].

Основная задача на современном этапе диагностики – выявление не просто гетерогенных, а нестабильных АСБ сонных артерий. Ультразвуковые системы экспертного уровня позволяют выявить наиболее значимые изменения структуры и поверхности АСБ для идентификации ее нестабильности. Ультразвуковыми маркерами нестабильности АСБ являются [4]:

- 1) наличие гипоэхогенной или преимущественно гипоэхогенной (более 50%) АСБ, гипоэхогенного или анэхогенного участка, прилежащего к просвету артерии;
- 2) гетерогенная структура АСБ;
- 3) наличие неровной, изъязвленной поверхности бляшки;
- 4) гемодинамически значимый стеноз более 70%;
- 5) наличие неоваскуляризации бляшки по данным ультразвукового исследования с контрастным усилением.

Критериями нестабильности АСБ по данным гистологического исследования, которое является “золотым стандартом” в данном вопросе, являются: резкое преобладание очагов атероматоза над участками фиброза и кальциноза, истончение покрышки и инфильтрация ее липофагами, изъязвление покрышки, формирование тромбов и наличие другого потенциально эмбологенного материала на разрушенной поверхности бляшки. При гемодинамически значимом стенозе АСБ значительно чаще имеют нестабильную структуру [4–6].

Ряд исследований показали, что эхогенность АСБ играет важную роль в оценке прогноза риска развития сердечно-сосудистых событий [4, 7–10]. Для количественной оценки эхогенности бляшки на сегодняшний день используется метод расчета медианы серой шкалы (grey-scale median (GSM)) – частоты распространения пикселей серого цвета в области интереса. Традиционно GSM оценивается при помощи компьютерной программы Adobe Photoshop [11].

Для расчета GSM ультразвуковые изображения АСБ переносятся в программу Adobe Photoshop, где проводится нормализация изображения по референсным значениям белого и черного цветов (от 0 до 5 и от 180 до 200 соответственно). Нормализация – это важный этап в процессе обработки изображения АСБ для исключения операторзависимой и приборзависимой вариабельности [11].

Целью настоящего исследования являются разработка и апробирование нового метода оценки эхогенности АСБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) для обработки ультразвукового изображения здоровых и атеросклеротически измененных стенок артерий используется рабочая станция MultiVox (Гаммамед, Россия). Рабочая станция позволяет обеспечивать хранение и обработку изображений разных визуализирующих методик, таких как рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. При помощи рабочей станции была разработана и реализована методика оценки эхогенности АСБ (модифицированная методика оценки GSM).

Задачами первого этапа работы являются определение GSM АСБ по модифицированной методике на рабочей станции MultiVox (GSM MV) и сопоставление полу-

ченных результатов со стандартной методикой определения GSM при помощи программы Adobe Photoshop (GSM AP). Также на этом этапе была проведена внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость определения GSM MV.

В исследование было включено 25 АСБ различной эхогенности. Традиционное ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий проводилось на ультразвуковой системе iU22 (Philips, Нидерланды) с определением структуры АСБ и степени выраженности атеросклеротического поражения. Изображения полученных АСБ были сохранены в формате DICOM на рабочей станции MultiVox, где методом ручного оконтуривания были определены интенсивность АСБ, интенсивность просвета и интенсивность адвентиции. Далее при помощи специального программного алгоритма, включающего нормализацию изображения по референсным значениям черного и белого, была вычислена модифицированная GSM (GSM MV). Также изображения данных АСБ были сохранены в программе Adobe Photoshop, где по общепринятой методике была оценена GSM AP [11].

Задачей второго этапа нашей работы явилось изучение ультразвуковых характеристик АСБ с определением GSM MV, выявленных при дуплексном сканировании у больных со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. Этим больным по показаниям была выполнена операция каротидной эндартерэктомии с гистологическим исследованием материала АСБ.

На данном этапе в исследование была включена 51 АСБ со стенозированием просвета сосуда более 70% (44 пациента, средний возраст $65,2 \pm 7,6$ года ($M \pm \sigma$) (51–83 года), 26 мужчин, 40,9% (18) имели острые нарушения мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе, 93,2% (41) страдали артериальной гипертонией). Всем пациентам было проведено стандартное дуплексное сканирование сонных артерий на ультразвуковой системе iU22 (Philips, Нидерланды) с сохранением изображений исследуемых АСБ в формате DICOM в базе прибора и на рабочей станции MultiVox. В течение месяца пациентам была проведена операция каротидной эндартерэктомии. Во время операции в 47 случаях проводился забор биологи-

ческого материала удаленной бляшки с последующим детальным гистологическим изучением покрышки, тела и плечей АСБ.

Критериями нестабильности АСБ по данным гистологического исследования являлись: величина АСБ, изъязвление и разрывы покрышки, пристеночный тромбоз, проникновение потенциально эмбологенного материала из бляшки в просвет внутренней сонной артерии, а также степень выраженности отдельных компонентов АСБ (низкое содержание гладкомышечных клеток и компонентов матрикса; крупное некротическое ядро с большим количеством липидов, кристаллов холестерина и атероматозных масс; выраженная инфильтрация покрышки и плеч АСБ клетками воспаления, а также наличие вновь образованных сосудов и кровоизлияний) [6, 12].

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 7.0. Гипотезы о нормальности распределения проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка. Количественные параметры, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm \sigma$, минимального – максимального значений. Количественные параметры, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде медианы, 25–75-го перцентилей (интерквартильный размах), минимального – максимального значений. Использовались t-критерий Стьюдента, ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s), метод Блэнда–Алмана, критерий χ^2 с поправкой Йетса. Уровень значимости при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты первого этапа нашей работы показали, что средние значения GSM MV достоверно не отличались от значений GSM AP: 55,8 (41,9–65,8, 26,4–110,8) и 58,0 (37,0–67,0, 25,0–104,0) (медиана, интерквартильный размах, минимальное – максимальное значения) соответственно ($P = 0,90$). При корреляционном анализе результатов измерения GSM двумя методами выявлена достоверная сильная связь: $r_s = 0,99$, $P < 0,001$ (рис. 1). При измерении GSM АСБ результаты, полученные при помощи рабочей станции MultiVox, превыша-

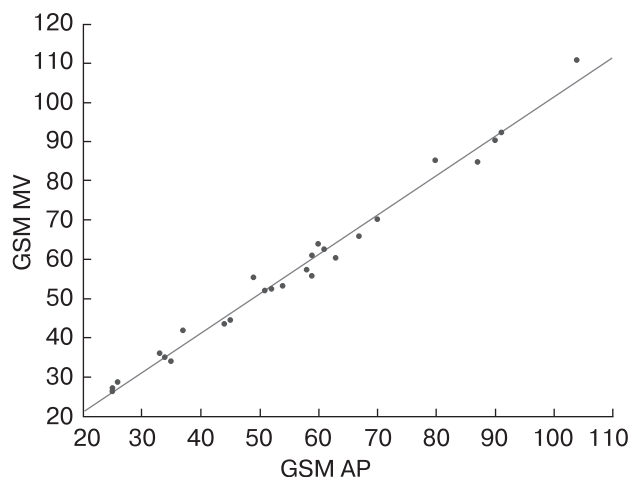


Рис. 1. Корреляционный анализ между значениями GSM MV и GSM AP.

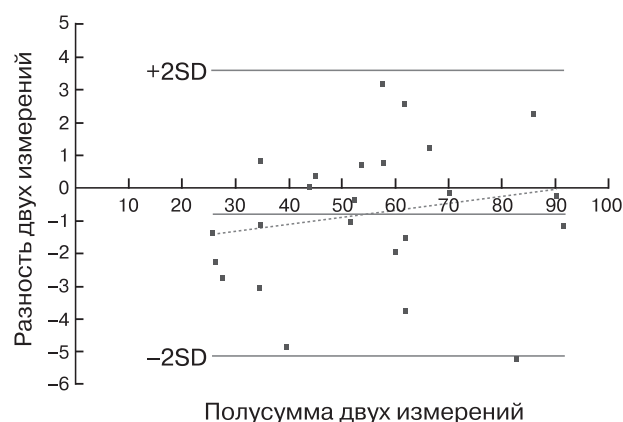


Рис. 2. Сравнение двух методов измерения GSM с помощью анализа Блэнда–Алмана.

ют результаты, полученные при помощи программы Adobe Photoshop, на $0,78 \pm 0,45$, что составляет 1,43% от среднего значения GSM АСБ. Стандартное отклонение различия результатов составило 2,18% от среднего значения GSM (рис. 2). Достоверная сильная корреляционная связь и результаты метода Блэнда–Алмана свидетельствуют о хорошей сопоставимости двух методов.

Внутриоператорская воспроизводимость определения GSM MV оценивалась одним исследователем в течение двух дней, межоператорская – двумя врачами в течение одного дня. При оценке внутриоператорской воспроизводимости результаты второго измерения превышают результаты первого измерения на $0,77 \pm 0,31$ ($P = 0,2$), что составляет 1,17% от среднего значения

Таблица 1. Ультразвуковые критерии структуры бляшек в серой шкале у пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом при наличии гистологической верификации (n = 44)

Критерий	Абсолютное количество	Относительное количество, %
Гетерогенность	36 из 47	76,6
Наличие гипоэхогенных зон	30 из 47	63,8
Кальциноз	32 из 47	68,1
Шероховатая, изъязвленная поверхность	26 из 47	55,3

Таблица 2. Ультразвуковые критерии структуры бляшек в серой шкале у пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом (n = 51)

Критерий	Абсолютное количество	Относительное количество, %
Гетерогенность	40 из 51	78,4
Наличие гипоэхогенных зон	32 из 51	62,7
Кальциноз	34 из 51	66,7
Шероховатая, изъязвленная поверхность	27 из 51	52,9

GSM. Стандартное отклонение различия результатов составило 1,41% от среднего значения GSM. Коэффициент корреляции Спирмена составляет 0,97 при $P < 0,001$. При оценке межоператорской воспроизводимости результаты измерений первого врача превышают результаты второго врача на $2,12 \pm 0,63$ ($P = 0,03$), что составляет 3,86% от среднего значения GSM. Стандартное отклонение различия результатов составило 2,81% от среднего значения GSM. Коэффициент корреляции Спирмена составляет 0,96 при $P < 0,001$. Полученная высокая внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость при измерении GSM MV сопоставима с результатами оценки воспроизводимости GSM AP, которая проводилась различными методами [11, 13, 14].

На втором этапе ультразвуковые изображения 51 АСБ, полученные при дуплексном сканировании сонных артерий пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом, были проанализированы в режиме реального времени и обработаны на рабочей станции. Критериями нестабильности АСБ по данным ультразвукового исследования считали: степень выраженности стеноза общей сонной/внутренней сонной артерии более 70%; наличие гипоэхогенной или преимущественно гипоэхогенной (более 50%) бляшки; наличие гипоэхогенной зоны в теле бляшки, прилежащей к просвету артерии; наличие неровной или изъязвленной поверхности бляшки [1, 3].

Преобладали гетерогенные кальцинированные АСБ, большинство бляшек имели гипоэхогенные зоны в теле бляшки, более половины бляшек имели шероховатую или изъязвленную поверхность. Распределение частоты ультразвуковых критериев в зависимости от количества пациентов представлено в табл. 1 и 2.

По данным гистологического исследования 85,1% (40 из 47) АСБ были классифицированы как нестабильные [6, 12], тогда как по результатам ультразвукового дуплексного сканирования как нестабильные были классифицированы 76,5% (39 из 51) АСБ (статистически значимых отличий в частоте встречаемости нестабильных АСБ выявлено не было, $P = 0,50$).

При разделении АСБ больных с выраженным каротидным атеросклерозом на подгруппы стабильных (n = 7) и нестабильных (n = 40) бляшек по данным гистологического исследования достоверных различий ультразвуковых параметров между этими подгруппами выявлено не было (табл. 3).

При разделении АСБ на подгруппы стабильных (n = 12) и нестабильных (n = 39) бляшек по данным ультразвукового дуплексного сканирования выявлено, что в подгруппе нестабильных АСБ достоверно чаще встречались гипоэхогенные участки в теле АСБ (табл. 4).

При оценке GSM MV в подгруппах стабильных и нестабильных АСБ как по данным гистологического, так и по данным

Таблица 3. Частота изучаемых ультразвуковых критериев в подгруппах стабильных и нестабильных АСБ по данным гистологии

Критерий	Стабильные АСБ	Нестабильные АСБ	P
Гетерогенность	85,7% (6 из 7)	75% (30 из 40)	0,89
Наличие гипоехогенных зон	71,4% (5 из 7)	62,5% (25 из 40)	0,98
Кальциноз	71,4% (5 из 7)	67,5% (27 из 40)	0,81
Шероховатая, изъязвленная поверхность	71,4% (5 из 7)	52,5% (21 из 40)	0,60
GSM MV	52,5 42,0–64,6 41,4–69,8	46,4 34,4–59,7 12,4–102,3	0,28

Примечание: GSM MV представлена в виде медианы (первая строка ячейки), интерквартильного размаха (вторая строка ячейки), минимального – максимального значений (третья строка ячейки).

Таблица 4. Частота изучаемых ультразвуковых критериев в подгруппах стабильных и нестабильных АСБ по данным дуплексного сканирования

Критерий	Стабильные АСБ	Нестабильные АСБ	P
Гетерогенность	58,3% (7 из 12)	84,6% (33 из 39)	0,125
Наличие гипоехогенных зон	25,0% (3 из 12)	74,4% (29 из 39)	0,006
Кальциноз	66,7% (8 из 12)	66,7% (26 из 39)	0,75
Шероховатая, изъязвленная поверхность	25,0% (3 из 12)	61,5% (24 из 39)	0,06
GSM MV	42,5 38,2–69,8 23,6–90,4	49,3 34,4–59,7 12,4–102,3	0,94

Примечание: GSM MV представлена в виде медианы (первая строка ячейки), интерквартильного размаха (вторая строка ячейки), минимального – максимального значений (третья строка ячейки).

ультразвукового исследования достоверных различий выявлено не было (см. табл. 3 и 4). Возможно, это можно объяснить тем, что критерии нестабильности по гистологическим и ультразвуковым данным опираются не только на структуру АСБ, но и на размер бляшки (процент стеноза) и состояние поверхности АСБ.

Многочисленные исследования показывают, что нестабильные АСБ имеют низкую эхогенность [9, 15–17]. Однако в ряде работ [14, 18, 19] показано, что это не всегда так. По нашим данным, достоверность различий в зависимости от наличия гипоехогенных зон в проекции АСБ при сравнении стабильных и нестабильных АСБ по данным гистологического исследования не определяется (см. табл. 3). Анализ GSM MV определяет фактически среднее значение эхогенности по бляшке и поэтому может не отразить реальной картины и наличия отдельных компонентов бляшки.

На рис. 3 наглядно показано, что значения GSM MV стабильных и нестабильных АСБ достоверно не отличаются. Однако значительный разброс значений в подгруп-

пе нестабильных АСБ демонстрирует, что определение средней по бляшке GSM MV, вероятно, не так актуально.

На рис. 4 представлен пример АСБ, которая демонстрирует несоответствие критериев гистологического анализа и классических ультразвуковых признаков нестабильности. По результатам гистологического анализа данная АСБ была классифицирована как стабильная, а по данным дуплексного сканирования как нестабильная. В ней присутствуют все классические ультразвуковые признаки нестабильности: гипоехогенный участок АСБ, прилежащий к просвету; фрагментированная покрывка; шероховатая поверхность и гемодинамически значимый стеноз. GSM MV данной АСБ после нормализации изображения (площадь – 0,52 см²) составила 52,2 (см. рис. 4а). GSM MV гипоехогенного участка после нормализации изображения (площадь – 0,06 см²), прилежащего к просвету и имеющего фрагментированную покрывку, – 17,6 (см. рис. 4б).

В ряде исследований встречаются примеры применения специальных программ-

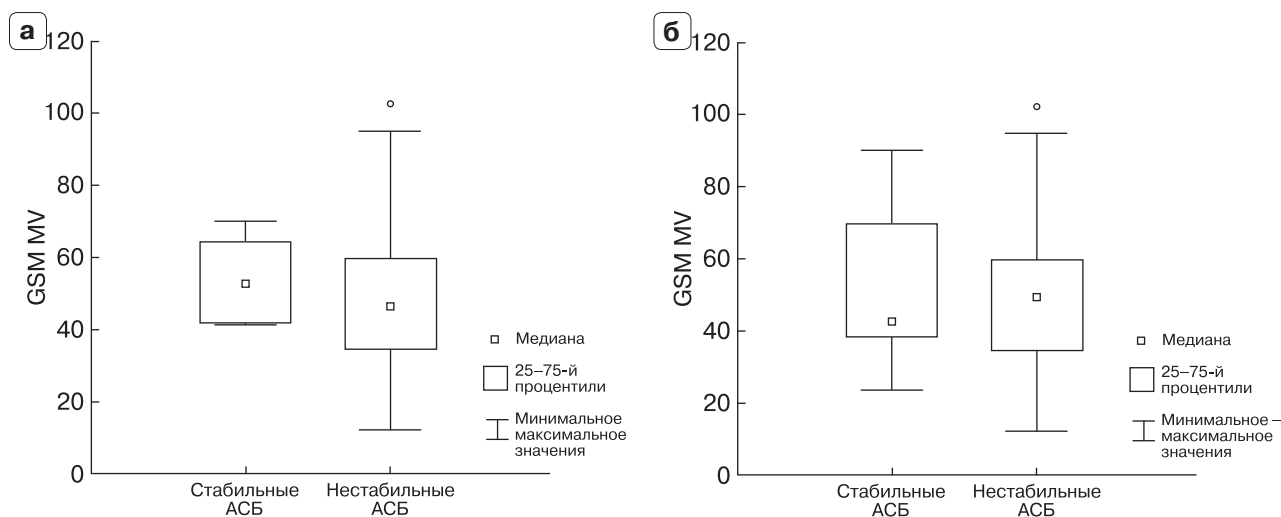


Рис. 3. Диаграммы распределения GSM MV в подгруппах нестабильных и стабильных АСБ по данным гистологического исследования (а) и ультразвукового дуплексного сканирования (б).

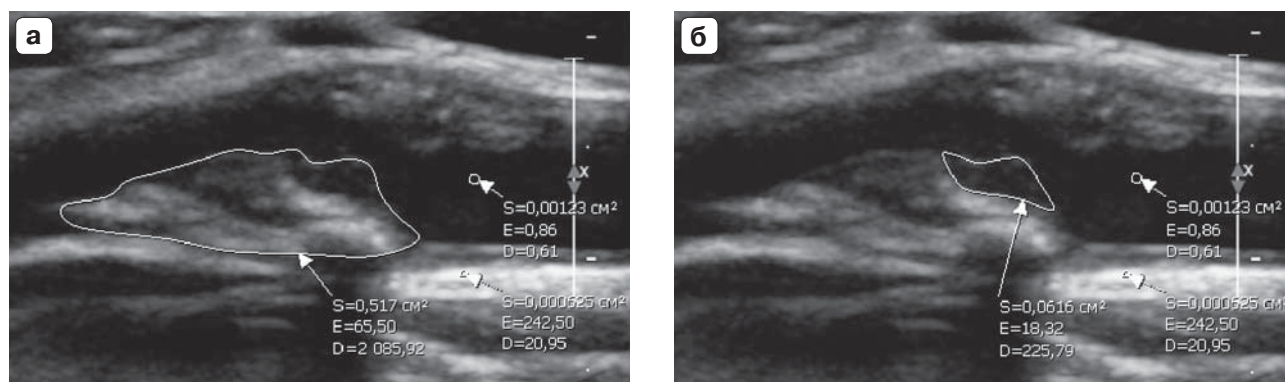


Рис. 4. Ультразвуковое изображение стабильной АСБ. Оценка GSM MV всей АСБ (а) и гипоехогенного участка, прилежащего к просвету (б).

ных алгоритмов для выявления нестабильных АСБ, такие как цветовое картирование участков АСБ, выделение участков АСБ с особыми параметрами [14, 18, 19].

В.К. Lal et al. [14] предложили использование анализа распределения пикселей ультразвукового изображения АСБ для идентификации нестабильных АСБ. После компьютерной обработки ультразвуковых изображений (при сопоставлении данных анализа распределения пикселей ультразвукового изображения с гистологическими данными) авторы показали высокую корреляцию различных тканей (кровь, липидные включения, мышечная ткань, фиброзная ткань и включения кальция) с GSM AP. Полученные данные позволяют выявлять нестабильные АСБ и, возможно,

влиять на дальнейшую тактику лечения больного [14].

В работах R. Sztajzel et al. [18, 19] была предложена комбинация специального цветового картирования GSM АСБ для лучшей идентификации структуры АСБ. Авторы проанализировали каждую АСБ ($n = 31$) по пикселям и предложили использовать картирование участков АСБ красным цветом при GSM AP менее 50, желтым – при GSM AP 50–80, зеленым – при GSM более 80. С учетом гистологических данных, авторами показана хорошая чувствительность метода в выявлении тонкой фиброзной покрывки (73%) и расположения некротического ядра бляшки относительно просвета артерии (84%) [18, 19].

В некоторых работах встречается оценка такого параметра, как площадь гипоэхогенного участка АСБ, прилежащего к просвету артерии, без видимой фиброзной капсулы, с GSM AP менее 25 [13, 17, 20–22]. В ранних работах было показано, что у симптомных АСБ некротическое ядро расположено достоверно ближе к просвету сосуда, чем у асимптомных АСБ [20]. Гипоэхогенный участок бляшки, прилежащий к просвету артерии, встречается достоверно более часто у симптомных АСБ [21].

М.В. Griffin et al. [13] в своей работе показали, что площадь гипоэхогенного участка АСБ, прилежащего к просвету артерии, более 8 мм² ассоциируется с высокой распространенностью симптомных АСБ при всех градациях стенозов; а значения GSM AP менее 15 и площади гипоэхогенного участка АСБ более 8 мм² – два независимых предиктора наличия цереброваскулярной симптоматики и транзиторных ишемических атак (с чувствительностью 77% и специфичностью 66%) [13].

В работе S.K. Kakkos et al. [22] показали, что увеличение площади гипоэхогенного участка АСБ, прилежащего к просвету артерии, ведет к увеличению риска возникновения транзиторных ишемических атак и инсультов. Так, при площади гипоэхогенного участка АСБ менее 4 мм² средний риск возникновения транзиторных ишемических атак в течение года составил 0,4%, тогда как при площади гипоэхогенного участка АСБ 8–10 мм² риск возрастает до 3,2% [22].

Р. Ibrahim et al. [17] провели сравнение морфологии и структуры симптомных (у больных с перенесенным инсультом или транзиторными ишемическими атаками в течение 6 мес до исследования) и асимптомных АСБ сонных артерий. В работе показано, что у симптомных АСБ гипоэхогенный участок АСБ, прилежащий к просвету артерии, выявлялся достоверно чаще, чем у асимптомных АСБ (80 против 45%, $P = 0,001$). Симптомные АСБ характеризуются более низкой эхогенностью в целом (GSM AP $26,2 \pm 7,3$ против $49,4 \pm 14,6$, $P < 0,001$) и более низкой эхогенностью участка бляшки, прилежащего к просвету артерии (GSM AP $5,0 \pm 3,9$ против $11,4 \pm 2,1$, $P = 0,001$) [17].

Таким образом, более обоснованным подходом будет являться оценка GSM MV АСБ

по зонам, особенно с выделением гипоэхогенных участков, прилежащих к просвету артерии, а не в среднем по бляшке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая корреляция ($r_s = 0,99$, $P < 0,001$) и хорошая согласованность между двумя методами определения GSM свидетельствуют о том, что оба метода оценки GSM сопоставимы по полученным значениям. Высокая внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость свидетельствует, что метод определения GSM, реализованный в рабочей станции MultiVox, может применяться в медицинских исследованиях и использоваться вместо стандартной программы Adobe Photoshop.

В нашей работе не было выявлено достоверных отличий между показателями GSM MV стабильных и нестабильных АСБ, что свидетельствует о большой вариабельности эхогенности нестабильных АСБ. Перспективным в этом направлении будет являться комплексная оценка АСБ с применением современных ультразвуковых технологий, позволяющих детально оценить поверхность, подвижность, васкуляризацию, а также структуру бляшки, с учетом специальных программных алгоритмов, оценивающих эхогенность различных участков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / Под ред. О.Ю. Атькова. М.: Эксмо, 2009. 400 с.
2. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Куликова. М.: Стром, 2007. 512 с.
3. Цвибель В., Пеллерито Дж. Ультразвуковое исследование сосудов. Изд. 5-е / Пер. с англ. под редакцией В.В. Митькова, Ю.М. Никитина, Л.В. Осипова. М.: Видар, 2008. 646 с.
4. Picano E., Paterni M. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque // Int. J. Mol. Sci. 2015. V. 16. No. 5. P. 10121–10133.
5. Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С., Евдокименко А.Н. “Нестабильная” структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса и нарушения мозгового кровообращения // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 3. С. 1–8.
6. Шишкина В.С. Роль про- и противовоспалительных макрофагов M1 и M2 в развитии атеросклеротического поражения: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2014. 23 с.

7. Gronholdt M.L.M., Nordestgaard B.G., Schroeder T.V., Vorstrup S., Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes // *Circulation*. 2001. V. 104. No. 1. P. 68–73.
8. Biasi G.M., Froio A., Diethrich E.B., Deleo G., Galimberti S., Mingazzini P., Nicolaides A.N., Griffin M., Raithel D., Reid D.B., Valsecchi M.G. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study // *Circulation*. 2004. V. 110. No. 6. P. 756–762.
9. Reiter M., Effenberger I., Sabeti S., Mlekusch W., Schlager O., Dick P., Puchner S., Amighi J., Bucek R.A., Minar E., Schillinger M. Increasing carotid plaque echolucency is predictive of cardiovascular events in high-risk patients // *Radiology*. 2008. V. 248. No. 3. P. 1050–1055.
10. Nicolaides A.N., Kakkos S.K., Kyriacou E., Griffin M., Sabetai M., Thomas D.J., Tegos T., Geroulakos G., Labropoulos N., Dore C.J., Morris T.P., Naylor R., Abbott A.L., Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification // *J. Vasc. Surg.* 2010. V. 52. No. 6. P. 1486–1496.
11. Sabetai M.M., Tegos T.J., Nicolaides A.N., Dhanjil S., Pare G.J., Stevens J.M. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? // *Stroke*. 2000. V. 31. No. 9. P. 2189–2196.
12. Токлуева Л.Р., Балахонова Т.В., Шишкина В.С., Ваховская Т.В., Стразденъ Е.Ю., Шария М.А., Лукьянов М.М., Рудас М.С., Радюхина Н.В., Тарарак Э.М., Бойцов С.А. Сравнительная характеристика результатов инструментальных методов исследования и гистохимического анализа каротидной атеросклеротической бляшки у асимптомных больных с выраженным атеросклерозом // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2012. № 6. С. 70–76.
13. Griffin M.B., Kyriacou E., Pattichis C., Bond D., Kakkos S.K., Sabetai M., Geroulakos G., Georgiou N., Dore C.J., Nicolaides A. Juxtaluminal hypoechoic area in ultrasonic images of carotid plaques and hemispheric symptoms // *J. Vasc. Surg.* 2010. V. 52. No. 1. P. 69–76.
14. Lal B.K., Hobson R.W., Hameed M., Pappas P.J., Padberg F.T. Jr., Jamil Z., Duran W.N. Noninvasive identification of the unstable carotid plaque // *Ann. Vasc. Surg.* 2006. V. 20. No. 2. P. 167–174.
15. Tegos T.J., Sohail M., Sabetai M.M., Robless P., Akbar N., Pare G., Stansby G., Nicolaides A.N. Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques // *Am. J. Neuroradiol.* 2000. V. 21. No. 10. P. 1937–1944.
16. Salem M.K., Bown M.J., Sayers R.D., West K., Moore D., Nicolaides A., Robinson T.G., Naylor A.R. Identification of patients with a histologically unstable carotid plaque using ultrasonic plaque image analysis // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2014. V. 48. No. 2. P. 118–125.
17. Ibrahimi P., Jashari F., Johansson E., Gronlund C., Bajraktari G., Wester P., Henein M.Y. Vulnerable plaques in the contralateral carotid arteries in symptomatic patients: a detailed ultrasound analysis // *Atherosclerosis*. 2014. V. 235. No. 2. P. 526–531.
18. Sztajzel R., Momjian S., Momjian-Mayor I., Murith N., Djebaili K., Boissard G., Comelli M., Pizolatto G. Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients // *Stroke*. 2005. V. 36. No. 4. P. 741–745.
19. Sztajzel R., Momjian-Mayor I., Comelli M., Momjian S. Correlation of cerebrovascular symptoms and microembolic signals with the stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque // *Stroke*. 2006. V. 37. No. 3. P. 824–829.
20. Bassiouny H.S., Sakaguchi Y., Mikucki S., McKinsey J.F., Piano G., Gewertz B.L., Glagov S. Juxtaluminal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis // *J. Vasc. Surg.* 1997. V. 26. No. 4. P. 585–594.
21. Pedro L.M., Pedro M.M., Goncalves I., Carneiro T.F., Balsinha C., Fernandes e Fernandes R., Fernandes e Fernandes J. Computer-assisted carotid plaque analysis: characteristics of plaques associated with cerebrovascular symptoms and cerebral infarction // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2000. V. 19. No. 2. P. 118–123.
22. Kakkos S.K., Griffin M.B., Nicolaides A.N., Kyriacou E., Sabetai M.M., Tegos T., Makris G.C., Thomas D.J., Geroulakos G., Symptomatic carotid stenosis and risk of stroke (ACSRS) study group. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke // *J. Vasc. Surg.* 2013. V. 57. No. 3. P. 609–618.

REFERENCES

1. Cardiovascular ultrasound / Ed. by O.Yu. Atkov. Moscow: Eksmo, 2009. 400 p. (Book in Russian)
2. Vascular Ultrasound / Ed. by V.P. Kulikov. Moscow: Strom, 2007. 512 p. (Book in Russian)
3. Zwiebel W.J., Pellerito J.S. Introduction to Vascular Sonography. 5th ed. / Translated from English. Ed. by V.V. Mitkov, Yu.M. Nikitin, L.V. Osipov. Moscow: Vidar, 2008. 646 p. (Book in Russian)
4. Picano E., Paterni M. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. No. 5. P. 10121–10133.
5. Anufriev P.L., Gulevskaya T.S., Evdokimenko A.N. Unstable structure of carotid sinus atherosclerotic plaques and disturbances of cerebral blood circulation // *Modern problems of science and education*. 2013. No. 3. P. 1–8. (Article in Russian)
6. Shishkina V.S. The role of M1 and M2 macrophages in the development of atherosclerosis. PhD Thesis, Lomonosov Moscow State University, Russia, 2014. 23 p. (Book in Russian)
7. Gronholdt M.L.M., Nordestgaard B.G., Schroeder T.V., Vorstrup S., Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes // *Circulation*. 2001. V. 104. No. 1. P. 68–73.

8. Biasi G.M., Froio A., Diethrich E.B., Deleo G., Galimberti S., Mingazzini P., Nicolaides A.N., Griffin M., Raithel D., Reid D.B., Valsecchi M.G. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study // *Circulation*. 2004. V. 110. No. 6. P. 756–762.
9. Reiter M., Effenberger I., Sabeti S., Mlekusch W., Schlager O., Dick P., Puchner S., Amighi J., Bucek R.A., Minar E., Schillinger M. Increasing carotid plaque echolucency is predictive of cardiovascular events in high-risk patients // *Radiology*. 2008. V. 248. No. 3. P. 1050–1055.
10. Nicolaides A.N., Kakkos S.K., Kyriacou E., Griffin M., Sabetai M., Thomas D.J., Tegos T., Geroulakos G., Labropoulos N., Dore C.J., Morris T.P., Naylor R., Abbott A.L., Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification // *J. Vasc. Surg.* 2010. V. 52. No. 6. P. 1486–1496.
11. Sabetai M.M., Tegos T.J., Nicolaides A.N., Dhanjil S., Pare G.J., Stevens J.M. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? // *Stroke*. 2000. V. 31. No. 9. P. 2189–2196.
12. Toklueva L.R., Balakhonova T.V., Shishkina V.S., Vakhovskaya T.V., Strazden' E.Yu., Shariya M.A., Luk'yanov M.M., Rudas M.S., Radyukhina N.V., Tararak Eh.M., Boytsov S.A. Comparative characteristics of imaging studies and histochemical analysis of carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic patients with severe atherosclerosis // *Ultrasound & Functional Diagnostics*. 2012. No. 6. P. 70–76. (Article in Russian)
13. Griffin M.B., Kyriacou E., Pattichis C., Bond D., Kakkos S.K., Sabetai M., Geroulakos G., Georgiou N., Dore C.J., Nicolaides A. Juxtaluminal hypoechoic area in ultrasonic images of carotid plaques and hemispheric symptoms // *J. Vasc. Surg.* 2010. V. 52. No. 1. P. 69–76.
14. Lal B.K., Hobson R.W., Hameed M., Pappas P.J., Padberg F.T. Jr., Jamil Z., Duran W.N. Noninvasive identification of the unstable carotid plaque // *Ann. Vasc. Surg.* 2006. V. 20. No. 2. P. 167–174.
15. Tegos T.J., Sohail M., Sabetai M.M., Robless P., Akbar N., Pare G., Stansby G., Nicolaides A.N. Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques // *Am. J. Neuroradiol.* 2000. V. 21. No. 10. P. 1937–1944.
16. Salem M.K., Bown M.J., Sayers R.D., West K., Moore D., Nicolaides A., Robinson T.G., Naylor A.R. Identification of patients with a histologically unstable carotid plaque using ultrasonic plaque image analysis // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2014. V. 48. No. 2. P. 118–125.
17. Ibrahimi P., Jashari F., Johansson E., Gronlund C., Bajraktari G., Wester P., Henein M.Y. Vulnerable plaques in the contralateral carotid arteries in symptomatic patients: a detailed ultrasound analysis // *Atherosclerosis*. 2014. V. 235. No. 2. P. 526–531.
18. Sztajzel R., Momjian S., Momjian-Mayor I., Murith N., Djebaili K., Boissard G., Comelli M., Pizolatto G. Stratified gray-scale median analysis

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВИДАР
МЕДИЦИНСКАЯ
ЛИТЕРАТУРА

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!

Контакты:

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

- and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients // *Stroke*. 2005. V. 36. No. 4. P. 741–745.
19. Sztajzel R., Momjian-Mayor I., Comelli M., Momjian S. Correlation of cerebrovascular symptoms and microembolic signals with the stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque // *Stroke*. 2006. V. 37. No. 3. P. 824–829.
 20. Bassiouny H.S., Sakaguchi Y., Mikucki S., McKinsey J.F., Piano G., Gewertz B.L., Glagov S. Juxtaluminal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis // *J. Vasc. Surg.* 1997. V. 26. No. 4. P. 585–594.
 21. Pedro L.M., Pedro M.M., Goncalves I., Carneiro T.F., Balsinha C., Fernandes e Fernandes R., Fernandes e Fernandes J. Computer-assisted carotid plaque analysis: characteristics of plaques associated with cerebrovascular symptoms and cerebral infarction // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2000. V. 19. No. 2. P. 118–123.
 22. Kakkos S.K., Griffin M.B., Nicolaidis A.N., Kyriacou E., Sabetai M.M., Tegos T., Makris G.C., Thomas D.J., Geroulakos G., Symptomatic carotid stenosis and risk of stroke (ACSRS) study group. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke // *J. Vasc. Surg.* 2013. V. 57. No. 3. P. 609–618.

Gray-scale median analysis in assessment of carotid arteries atherosclerotic plaques and its clinical value

M.I. Tripoten¹, O.A. Pogorelova¹, L.Sh. Khamchieva¹,
I.P. Kolos², V.S. Shishkina³, I.V. Arkhipov⁴, A.V. Gavrilov³,
A.N. Rogoza¹, T.V. Balakhonova¹

¹ Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research Center, Moscow

² National Research Center for Preventive Medicine, Moscow

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow

⁴ B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow

M.I. Tripoten – M.D., Ph.D., Researcher, Laboratory of Vascular Ultrasound, Department of New Diagnostic Technologies, Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research Center, Moscow. O.A. Pogorelova – M.D., Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Vascular Ultrasound, Department of New Diagnostic Technologies, Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research Center, Moscow. L.Sh. Khamchieva – M.D., Ph.D. fellow, Laboratory of Vascular Ultrasound, Department of New Diagnostic Technologies, Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research Center, Moscow. I.P. Kolos – M.D., Ph.D., Department of Anti-Arrhythmic Surgery, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow. V.S. Shishkina – Ph.D., Researcher, Division of Cellular Biology and Histology, Lomonosov Moscow State University, Moscow. I.V. Arkhipov – Cognizant Engineer, Laboratory of Electrophysiology, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow. A.V. Gavrilov – Ph.D., Head of Medical Computer Systems Laboratory, Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow. A.N. Rogoza – Ph.D., Professor, Head of Department of New Diagnostic Technologies, Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research Center, Moscow. T.V. Balakhonova – M.D., Ph.D., Professor, Head of Laboratory of Vascular Ultrasound, Department of New Diagnostic Technologies, Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research Center, Moscow.

Carotid arteries atherosclerotic plaques were assessed using grey-scale median (GSM) analysis (iU22 (Philips, Netherlands) scanner and workstation MultiVox (Gammamed, Russia)). GSM analysis results of 25 atherosclerotic plaques obtained by MultiVox (GSM MV) and Adobe Photoshop (GSM AP) were compared at the first stage of the study. There were good correlation and agreement (Bland–Altman method) between GSM MV and GSM AP results. Good intraobserver and interobserver agreement was demonstrated for GSM MV measurements. At the second stage of the study, 51 carotid arteries atherosclerotic plaques with more than 70% stenosis were investigated (44 patients aged 51–83 years who underwent carotid endarterectomy with subsequent atherosclerotic plaques histological study). There was not any significant difference in GSM MV between subgroups with stable and unstable atherosclerotic plaques: 52.5 (42.0–64.6) against 46.4 (34.4–59.7) (median, interquartile range). Significant dispersion of GSM MV values in subgroup of unstable atherosclerotic plaques was determined. It makes more reasonable to do GSM MV evaluation in different zones of atherosclerotic plaques. GSM MV can be used in medical practice instead of GSM AP.

Key words: duplex ultrasound, carotid artery, atherosclerotic plaque, grey-scale median (GSM), reproducibility, agreement, carotid endarterectomy, histology.

Каскадное утолщение нервов в многоуровневых туннелях

Э.Ю. Малецкий¹, Н.Ю. Александров¹, Е.В. Розенгауз¹,
И.Э. Ицкович¹, М.М. Короткевич²

¹ ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ “Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Цель исследования – оптимизация методики ультразвукового исследования нервов при туннельных невропатиях верхней конечности. Обследовали 201 срединный нерв у 122 пациентов в возрасте от 26 до 70 лет с клинико-электрофизиологическими признаками синдрома запястного канала и 110 локтевых нервов у 88 пациентов в возрасте от 20 до 74 лет с клинико-электрофизиологическими признаками кубитального туннельного синдрома. В качестве контроля обследовали 135 срединных нервов у 84 здоровых пациентов в возрасте от 25 до 70 лет и 141 локтевой нерв у 91 здорового пациента в возрасте от 24 до 77 лет. Площадь поперечного сечения нерва

измеряли с помощью ультразвукового исследования в предварительно регламентированных сегментах: S1 – дистальный отдел нерва, S2 – выход из туннеля, S3 – туннель, S4 – вход в туннель, S5 – проксимальный отдел нерва. Специалист, проводящий ультразвуковое исследование, не был осведомлен о результатах электронейромиографии. Значения AUC сегментов в области туннеля (синдром запястного канала – от 0,787 до 0,930; кубитальный туннельный синдром – от 0,776 до 0,869) значительно превысили аналогичный показатель удаленных сегментов (синдром запястного канала – до 0,591; кубитальный туннельный синдром – до 0,666).

Э.Ю. Малецкий – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. Н.Ю. Александров – к.м.н., доцент кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. Е.В. Розенгауз – д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова”. И.Э. Ицкович – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. М.М. Короткевич – нейрохирург нейрохирургического отделения №1 (отделение реконструктивно-восстановительной и функциональной хирургии заболеваний и поврежденных центральной и периферической нервной системы) Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова – филиала ФГБУ “Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург.

Контактная информация: 191015 г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии. Малецкий Эдуард Юрьевич. Тел.: +7 (812) 303-50-82. E-mail: edikm@yandex.ru

После объединения наиболее чувствительных сегментов в один сегмент S2–4max получили более высокие значения AUC, используя в качестве показателя максимальное значение площади поперечного сечения нерва, найденное на объединенном отрезке. Методика ультразвуковой диагностики карпального и кубитального туннельных синдромов может быть оптимизирована за счет поиска максимального значения площади поперечного сечения на отрезке, объединяющем все сегменты нерва в области туннеля (S2–4max), что позволяет получить более высокий уровень диагностической эффективности, чем при оценке каждого сегмента в отдельности. Выявленные пороговые значения максимальной площади поперечного сечения нервов в области туннеля можно использовать для диагностики синдрома запястного канала (норма – $\leq 12 \text{ мм}^2$, патология – $> 12 \text{ мм}^2$ (чувствительность – 91,0%, специфичность – 97,8%, точность – 93,8%, AUC – 0,974)) и кубитального туннельного синдрома (норма – $\leq 12 \text{ мм}^2$, патология – $> 12 \text{ мм}^2$ (чувствительность – 83,6%, специфичность – 95,0%, точность – 90,0%, AUC – 0,928)).

Ключевые слова: ультразвуковое исследование периферических нервов, синдром запястного канала, невропатия срединного нерва, кубитальный туннельный синдром, невропатия локтевого нерва, площадь поперечного сечения.

ВВЕДЕНИЕ

Под компрессионно-ишемическими невропатиями понимают гетерогенную группу заболеваний, возникающих на фоне острой или хронической травматизации нервов в анатомически уязвимых местах. Туннельные невропатии (ТН) – это вариант компрессионно-ишемических невропатий, отличительным признаком которого является стойкое сдавление нерва в узком и жестком анатомическом туннеле (ловушке) в условиях нарастающего конфликта между уменьшающимся объемом туннеля и (или) увеличивающимся размером нервного ствола. ТН верхней конечности представ-

ляют собой важную социально-экономическую проблему, устойчиво сохраняя позиции в статистике потерь трудоспособности населения [1, 2].

Синдром запястного канала – наиболее часто встречающаяся ТН с уровнем заболеваемости до 280 случаев на 100 тыс. населения [3, 4] и распространенностью в популяции до 3–5% [5, 6]. Доля синдрома запястного канала в структуре других ТН достигает 90% [5]. По данным Американской академии неврологии (*American Academy of Neurology*), риск возникновения данной ТН в течение жизни составляет 10% [7] и может достигать 15% у работающих в неблагоприятных условиях труда [8].

Второе место по частоте встречаемости занимает кубитальный туннельный синдром с уровнем заболеваемости в пределах 25–44 случаев на 100 тыс. населения [8, 9] и распространенностью среди активно работающих до 3,6% [3]. Доля заболевания в структуре других ТН достигает 20% [10].

Диагноз “ТН” устанавливается на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов электрофизиологического исследования, с помощью которого в большинстве случаев возможно достоверно локализовать уровень поражения и определить степень нарушения функции нерва [6, 10, 11]. Однако клинко-электрофизиологическое обследование не предоставляет информации о морфологических изменениях нервного ствола и окружающих его анатомических структур [12, 13]. Понимание только функционального аспекта поражения ограничивает врачебную тактику [9, 14]. По данным литературы, клинко-электрофизиологическое обследование имеет ряд существенных ограничений при диагностике ТН верхней конечности, принципиально важных для планирования хирургического лечения и анализа причин неудачных оперативных вмешательств. Наиболее существенными из них являются:

1) атипичные клинко-электрофизиологические проявления ТН [4, 5, 15, 16];

2) атрофия индикаторных мышц, когда получение прямой информации о моторном проведении при электронейромиографии (ЭНМГ) невозможно или ограничено [17, 18];

3) многоуровневое поражение нерва [9, 19];

4) отсутствие доступных для дифференцированного анализа ветвей на участке нерва с несколькими точками потенциального сдавления [10, 12, 20];

5) невозможность дифференциальной диагностики нейротомезиса и полного аксономезиса при посттравматических невропатиях [19, 21–23];

6) невозможность выявления причин сдавления нерва в туннеле и оценки потенциальной чувствительности локальных патологических процессов к терапевтическому воздействию [24];

7) отсутствие оценки взаимоотношения объемного образования и ствола нерва [25];

8) невозможность оценки анатомических особенностей туннеля, выявления аномалий нерва, его ветвей и окружающих сосудов при планировании хирургических декомпрессий с ограниченным визуальным контролем [4, 6, 9–11];

9) невозможность определения причин неэффективности хирургических декомпрессий и выявления ятрогенных осложнений [15].

Применение методов лучевой визуализации с высоким уровнем дифференцировки мягких тканей позволяет изучить морфологию патологического процесса, оценить степень поражения нервного ствола и выявить причины его сдавления [12, 13]. При этом возможности магнитно-резонансной томографии оказываются сильно ограниченными в связи с большой протяженностью периферического нерва. В последние годы для визуализации нервов все чаще применяется ультразвуковое исследование.

Наиболее ценным ультразвуковым признаком ТН считается изменение площади поперечного сечения ущемленного нерва. Тем не менее в публикациях наблюдается большое расхождение пороговых значений данного показателя и уровня его диагностической эффективности. Так, при анализе различных работ по ультразвуковой диагностике синдрома запястного канала выявлено, что пороговое значение площади поперечного сечения нерва варьировало в диапазоне от 7 до 15 мм² [6, 16, 26], кубитального туннельного синдрома – от 7,5 до 10,0 мм² [20, 27]. Причиной значительных расхождений может являться отсутствие стандартной методики измерения нервов. Большинство авторов рекомендуют прово-

дить оценку площади поперечного сечения нервов на уровне, привязанном к определенному анатомическому ориентиру. Однако в различных исследованиях нет единства в выборе ориентира в пределах одного туннеля. Так, для диагностики синдрома запястного канала предлагаются варианты измерения срединного нерва на уровнях: лучезапястного сустава [11], гороховидной [28] или крючковидной [26, 29] костей, на выходе из карпального канала [29]. Уровни оценки локтевого нерва, рекомендуемые для диагностики кубитального туннельного синдрома, также различны: проксимальнее медиального надмыщелка плечевой кости [30, 31], на уровне надмыщелково-локтевого желоба [30, 32], между головками локтевого сгибателя запястья [20, 30–32]. Необходимость решения этой проблемы определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования – оптимизация методики ультразвукового исследования нервов при ТН верхней конечности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 201 срединный нерв у 122 пациентов в возрасте от 26 до 70 лет (средний возраст – $53,9 \pm 0,6$ года (здесь и далее $M \pm m$)) с клинико-электрофизиологическими признаками синдрома запястного канала и 110 локтевых нервов у 88 пациентов в возрасте от 20 до 74 лет (средний возраст – $51,2 \pm 1,2$ года) с клинико-электрофизиологическими признаками кубитального туннельного синдрома.

В качестве контроля обследовали 135 срединных нервов у 84 здоровых пациентов в возрасте от 25 до 70 лет (средний возраст – $53,4 \pm 0,9$ года) и 141 локтевой нерв у 91 здорового пациента в возрасте от 24 до 77 лет (средний возраст – $49,4 \pm 1,2$ года).

Критерии отбора пациентов в основную группу включали наличие признаков поражения нерва в туннеле по данным клинического и электрофизиологического исследований (табл. 1). Шанс включения в группу здорового пациента был минимизирован за счет сочетания результатов двух исследований, когда отрицательный ответ хотя бы в одном из них являлся поводом для исключения.

Таблица 1. Клинико-электрофизиологические критерии ТН

Поражение нерва	Критерии
<i>Синдром запястного канала (сдавление срединного нерва в канале запястья) (n = 201)</i>	
Легкое (n = 49)	Чувствительные нарушения в зоне иннервации <i>n. medianus</i> СРВ сенсорная в сегменте запястного канала <50 м/с
Среднее (n = 109)	Латентность М-ответа >4,2 мс
Выраженное (n = 38)	Выпадение сенсорного ответа
Резко выраженное (n = 5)	Выпадение М-ответа
<i>Кубитальный туннельный синдром (сдавление локтевого нерва в кубитальной области) (n = 110)</i>	
Легкое (n = 23)	Чувствительные нарушения в зоне иннервации <i>n. ulnaris</i> СРВ сенсорная <50 м/с и (или) СРВ моторная <51 м/с
Нейропраксия (n = 37)	Блок проведения на уровне туннеля
Умеренное аксональное (n = 27)	Амплитуда М-ответа при стимуляции дистальнее туннеля <4 мВ
Выраженное аксональное (n = 23)	Амплитуда М-ответа при стимуляции дистальнее туннеля <1 мВ

Примечание: СРВ – скорость распространения возбуждения. Блок проведения – амплитуда М-ответа при стимуляции проксимальнее туннеля снижена более чем на 20% в сравнении с нормальными показателями дистально.

Таблица 2. Исходные характеристики групп исследования при оценке площади поперечного сечения нервов

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
<i>Синдром запястного канала (сдавление срединного нерва в канале запястья)</i>		
Наблюдений (пациентов)	201 (122)	135 (84)
Пол (мужской / женский)	45 (22,4%) / 156 (77,6%)	30 (22,2%) / 105 (77,8%)
Возраст, лет	53,9 ± 0,6 26,0–70,0	53,4 ± 0,9 25,0–70,0
Вес, кг	79,3 ± 1,0 42–117	76,7 ± 1,2 25,0–70,0
Рост, см	165,8 ± 0,6 149,0–194,0	166,2 ± 0,8 25,0–70,0
ИМТ, кг/м ²	28,8 ± 0,3 15,6–41,3	27,8 ± 0,4 25,0–70,0
<i>Кубитальный туннельный синдром (сдавление локтевого нерва в кубитальной области)</i>		
Наблюдений (пациентов)	110 (88)	141 (91)
Пол (мужской / женский)	73 (66,4%) / 37 (33,6%)	91 (64,5%) / 50 (35,5%)
Возраст, лет	51,2 ± 1,2 20,0–74,0	49,4 ± 1,2 24,0–77,0
Вес, кг	82,3 ± 1,6 42,0–123,0	79,4 ± 1,1 55,0–114
Рост, см	172,5 ± 0,9 150,0–196,0	173,0 ± 0,7 150,0–195,0
ИМТ, кг/м ²	27,6 ± 0,4 15,5–39,5	26,6 ± 0,4 18,4–39,3

Примечание: количественные данные представлены в виде М ± m (первая строка ячейки), минимального – максимального значений (вторая строка ячейки). При сопоставлении групп по полу, возрасту, весу, росту, индексу массы тела достоверные различия не определяются (для всех сравнений P > 0,05).

Критерии отбора пациентов в контрольную группу включали отсутствие признаков поражения нерва в исследуемом туннеле по данным клинического, анамнестического и электрофизиологического исследований. Пациентов исключали из исследования при наличии в анамнезе: разрыва или опухоли исследуемого нерва, хирургической декомпрессии нерва на уровне исследуемого туннеля, травматического поражения плечевого нервного сплетения и (или) формирующих его передних ветвей спинномозговых нервов на исследуемой стороне, полиневропатии.

В качестве одного наблюдения рассматривали случай сдавления одного нерва в одном туннеле. Поэтому, за счет вариантов с двусторонним поражением, общее число наблюдений превышает общее число обследованных пациентов. Как следует из представленных данных (табл. 2), основная и контрольная группы сопоставимы по возрасту, полу, весу и росту.

Всем пациентам, включенным в работу, выполнили ультразвуковое исследование на сканере Logic E9 (GE Healthcare, США) линейным датчиком с частотой сканирования 9–15 МГц. Ультразвуковое измерение площади поперечного сечения проводили в предварительно регламентированных сегментах нерва (рис. 1), используя для разделения стандартные анатомические ориентиры (табл. 3).

Таким образом, в каждом нерве по отношению к исследуемому туннелю выделили 5 стандартных сегментов: S1 – дистальный отдел нерва, S2 – выход из туннеля, S3 – туннель, S4 – вход в туннель, S5 – проксимальный отдел нерва.

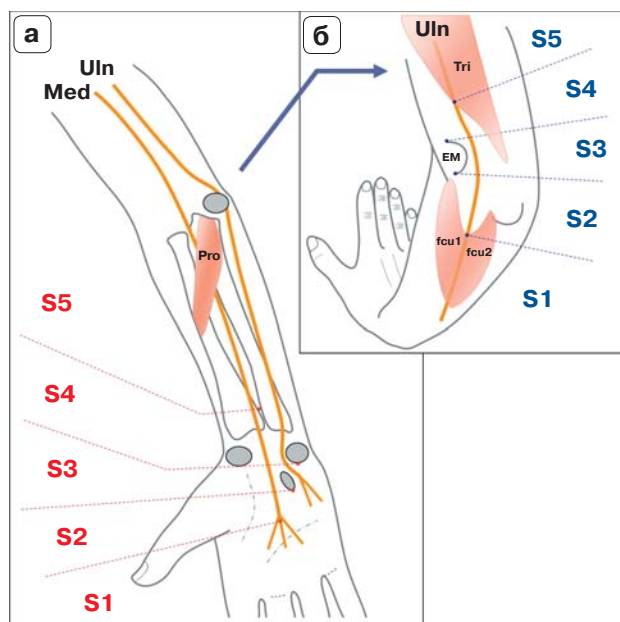


Рис. 1. Разграничение срединного (а) и локтевого (б) нервов на сегменты при ультразвуковом исследовании. Med – срединный нерв, Uln – локтевой нерв, S1–6 – сегменты, Pro – круглый пронатор, Tri – трицепс, EM – медиальный надмыщелок плечевой кости, fcu1 и fcu2 – плечевая и локтевая головки локтевого сгибателя запястья.

Для сопоставления с данными ЭНМГ использовали максимальную площадь поперечного сечения нерва, найденную в каждом сегменте или группе сегментов. Специалист, проводящий ультразвуковое исследование, не был осведомлен о результатах ЭНМГ. Временной диапазон между ультразвуковым исследованием и ЭНМГ составил $8,9 \pm 0,3$ дня (0–28 дней).

Обработку результатов исследования проводили с использованием систем стати-

Таблица 3. Ориентиры для разграничения сегментов нервов при ультразвуковом исследовании

<i>Срединный нерв (синдром запястного канала)</i>	
S1/S2	Место деления нерва на общие пальцевые нервы
S2/S3	Дистальный край крючка крючковидной кости
S3/S4	Дистальный край гороховидной кости
S4/S5	Место выхода нерва из-под поверхностного сгибателя пальцев
<i>Локтевой нерв (кубитальный туннельный синдром)</i>	
S1/S2	Уровень расхождения головок локтевого сгибателя запястья
S2/S3	Дистальный край медиального надмыщелка плечевой кости
S3/S4	Проксимальный край медиального надмыщелка плечевой кости
S4/S5	Место выхода нерва из-под медиальной головки трицепса

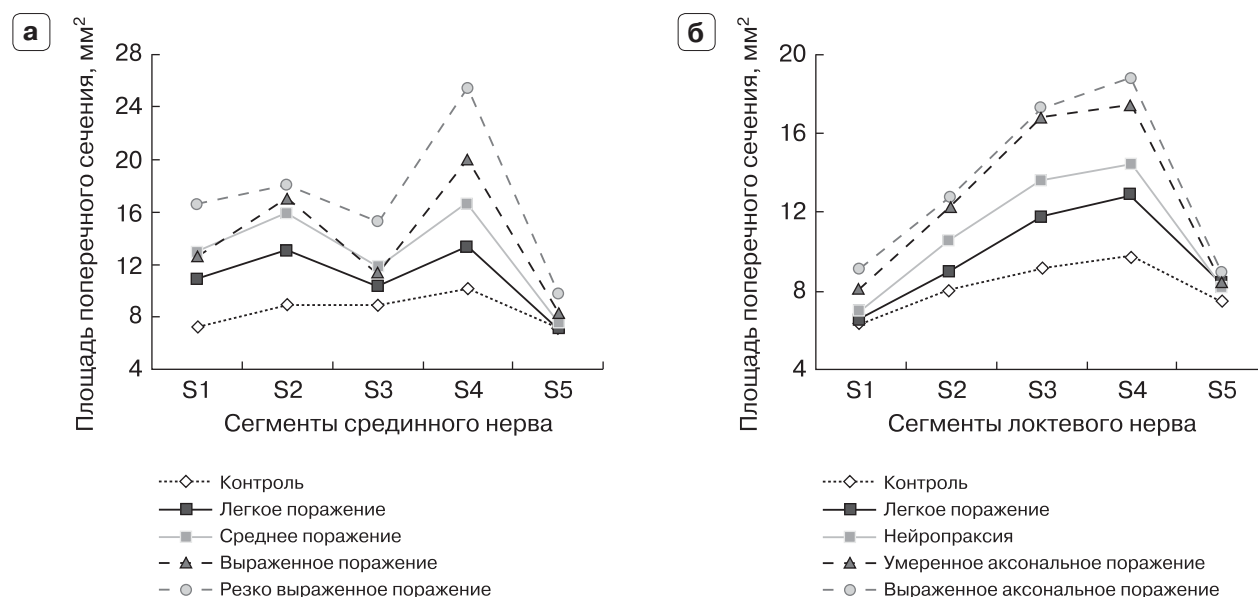


Рис. 2. Средние значения площади поперечного сечения различных сегментов в зависимости от степени поражения нерва при синдроме запястного канала (а) и кубитальном туннельном синдроме (б).

стической обработки Statistica for Windows (version 10) и MedCalc (version 16.1). Количественные данные представляли в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартная ошибка среднего (m), минимального и максимального значений, медианы и интерквартильного размаха (25–75-й проценти). Для сравнения количественных параметров в различных группах использовали тест Крускала–Уоллиса (Kruskal–Wallis ANOVA), качественных параметров – χ^2 . Различия считали достоверными при $P \leq 0,05$. Для оценки эффективности полученных показателей использовали ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как при синдроме запястного канала, так и при кубитальном туннельном синдроме по мере увеличения степени тяжести невропатии наблюдали нарастание значений площади поперечного сечения сегментов нерва, близких к зоне компрессии (S2 – выход, S3 – туннель, S4 – вход). Изменение сегментов, удаленных от туннеля (S1, S5), было менее значительным (рис. 2). Значения площади поперечного сечения различных сегментов срединного и локтевого нервов у пациентов с различной степенью поражения, в том числе объединенного сегмента

в области туннеля (S2–4max), представлены в табл. 4 и 5. Наибольшая достоверность различий площади поперечного сечения в зависимости от степени поражения нервов определяется именно в сегменте S2–4max.

Для оценки диагностической эффективности ультразвукового измерения площади поперечного сечения в диагностике ТН проведен ROC-анализ. Площадь под кривой (AUC) была рассчитана для каждого сегмента срединного и локтевого нервов. Значения AUC сегментов в области туннеля (синдром запястного канала – от 0,787 до 0,930; кубитальный туннельный синдром – от 0,776 до 0,869) значительно превысили аналогичный показатель удаленных сегментов (синдром запястного канала – до 0,591; кубитальный туннельный синдром – до 0,666).

После объединения наиболее чувствительных сегментов (S2, S3 и S4) в один сегмент S2–4max, который по протяженности соответствует участку нерва, оцениваемому при стандартной ЭНМГ, получили более высокие значения AUC , используя в качестве показателя максимальную площадь поперечного сечения, найденную на объединенном отрезке (синдром запястного канала – 0,974; кубитальный туннельный синдром – 0,928), или сумму площадей поперечного сечения сегментов (синдром

Таблица 4. Площадь поперечного сечения сегментов срединного нерва (мм²) у пациентов с различной выраженностью поражения

Сегменты	Статистические характеристики	Контроль (n = 135)	Поражение нерва			
			Легкое (n = 49)	Среднее (n = 109)	Выраженное (n = 38)	Резко выраженное (n = 5)
S1	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	7,2 ± 0,1 4-13 7 6-8	10,9 ± 0,5 6-18 10 9-13	12,8 ± 0,4 6-28 12 10-15	12,7 ± 0,7 5-22 13 8-15	16,6 ± 3,8 9-31 14 14-15
S2	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	8,9 ± 0,1 4-16 9 8-10	13,1 ± 0,5 7-24 12 11-14	15,9 ± 0,444 8-33 16 13-18	17,0 ± 1,0 4-33 17 13-20	18,0 ± 3,2 12-30 16 13-19
S3	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	8,8 ± 0,1 5-12 9 8-10	10,2 ± 0,3 7-17 10 9-11	11,7 ± 0,3 6-26 11 9-13	11,4 ± 0,5 7-20 11 10-12	15,2 ± 3,4 10-28 12 10-16
S4	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	10,1 ± 0,1 7-15 10 9-11	13,3 ± 0,5 8-22 13 11-15	16,6 ± 0,4 8-31 16 14-19	20,0 ± 1,1 9-33 19 15-27	25,4 ± 3,5 15-34 28 20-30
S5	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	7,1 ± 0,1 5-10 7 6-8	7,1 ± 0,2 5-10 7 6-8	7,6 ± 0,2 5-14 8 6-8	8,2 ± 0,2 6-11 8 8-9	9,6 ± 1,7 7-16 8 7-10
S2-4max	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	10,3 ± 0,1 7-16 10 10-11	14,7 ± 0,5*** 8-24 14 13-16	18,5 ± 0,4*** 11-33 18 15-21	22,3 ± 1,0*** 9-33 22 18-28	25,6 ± 3,3* 16-34 28 20-30

Примечание: Min-Max – минимальное – максимальное значения, Me – медиана, LQ-UQ – нижний – верхний квартили. * – достоверность различий по сравнению с предыдущим столбцом при P < 0,05, ** – при P < 0,01, *** – при P < 0,001. Достоверность различий представлена для объединенного сегмента S2-4max.

Таблица 5. Площадь поперечного сечения сегментов локтевого нерва (мм²) у пациентов с различной выраженностью поражения

Сегменты	Статистические характеристики	Контроль (n = 141)	Поражение нерва			
			Легкое (n = 23)	Нейропраксия (n = 37)	Умеренное аксональное (n = 27)	Выраженное аксональное (n = 23)
S1	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	6,3 ± 0,1 3-10 6 5-7	6,5 ± 0,3 4-9 6 6-8	6,8 ± 0,4 5-15 6 5-8	8,1 ± 0,5 5-14 8 6-9	9,0 ± 0,7 5-18 9 7-10
S2	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	8,0 ± 0,1 5-11 8 7-9	9,0 ± 0,5 5-15 9 7-10	10,6 ± 0,6 5-22 10 8-12	12,2 ± 0,8 6-24 12 9-14	12,7 ± 0,8 8-21 12 9-15
S3	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	9,2 ± 0,1 5-14 9 8-10	11,7 ± 0,7 7-20 11 10-13	13,6 ± 0,6 8-27 14 11-15	16,9 ± 1,0 9-25 17 12-22	17,3 ± 1,3 8-38 16 14-22
S4	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	9,7 ± 0,1 6-18 10 9-11	12,8 ± 0,8 7-23 12 10-16	14,4 ± 0,9 7-31 14 11-16	17,4 ± 1,3 8-43 16 13-20	18,8 ± 1,3 10-30 17 14-25
S5	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	7,4 ± 0,1 5-11 7 7-8	8,3 ± 0,4 5-11 8 7-10	8,1 ± 0,3 5-13 8 7-9	8,4 ± 0,3 5-12 8 7-10	8,9 ± 0,4 6-12 9 8-10
S2-4max	M ± m Min-Max Me LQ-UQ	10,1 ± 0,1 7-18 10 9-11	13,6 ± 0,8*** 7-23 13 10-16	16,4 ± 0,8** 10-31 16 14-18	19,8 ± 1,3*** 11-43 19 16-24	22,2 ± 1,2* 13-38 22 17-26

Примечание: Min-Max – минимальное – максимальное значения, Me – медиана, LQ-UQ – нижний – верхний квартили. * – достоверность различий по сравнению с предыдущим столбцом при P < 0,05, ** – при P < 0,01, *** – при P < 0,001. Достоверность различий представлена для объединенного сегмента S2-4max.

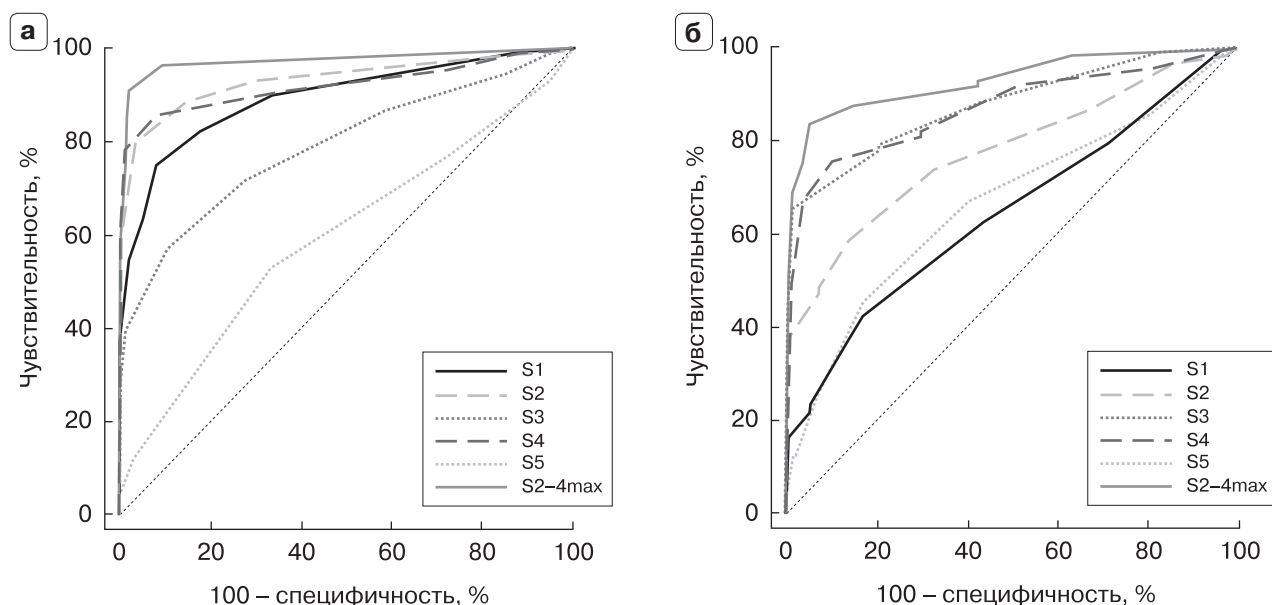


Рис. 3. Сопоставление ROC-кривых, полученных при измерении площади поперечного сечения различных сегментов срединного нерва при синдроме запястного канала (а) и локтевого нерва при кубитальном туннельном синдроме (б). Наибольшая AUC определяется для объединенного сегмента S2–4max.

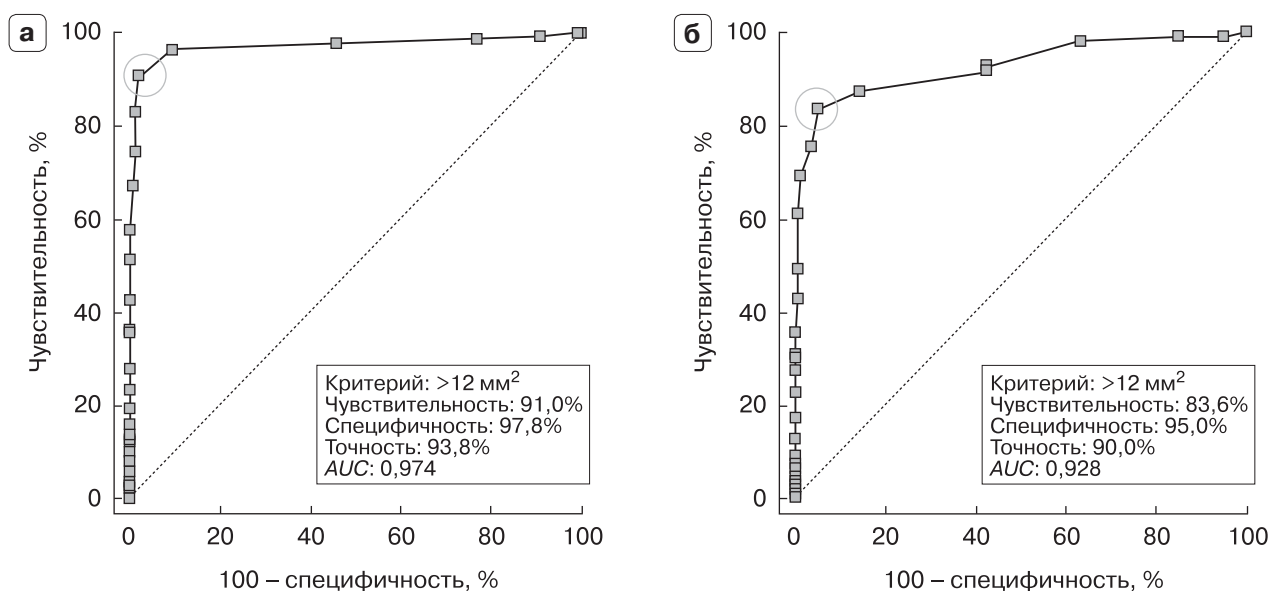


Рис. 4. Оптимальные пороговые значения площади поперечного сечения объединенного сегмента S2–4max для диагностики синдрома запястного канала (а) и кубитального туннельного синдрома (б).

запястного канала – 0,961; кубитальный туннельный синдром – 0,917) (рис. 3). Пороговые значения максимальной площади поперечного сечения объединенного сегмента S2–4max срединного и локтевого нервов для диагностики синдрома запяст-

ного канала и кубитального туннельного синдрома представлены на рис. 4. Необходимо указать, что методом верификации ТН было сочетание результатов клинического и электрофизиологического исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным морфологическим проявлением поражения нервного ствола при ТН является его фокальное утолщение в области туннеля за счет сегментов, близких к зоне компрессии (S2 – выход, S3 – туннель, S4 – вход), где значения площади поперечного сечения достигали наибольших величин. Изменение сегментов, удаленных от туннеля (S1, S5, S6), было незначительным. Это отличает данную патологию от ряда диффузных полиневропатий, протекающих с утолщением нервных стволов, для которых более характерно увеличение площади поперечного сечения нерва на всем протяжении, включая плечевое сплетение [2, 15, 16]. Полученные нами результаты совпадают с данными исследований, в которых нервы оценивали по всей длине, не ограничиваясь областью туннеля [9, 16, 20, 31], и дополняют работы, описывающие изменения нервного ствола только в области компрессии [11, 26–29, 31, 32].

Учитывая общую реакцию нервного ствола на локальное сдавление, анализ изменения площади поперечного сечения проводили во всех сегментах с последующим отбором наиболее информативных уровней оценки. При проведении ROC-анализа AUC сегментов в области туннеля (S2, S3, S4) ожидаемо превысила аналогичный показатель удаленных сегментов. Однако наиболее высокие значения AUC (синдром запястного канала – 0,974; кубитальный туннельный синдром – 0,928) мы получили, используя максимальную площадь поперечного сечения, найденную на объединенном отрезке S2–4max, включающем все сегменты области туннеля. Данный феномен, когда максимальное значение площади поперечного сечения, выбранное из трех сегментов, оказывается эффективнее оценки площади поперечного сечения каждого сегмента в отдельности, мы объясняем сложной анатомией туннелей, в пределах которых существует несколько различных по объему уровней потенциальной компрессии. В этом случае типичная реакция нерва на локальное сдавление (ограниченное утолщение в точке сжатия и более выраженное утолщение смежных сегментов) будет значительно сложнее. Следует предположить, что уровень взаимосвязи между площадью поперечного сечения нерва и сте-

пенью его поражения при ТН определяется не только патофизиологическими механизмами, вызывающими утолщение нервного ствола, но и факторами, сдерживающими этот процесс. В таком случае изменяющаяся площадь поперечного сечения будет коррелировать с нарастающими функциональными нарушениями до тех пор, пока утолщение нерва ничем не ограничено. Однако, как только размеры нервного ствола достигнут границ наиболее узкого места туннеля, его утолщение на этом участке будет сдерживаться, и уровень взаимосвязи между площадью поперечного сечения нерва и степенью его функционального поражения может резко снизиться. При этом увеличение смежных сегментов, пока ничем не ограниченных, может продолжаться, и их растущая площадь поперечного сечения будет коррелировать с функцией нерва. Когда смежный сегмент в свою очередь достигнет предела объема туннеля и его рост прекратится, начнется увеличение следующего участка нерва. Можно ожидать, что при таком каскадном сценарии, когда точки потенциальной компрессии последовательно включаются в патологический процесс, максимальная площадь поперечного сечения будет “мигрировать” вдоль туннеля в направлении наибольшего пространства (рис. 5). При этом именно сегмент с максимальной площадью поперечного сечения будет наиболее точно отражать степень поражения нерва на данной стадии невропатии.

В таком случае в “сложных” туннелях результат оценки площади поперечного сечения в одной точке не может быть стабильно высоким. Так, на начальных стадиях ТН измерение в данной точке может быть еще недостаточно информативным. Когда утолщение охватывает измеряемый сегмент нерва, мы можем ожидать максимальной эффективности теста. Но как только утолщение нервного ствола остановлено стенками туннеля, оценка площади поперечного сечения на данном уровне становится некорректной. Следовательно, предлагаемое в большинстве методик измерение площади поперечного сечения нерва на регламентированном, привязанном к определенному анатомическому ориентиру, уровне (например, гороховидная кость при синдроме запястного канала или медиаль-

ный надмыщелок плечевой кости при кубитальном туннельном синдроме) может допустить оценку на неинформативных участках нерва, что неизбежно скажется на общей эффективности диагностического теста.

Поиск максимального значения площади поперечного сечения нерва на всем протяжении туннеля, включая смежные сегменты, позволяет минимизировать влияние “миграции” на диагностический тест и более точно сопоставить данные ультразвукового исследования с нарастающими функциональными нарушениями, что подтверждается в нашем исследовании данными ROC-анализа.

Мы предполагаем, что по такой схеме могут развиваться туннельные конфликты в карпальном канале и кубитальной области. Так, сдавление срединного нерва под проксимальным краем ретинакулула карпального канала может провоцировать его ущемление на уровне крючковидной кости. А первичное сжатие локтевого нерва под фасцией Озборна запускает утолщение смежного сегмента, который вторично сдавливается в позадинадыщелковом желобе или наоборот. Сценарий каскадного сдавления в неравномерном по объему туннеле косвенно подтверждается исследованием Y. Suzuki, Y. Shirai [33] на модели с седалищным нервом, помещенным в трубки различного диаметра. В данном эксперименте первичная компрессия нервного ствола в узкой трубке приводила к снижению скорости проведения по его сегменту на уровне широкой трубки, расположенной проксимальнее или дистальнее [33]. Кроме того, наше предположение подтверждается результатами работ по исследованию карпального и кубитального туннельных синдромов, в которых в качестве диагностического теста использовалась максимальная площадь поперечного сечения нерва, найденная в пределах исследуемого туннеля [34, 35].

Таким образом, методика ультразвуковой диагностики карпального и кубитального туннельных синдромов может быть оптимизирована за счет поиска максимального значения площади поперечного сечения на отрезке, объединяющем все сегменты нерва в области туннеля (S2 – выход, S3 – туннель, S4 – вход), что позволяет получить более высокий уровень диагности-

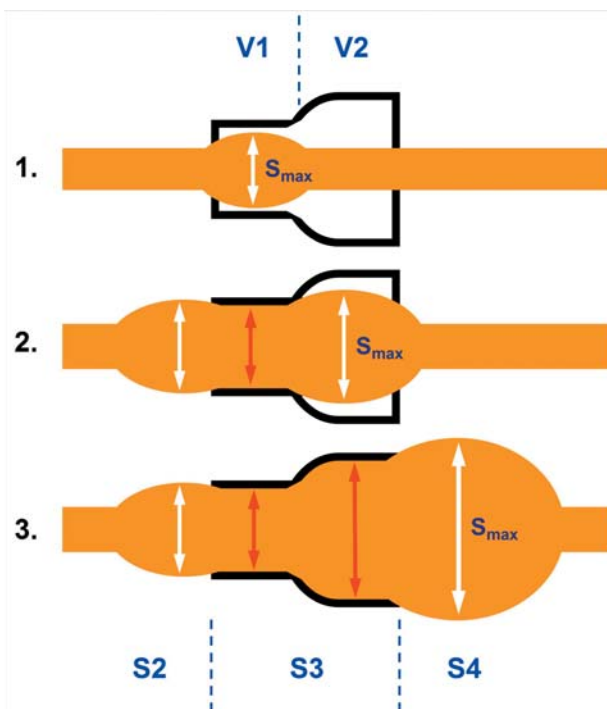


Рис. 5. Схема “миграции” максимальной площади поперечного сечения нерва в двухуровневом туннеле. Сегменты нерва в области туннеля: S2 – выход из туннеля, S3 – туннель, S4 – вход в туннель. Утолщение нерва, не ограниченное туннелем, указано белыми стрелками, утолщение нерва, ограниченное туннелем, – красными стрелками. На начальном этапе (1) максимальная площадь поперечного сечения нерва локализуется в узкой части туннеля (V1), далее (2) смещается в широкую часть (V2). После “заполнения” нервом пространства туннеля (3) утолщение охватывает смежные сегменты с локализацией максимальной площади поперечного сечения на входе в туннель. Максимальная площадь поперечного сечения (S_{max}) перемещается вдоль туннеля в направлении наибольшего пространства.

ческой эффективности, чем при оценке каждого сегмента в отдельности. Выявленные пороговые значения максимальной площади поперечного сечения нервов в области туннеля можно использовать для диагностики синдрома запястного канала (норма – $\leq 12 \text{ мм}^2$, патология – $> 12 \text{ мм}^2$ (чувствительность – 91,0%, специфичность – 97,8%, точность – 93,8%, $AUC - 0,974$)) и кубитального туннельного синдрома (норма – $\leq 12 \text{ мм}^2$, патология – $> 12 \text{ мм}^2$ (чувствительность – 83,6%, специфичность – 95,0%, точность – 90,0%, $AUC - 0,928$)).

Авторы выражают свою признательность М.Д. Митьковой за ценные рекомендации, которые легли в основу данного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Giersiepen K., Spallek M. Carpal tunnel syndrome as an occupational disease // Dtsch. Arztebl. Int. 2011. V. 108. No. 14. P. 238–242.
- Kerasnoudis A., Pitarokoli K., Behrendt V., Gold R., Yoon M.S. Cross sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus // Clin. Neurophysiol. 2013. V. 124. No. 9. P. 1881–1888.
- Latinovic R., Gulliford M.C., Hughes R.A. Incidence of common compressive neuropathies in primary care // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. V. 77. No. 2. P. 263–265.
- Ghasemi-Rad M., Nosair E., Vegh A., Mohammadi A., Akkad A., Leshia E., Mohammadi M.H., Sayed D., Davarian A., Maleki-Miyandoab T., Hasan A. A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment // World J. Radiol. 2014. V. 6. No. 6. P. 284–300.
- Ibrahim I., Khan W.S., Goddard N., Smitham P. et al. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature // Open Orthop. J. 2012. V. 6. Suppl. P. 69–76.
- McDonagh C., Alexander M., Kane D. The role of ultrasound in the diagnosis and management of carpal tunnel syndrome: a new paradigm // Rheumatology (Oxford). 2015. V. 54. No. 1. P. 9–19.
- Luchetti R., Amadio P. Carpal Tunnel Syndrome. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2002. 392 p.
- Miller T.T., Reinus W.R. Nerve entrapment syndromes of the elbow, forearm, and wrist // Am. J. Roentgenol. 2010. V. 195. No. 3. P. 585–594.
- Pais R., Fodor D., Fisher T. Bilateral cubital tunnel syndrome. Case report with review of the literature // Medical Ultrasonography. 2009. V. 11. No. 2. P. 31–36.
- Bouche P. Compression and entrapment neuropathies // Handb. Clin. Neurol. 2013. V. 115. P. 311–366.
- Padua L., Pazzaglia C., Caliandro P., Granata G., Foschini M., Briani C., Martinoli C. Carpal tunnel syndrome: ultrasound, neurophysiology, clinical and patient-oriented assessment // Clin. Neurophysiol. 2008. V. 119. No. 9. P. 2064–2069.
- Martinoli C., Bianchi S., Gandolfo N., Valle M., Simonetti S., Derchi L.E. US of nerve entrapments in osteofibrous tunnels of the upper and lower limbs // Radiographics. 2000. V. 20. Special No. P. S199–S217.
- Padua L., Hobson-Webb L.D. Ultrasound as the first choice for peripheral nerve imaging? // Neurology. 2013. V. 80. No. 18. P. 1626–1627.
- Dang A.C., Rodner C.M. Unusual compression neuropathies of the forearm, part I: radial nerve // J. Hand Surg. Am. 2009. V. 34. No. 10. P. 1906–1914.
- Suk J.I., Walker F.O., Cartwright M.S. Ultrasonography of peripheral nerves // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2013. V. 13. No. 2. P. 328. Doi: 10.1007/s11910-012-0328-x.
- Hobson-Webb L.D., Massey J.M., Juel V.C., Sanders D.B. The ultrasonographic wrist-to-forearm median nerve area ratio in carpal tunnel syndrome // Clin. Neurophysiol. 2008. V. 119. No. 6. P. 1353–1357.
- Duckworth A.D., Jenkins P.J., McEachan J.E. Diagnosing carpal tunnel syndrome // J. Hand Surg. Am. 2004. V. 39. No. 7. P. 1403–1407.
- Stanley J. Radial tunnel syndrome: a surgeon's perspective // J. Hand Ther. 2006. V. 19. No. 2. P. 180–184.
- Padua L., Di Pasquale A., Liotta G., Granata G., Pazzaglia C., Erra C., Briani C., Coraci D., De Franco P., Antonini G., Martinoli C. Ultrasound as a useful tool in the diagnosis and management of traumatic nerve lesions // Clin. Neurophysiol. 2013. V. 124. No. 6. P. 1237–1243.
- Kim J.H., Won S.J., Rhee W.I., Park H.J., Hong H.M. Diagnostic cutoff value for ultrasonography in the ulnar neuropathy at the elbow // Ann. Rehabil. Med. 2015. V. 39. No. 2. P. 170–175.
- Campbell W.W. Evaluation and management of peripheral nerve injury // Clin. Neurophysiol. 2008. V. 119. No. 9. P. 1951–1965.
- Салтыкова В.Г., Митькова М.Д. Роль эхографии в исследовании периферических нервов конечностей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011. № 3. С. 93–106.
- Берснев В.П., Кокин Г.С., Извекова Т.О. Практическое руководство по хирургии нервов. Т. 1 / Под ред. В.П. Берснева. СПб.: РНХИ им. А.И. Поленова, 2009. 296 с.
- Kang H.J., Jung S.H., Yoon H.K., Hahn S.B., Kim S.J. Carpal tunnel syndrome caused by space occupying lesions // Yonsei Med. J. 2009. V. 50. No. 2. P. 257–261.
- Bianchi S. Ultrasound of the peripheral nerves // Joint Bone Spine. 2008. V. 75. No. 6. P. 643–649.
- Mondelli M., Filippou G., Gallo A., Frediani B. Diagnostic utility of ultrasonography versus nerve conduction studies in mild carpal tunnel syndrome // Arthritis Rheum. 2008. V. 59. No. 3. P. 357–366.
- Ayromlou H., Tarzamni M.K., Daghighi M.H., Pezeshki M.Z., Yazdchi M., Sadeghi-Hokmabadi E., Sharifipour E., Ghabili K. Diagnostic value of ultrasonography and magnetic resonance imaging in ulnar neuropathy at the elbow // ISRN Neurol. 2012. Doi: 10.5402/2012/491892.
- Koyuncuoglu H.R., Kutluhan S., Yesildag A., Oyar O., Guler K., Ozden A. The value of ultrasonographic measurement in carpal tunnel syndrome in patients with negative electrodiagnostic tests // Eur. J. Radiol. 2005. V. 56. No. 3. P. 365–369.
- Naranjo A., Ojeda S., Mendoza D., Francisco F., Quevedo J.C., Erausquin C. What is the diagnostic value of ultrasonography compared to physical evaluation in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome? // Clin. Exp. Rheumatol. 2007. V. 25. No. 6. P. 853–859.
- Ng E.S., Vijayan J., Therimadasamy A.K., Tan T.C., Chan Y.C., Lim A., Wilder-Smith E. High resolution ultrasonography in the diagnosis of ulnar nerve lesions with particular reference to post-traumatic lesions and sites outside the elbow // Clin. Neurophysiol. 2011. V. 122. No. 1. P. 188–193.

31. Simon N.G., Ralph J.W., Poncelet A.N., Engstrom J.W., Chin C., Kliot M. A comparison of ultrasonographic and electrophysiologic "inching" in ulnar neuropathy at the elbow // *Clin. Neurophysiol.* 2015. V. 126. No. 2. P. 391–398.
 32. Jacob D., Creteur V., Courthaliac C., Bargoin R., Sassus B., Bacq C., Rozies J.L., Cercueil J.P., Brasseur J.L. Sonoanatomy of the ulnar nerve in the cubital tunnel: a multicentre study by the GEL // *Eur. Radiol.* 2004. V. 14. No. 10. P. 1770–1773.
 33. Suzuki Y., Shirai Y. Motor nerve conduction analysis of double crush syndrome in a rabbit model // *J. Orthop. Sci.* 2003. V. 8. No. 1. P. 69–74.
 34. Klauser A.S., Halpern E.J., De Zordo T., Feuchtner G.M., Arora R., Gruber J., Martinoli C., Loscher W.N. Carpal tunnel syndrome assessment with US: value of additional cross-sectional area measurements of the median nerve in patients versus healthy volunteers // *Radiology.* 2009. V. 250. No. 1. P. 171–177.
 35. Volpe A., Rossato G., Bottanelli M., Marchetta A., Caramaschi P., Bambara L.M., Bianconi C., Arcaro G., Grassi W. Ultrasound evaluation of ulnar neuropathy at the elbow: correlation with electrophysiological studies // *Rheumatology (Oxford).* 2009. V. 48. No. 9. P. 1098–1101.
- ## REFERENCES
1. Giersiepen K., Spallek M. Carpal tunnel syndrome as an occupational disease // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011. V. 108. No. 14. P. 238–242.
 2. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Behrendt V., Gold R., Yoon M.S. Cross sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus // *Clin. Neurophysiol.* 2013. V. 124. No. 9. P. 1881–1888.
 3. Latinovic R., Gulliford M.C., Hughes R.A. Incidence of common compressive neuropathies in primary care // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006. V. 77. No. 2. P. 263–265.
 4. Ghasemi-Rad M., Nosair E., Vegh A., Mohammadi A., Akkad A., Leshia E., Mohammadi M.H., Sayed D., Davarian A., Maleki-Miyandoab T., Hasan A. A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment // *World J. Radiol.* 2014. V. 6. No. 6. P. 284–300.
 5. Ibrahim I., Khan W.S., Goddard N., Smitham P. et al. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature // *Open Orthop. J.* 2012. V. 6. Suppl. P. 69–76.
 6. McDonagh C., Alexander M., Kane D. The role of ultrasound in the diagnosis and management of carpal tunnel syndrome: a new paradigm // *Rheumatology (Oxford).* 2015. V. 54. No. 1. P. 9–19.
 7. Luchetti R., Amadio P. Carpal Tunnel Syndrome. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2002. 392 p.
 8. Miller T.T., Reinus W.R. Nerve entrapment syndromes of the elbow, forearm, and wrist // *Am. J. Roentgenol.* 2010. V. 195. No. 3. P. 585–594.
 9. Pais R., Fodor D., Fisher T. Bilateral cubital tunnel syndrome. Case report with review of the literature // *Medical Ultrasonography.* 2009. V. 11. No. 2. P. 31–36.
 10. Bouche P. Compression and entrapment neuropathies // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. V. 115. P. 311–366.
 11. Padua L., Pazzaglia C., Caliendo P., Granata G., Foschini M., Briani C., Martinoli C. Carpal tunnel syndrome: ultrasound, neurophysiology, clinical and patient-oriented assessment // *Clin. Neurophysiol.* 2008. V. 119. No. 9. P. 2064–2069.
 12. Martinoli C., Bianchi S., Gandolfo N., Valle M., Simonetti S., Derchi L.E. US of nerve entrapments in osteofibrous tunnels of the upper and lower limbs // *Radiographics.* 2000. V. 20. Special No. P. S199–S217.
 13. Padua L., Hobson-Webb L.D. Ultrasound as the first choice for peripheral nerve imaging? // *Neurology.* 2013. V. 80. No. 18. P. 1626–1627.
 14. Dang A.C., Rodner C.M. Unusual compression neuropathies of the forearm, part I: radial nerve // *J. Hand Surg. Am.* 2009. V. 34. No. 10. P. 1906–1914.
 15. Suk J.I., Walker F.O., Cartwright M.S. Ultrasonography of peripheral nerves // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013. V. 13. No. 2. P. 328. Doi: 10.1007/s11910-012-0328-x.
 16. Hobson-Webb L.D., Massey J.M., Juel V.C., Sanders D.B. The ultrasonographic wrist-to-forearm median nerve area ratio in carpal tunnel syndrome // *Clin. Neurophysiol.* 2008. V. 119. No. 6. P. 1353–1357.
 17. Duckworth A.D., Jenkins P.J., McEachan J.E. Diagnosing carpal tunnel syndrome // *J. Hand Surg. Am.* 2004. V. 39. No. 7. P. 1403–1407.
 18. Stanley J. Radial tunnel syndrome: a surgeon's perspective // *J. Hand Ther.* 2006. V. 19. No. 2. P. 180–184.
 19. Padua L., Di Pasquale A., Liotta G., Granata G., Pazzaglia C., Erra C., Briani C., Coraci D., De Franco P., Antonini G., Martinoli C. Ultrasound as a useful tool in the diagnosis and management of traumatic nerve lesions // *Clin. Neurophysiol.* 2013. V. 124. No. 6. P. 1237–1243.
 20. Kim J.H., Won S.J., Rhee W.I., Park H.J., Hong H.M. Diagnostic cutoff value for ultrasonography in the ulnar neuropathy at the elbow // *Ann. Rehabil. Med.* 2015. V. 39. No. 2. P. 170–175.
 21. Campbell W.W. Evaluation and management of peripheral nerve injury // *Clin. Neurophysiol.* 2008. V. 119. No. 9. P. 1951–1965.
 22. Saltykova V.G., Mitkova M.D. Ultrasound diagnostics in examination of extremities peripheral nerves // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2011. No. 3. P. 93–106. (Article in Russian)
 23. Bersnev V.P., Kokin G.S., Izvekova T.O. Manual of Nerve Surgery. V. 1 / Ed. by V.P. Bersnev. Saint-Petersburg: Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, 2009. 296 p. (Book in Russian)
 24. Kang H.J., Jung S.H., Yoon H.K., Hahn S.B., Kim S.J. Carpal tunnel syndrome caused by space occupying lesions // *Yonsei Med. J.* 2009. V. 50. No. 2. P. 257–261.
 25. Bianchi S. Ultrasound of the peripheral nerves // *Joint Bone Spine.* 2008. V. 75. No. 6. P. 643–649.
 26. Mondelli M., Filippou G., Gallo A., Frediani B. Diagnostic utility of ultrasonography versus nerve conduction studies in mild carpal tunnel syndrome // *Arthritis Rheum.* 2008. V. 59. No. 3. P. 357–366.

27. Ayromlou H., Tarzamni M.K., Daghighi M.H., Pezeshki M.Z., Yazdchi M., Sadeghi-Hokmabadi E., Sharifipour E., Ghabili K. Diagnostic value of ultrasonography and magnetic resonance imaging in ulnar neuropathy at the elbow // *ISRN Neurol.* 2012. Doi: 10.5402/2012/491892.
28. Koyuncuoglu H.R., Kutluhan S., Yesildag A., Oyar O., Guler K., Ozden A. The value of ultrasonographic measurement in carpal tunnel syndrome in patients with negative electrodiagnostic tests // *Eur. J. Radiol.* 2005. V. 56. No. 3. P. 365–369.
29. Naranjo A., Ojeda S., Mendoza D., Francisco F., Quevedo J.C., Erausquin C. What is the diagnostic value of ultrasonography compared to physical evaluation in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome? // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2007. V. 25. No. 6. P. 853–859.
30. Ng E.S., Vijayan J., Therimadasamy A.K., Tan T.C., Chan Y.C., Lim A., Wilder-Smith E. High resolution ultrasonography in the diagnosis of ulnar nerve lesions with particular reference to post-traumatic lesions and sites outside the elbow // *Clin. Neurophysiol.* 2011. V. 122. No. 1. P. 188–193.
31. Simon N.G., Ralph J.W., Poncelet A.N., Engstrom J.W., Chin C., Kliot M. A comparison of ultrasonographic and electrophysiologic “inching” in ulnar neuropathy at the elbow // *Clin. Neurophysiol.* 2015. V. 126. No. 2. P. 391–398.
32. Jacob D., Creteur V., Courthaliac C., Bargoin R., Sassus B., Bacq C., Rozies J.L., Cercueil J.P., Brasseur J.L. Sonoanatomy of the ulnar nerve in the cubital tunnel: a multicentre study by the GEL // *Eur. Radiol.* 2004. V. 14. No. 10. P. 1770–1773.
33. Suzuki Y., Shirai Y. Motor nerve conduction analysis of double crush syndrome in a rabbit model // *J. Orthop. Sci.* 2003. V. 8. No. 1. P. 69–74.
34. Klauser A.S., Halpern E.J., De Zordo T., Feuchtner G.M., Arora R., Gruber J., Martinoli C., Loscher W.N. Carpal tunnel syndrome assessment with US: value of additional cross-sectional area measurements of the median nerve in patients versus healthy volunteers // *Radiology.* 2009. V. 250. No. 1. P. 171–177.
35. Volpe A., Rossato G., Bottanelli M., Marchetta A., Caramaschi P., Bambara L.M., Bianconi C., Arcaro G., Grassi W. Ultrasound evaluation of ulnar neuropathy at the elbow: correlation with electrophysiological studies // *Rheumatology (Oxford).* 2009. V. 48. No. 9. P. 1098–1101.

Cascade Thickening of Nerves in Multilevel Tunnels

E.Yu. Maletskiy¹, N.Yu. Alexandrov¹, E.V. Rozengauz¹,

I.E. Itskovich¹, M.M. Korotkevich²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

² Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg

E.Yu. Maletskiy – M.D., Assistant Professor, Department of Radiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg. N.Yu. Alexandrov – M.D., Ph.D., Associate Professor, Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg. E.V. Rozengauz – M.D., Ph.D., Professor, Department of Radiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg. I.E. Itskovich – M.D., Ph.D., Professor, Director, Department of Radiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg. M.M. Korotkevich – M.D., Department of Neurosurgery No. 1, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg.

Aim of the study was to optimize ultrasound nerves examination technology in upper limb tunnel neuropathies. 201 median nerves (122 patients aged 26–70 years old with clinical and electrophysiological signs of carpal tunnel syndrome) and 110 ulnar nerves (88 patients aged 20–74 years old with clinical and electrophysiological signs of cubital tunnel syndrome) were investigated. The control group included 135 median nerves (84 healthy volunteers aged 25–70 years old) and 141 ulnar nerves (91 healthy volunteers aged 24–77 years old). Cross-section area was measured at distal part of nerve (S1), at level of tunnels exit (S2), at level of tunnel (S3), at level of entrance to tunnel (S4), and at proximal part of nerve (S5). AUC values for segments within tunnel in carpal tunnel syndrome ranged from 0.787 to 0.930; in cubital tunnel syndrome – from 0.776 to 0.869. They were significantly higher than in remote segments (carpal tunnel syndrome – up to 0.591; cubital tunnel syndrome – up to 0.666). After merging segments, which had the highest sensitivity, in the single segment S2–4 max, and using maximum value of nerve cross sectional area in this merged segment as a cut-off, higher AUC value was achieved. Cut-off values of maximum nerve cross-sectional area within tunnel can be used for the diagnosis of carpal tunnel syndrome (norm – $\leq 12 \text{ mm}^2$, pathology – $> 12 \text{ mm}^2$, AUC – 0.974) and cubital tunnel syndrome (norm – $\leq 12 \text{ mm}^2$, pathology – $> 12 \text{ mm}^2$, AUC – 0.928).

Key words: high resolution ultrasound of peripheral nerves, carpal tunnel syndrome, median nerve neuropathy, cubital tunnel syndrome, ulnar neuropathy at the elbow, cross-section area.

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

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

Рекомендации

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: Christoph.dietrich@ckbm.de

© 2013 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases

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

AIUM – American Institute of Ultrasound in Medicine

ASUM – Australasian Society for Ultrasound in Medicine

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

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

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

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

EMA – European Medicines Agency

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

ICUS – International Contrast Ultrasound Society

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

PI – peak intensity (пик интенсивности)

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

SPIO – superparamagnetic iron oxide (суперпарамагнитный оксид железа)

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

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

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

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

WFUMB – World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДКУУЗИ – динамическое ультразвуковое исследование с контрастным усилением

ИОКУУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование с контрастным усилением

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

КУУЗИ – ультразвуковое исследование с контрастным усилением

МИ – механический индекс

MPT – магнитно-резонансная томография

ОНГ – очаговая нодулярная (узловая) гиперплазия

ОПП – очаговое поражение печени

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗКП – ультразвуковой контрастный препарат

СОДЕРЖАНИЕ

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

ВСТУПЛЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ (ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

1.1. Введение

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

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

Существуют следующие ограничения по применению КУУЗИ для обследования печени.

- Ограничения разрешающей способности КУУЗИ или особые условия сканирова-

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

- Очень маленькие ОПП могут быть не обнаружены.

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

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

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

1.2. Имеющиеся в продаже УЗКП для печени

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

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

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

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

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

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

1.3. Общие вопросы УЗКП и специфичные контрастные режимы

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

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

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

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

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

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

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

1.4. Сравнение методик

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

1.5. Оборудование и обнаружение контрастного сигнала

Ссылки и спецификации опубликованы на веб-сайтах компаний.

1.6. Подготовка врачей

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

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

1.7. Вопросы безопасности

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

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

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

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

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

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

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

Далее представлены некоторые общие рекомендации.

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

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

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

все условия для проведения реанимационных мероприятий.

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

1.8. Терминология

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

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

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

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

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

Фаза контрастирования

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

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

жения контрастирования, который следует за пиком контрастирования.

МИ

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

$$МИ = \frac{ПОД}{\sqrt{Ч_ц}},$$

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

Типы данных

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

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

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

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

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

2. КУУЗИ ДЛЯ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ ОПП

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

2.1. Описание ОПП в печени в отсутствие цирроза

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Секундомер следует включить в момент введения УЗКП.

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

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

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

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

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

Варианты контрастирования обобщаются в табл. 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

альное гиперконтрастирование [Wang et al., 2010].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

КУУЗИ показано для описания поражений в следующих клинических ситуациях:

- Случайное обнаружение при рутинном УЗИ.

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

- Противопоказания для проведения КТ и МРТ с контрастированием.

- Неоднозначные результаты МРТ/КТ.

- Неоднозначные результаты цитологического/гистологического исследования.

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

2.2. Описание ОПП при циррозе

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

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

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

- Крупный регенераторный узел.

- Узел дисплазии низкой или высокой степени.

- Диспластический узел с очагом ГЦР.

- Высокодифференцированный ГЦР.

- Средне- или низкодифференцированный ГЦР.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

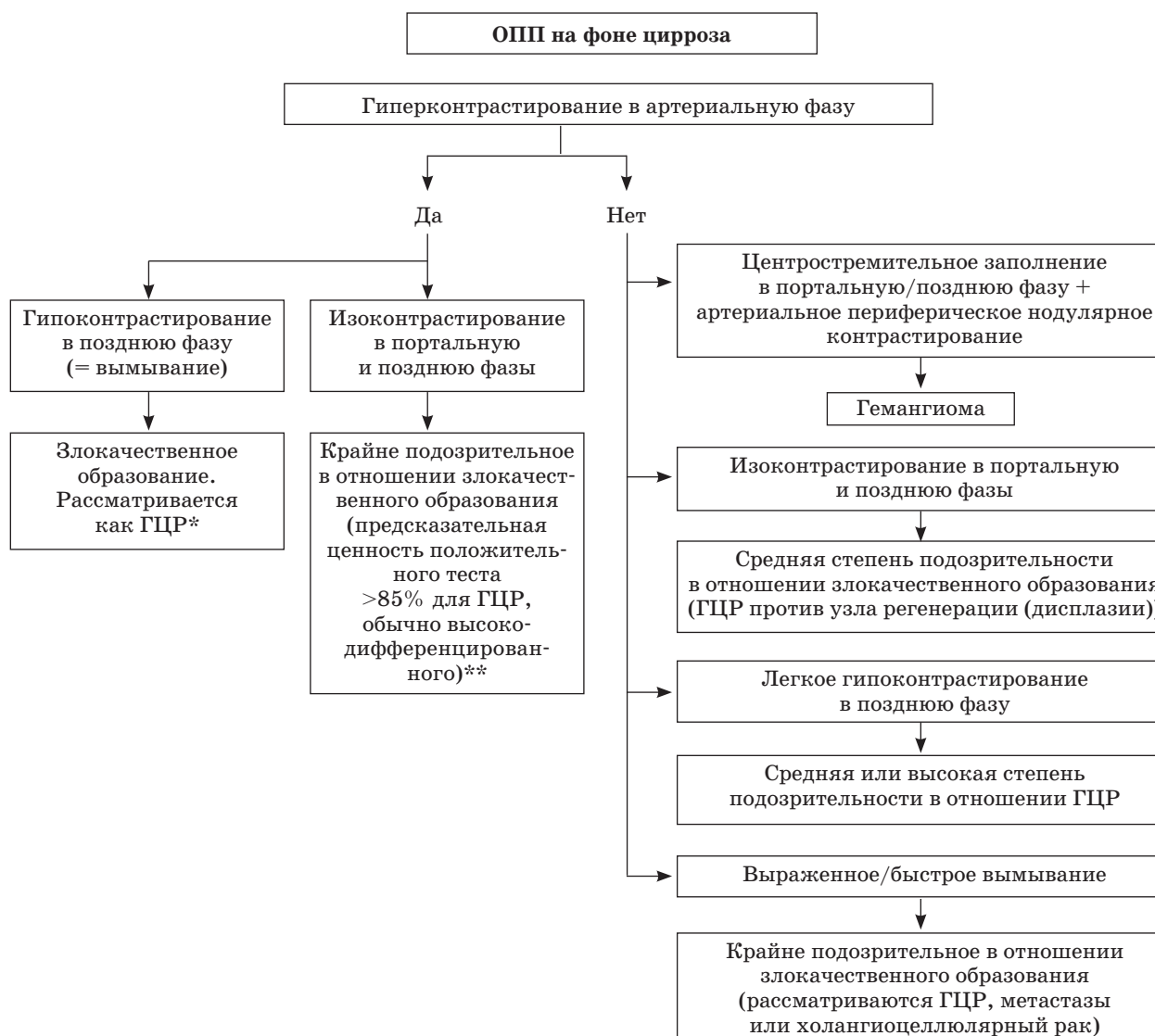


Рис. 1. *В случаях с выраженным и быстрым вымыванием в портальной/поздней фазе рассматривают возможность периферической холангиокарциномы (особенно если картина МРТ или КТ не подтверждает позднее вымывание) или (в исключительных случаях) метастазов или лимфомы. Для установления диагноза «злокачественное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

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

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

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

Алгоритм КУУЗИ узлов при циррозе представлен на рис. 1.

2.2.4. Рекомендации по применению, показания и ограничения.

КУУЗИ рекомендуется в следующих ситуациях.

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

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

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

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

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

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

- После неоднозначного результата гистологического исследования.

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

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

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

Процедуры исследования, специфичные для УЗКП с постваскулярной фазой.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2.6. Советы по применению всех УЗКП.

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

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

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

2.3. Описание тромбоза воротной вены

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

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

- Опухолевый тромбоз практически всегда возникает как осложнение ГЦР. Его

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

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

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

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

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

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

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

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

3. ВЫЯВЛЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПП: ТРАНСАБДОМИНАЛЬНЫЙ ДОСТУП

3.1. Общие данные

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

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

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

3.2. Процедуры исследования

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

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

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

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

3.3. Выявление метастатических поражений

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

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

3.4. Выявление ГЦР и холангиоцеллюлярного рака

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

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

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

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

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

3.5. Рекомендации по применению, показания и ограничения

Применение КУУЗИ рекомендуется по следующим показаниям.

- Для характеристики неопределенных (обычно мелких) поражений, обнаруженных при КТ или МРТ с контрастированием.
- Для исключения диагноза “метастазы” или “абсцессы”, если рутинное УЗИ демонстрирует типичные признаки.

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

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

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

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

4. ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ КУУЗИ (ИОКУУЗИ)

4.1. Общие данные

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

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

4.2. Методика ИОКУУЗИ

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

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

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

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

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

4.3. Интерпретация изображений

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

4.4. Рекомендации по применению и ограничения

ИОКУУЗИ рекомендуется в следующих ситуациях.

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

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

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

Более короткое время контрастирования является ограничением при проведении ИОКУУЗИ.

5. МОНИТОРИНГ АБЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

5.1. Мониторинг локальной абляционной терапии

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

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

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

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

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

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

5.1.2. Процедура исследования (см. также раздел 2.1.2)

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

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

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

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

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

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

5.1.3. Интерпретация изображений – оценка полного ответа на терапию

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

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

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

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

5.2. Оценка ответа на терапию во время процедуры

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

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

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

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

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

5.2.2. Рекомендации по применению и ограничения

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

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

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

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

6. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

6.1. Общие данные

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

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

6.2. Процедура исследования

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

6.3. Интерпретация изображений

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

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

6.4. Рекомендации по применению и ограничения

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

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

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

- Исключение дефектов перфузии при подозрении на инфаркт.

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

6.4.2. Ограничения

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

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

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

6.4.3. Советы и подсказки.

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

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

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

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

7. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КОНТРАСТИРОВАНИЯ И МОНИТОРИНГ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

7.1. Общие данные

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

7.2. Методология и оборудование для количественной оценки

7.2.1. Получение данных. Контрастная визуализация используется для разделе-

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

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

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

7.3. Введение УЗКП

и количественный анализ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.4. Оценка терапии антиангиогенными препаратами

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

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

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

Благодарности

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

REFERENCES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Программа 6-го Московского международного курса
под эгидой ISUOG и РАСУДМ
«Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики
в медицине матери и плода»
23–25 мая 2017 года, г. Москва**

Вторник, 23 мая

**Ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития плода.
Актуальные вопросы перинатальной диагностики**

**09:00–09:15 Презентация Международного общества ультразвуковой диагностики
в акушерстве и гинекологии (ISUOG)
Ushakov F. (United Kingdom)**

**09:15–10:45 Школа по нейросонографии плода
Модераторы: Ushakov F., Батаева Р.С.**

09:15–09:45 Диагностика пороков развития ЦНС в 11–14 нед беременности.
Является ли эта диагностика окончательной?
Ushakov F. (United Kingdom)

09:45–10:15 Диагностика аномалий развития срединных структур головного мозга плода: мозолистое тело,
полость прозрачной перегородки
Батаева Р.С. (Россия)

10:15–10:45 Пороки развития центральной нервной системы плода в диагностике генетических синдромов
Андреева Е.Н. (Россия)

10:45–11:00 Перерыв (15 мин)

**11:00–12:00 Лекционная сессия «Диагностика врожденных пороков развития плода» (часть 1)
Модераторы: Ushakov F., Мальмберг О.Л.**

11:00–11:30 Насколько возможна диагностика скелетных дисплазий на сроке 11–14 нед?
Ushakov F. (United Kingdom)

11:30–12:00 Диагностика пороков развития желудочно-кишечного тракта у плода
Мальмберг О.Л. (Россия)

**12:00–12:10 Открытие курса
Митьков В.В. (РАСУДМ), Ushakov F. (ISUOG)**

12:10–13:00 Сателлитный симпозиум компании-спонсора

13:00–14:00 Перерыв (1 ч)

**14:00–15:30 Лекционная сессия «Диагностика врожденных пороков развития плода» (часть 2)
Модераторы: Батаева Р.С., Юдина Е.В.**

14:00–14:30 Диагностика пороков развития мочеполовой системы у плода
Юдина Е.В. (Россия)

14:30–15:00 Результаты антенатальной диагностики пороков развития мочевыводящей системы
в практике детского хирурга: прогноз, маршрутизация, методы лечения
Левитская М.В. (Россия)

15:00–15:30 Разбор клинических случаев с врожденными пороками развития у плода
Батаева Р.С. (Россия)

15:30–15:50 Перерыв (20 мин)

- 15:50–17:45 Лекционная сессия**
«Новые тенденции в решении актуальных вопросов медицины матери и плода»
Модераторы: Vikhareva O., Буланов М.Н.
- 15:50–16:20 Ранние сроки беременности: алгоритмы ведения и новые тенденции в лечении
Vikhareva O. (Sweden)
- 16:20–17:00 Рубец на матке: ультразвуковая диагностика и тактика ведения и родоразрешения
Vikhareva O. (Sweden)
- 17:00–17:25 Реконструктивная хирургия рубца на матке. Взгляд экспертов
Vikhareva O. (Sweden)
- 17:25–17:45 Ультразвуковая диагностика в родах
Vikhareva O. (Sweden)
- 17:45–18:00 Сессия «Вопросы и ответы»**
Модераторы: Ushakov F., Vikhareva O., Андреева Е.Н., Батаева Р.С., Буланов М.Н., Левитская М.В., Мальмберг О.Л., Юдина Е.В.

Среда, 24 мая
Многоплодная беременность: ультразвуковая диагностика
и тактика ведения беременности при неосложненной
и осложненной беременностях

- 09:00–11:00 Школа по многоплодной беременности (часть 1)**
Модераторы: Ushakov F., Некрасова Е.С.
- 09:00–09:30 Ранний пренатальный скрининг и тактика ведения беременности при неосложненной многоплодной беременности (согласно Руководству ISUOG)
Некрасова Е.С. (Россия)
- 09:30–10:00 Врожденные пороки развития при многоплодной беременности в сроки 11–14 нед: ультразвуковая диагностика и тактика ведения
Ushakov F. (United Kingdom)
- 10:00–11:00 Фето-фетальный трансфузионный синдром. 1-я стадия: эволюция и исход
Khalil A. (United Kingdom)
- 11:00–11:20 Перерыв (20 мин)
- 11:20–12:10 Школа по многоплодной беременности (часть 2)**
Модераторы: Khalil A., Некрасова Е.С.
- 11:20–12:10 Патология головного мозга плода, возникающая при фето-фетальном трансфузионном синдроме
Khalil A. (United Kingdom)
- 12:10–13:00 Сателлитный симпозиум компании-спонсора**
- 13:00–14:00 Перерыв (1 ч)
- 14:00–15:20 Школа по многоплодной беременности (часть 3)**
Модераторы: Khalil A., Батаева Р.С.
- 14:00–14:30 Диагностика и тактика ведения беременности при осложненной многоплодной беременности (согласно Руководству ISUOG)
Мальмберг О.Л. (Россия)
- 14:30–15:20 Мертворождение при беременности двойней
Khalil A. (United Kingdom)
- 15:20–15:40 Перерыв (20 мин)
- 15:40–17:40 Школа по многоплодной беременности (часть 4)**
Модераторы: Батаева Р.С., Некрасова Е.С.
- 15:40–16:30 Редукция при многоплодной беременности
Khalil A. (United Kingdom)
- 16:30–17:00 Селективная задержка внутриутробного развития у одного из плодов при дихориальной и монохориальной двойне
Некрасова Е.С. (Россия)

- 17:00–17:40 Разбор клинических случаев
Батаева Р.С. (Россия)
- 17:40–18:00 **Сессия «Вопросы и ответы»**
Модераторы: Khalil A., Батаева Р.С., Мальмберг О.Л., Некрасова Е.С.

Четверг, 25 мая

Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии

- 09:00–10:00 **Заседание «Новые Практические руководства ISUOG в пренатальной диагностике»**
Модераторы: Андреева Е.Н., Батаева Р.С.
- 09:00–09:40 Практическое руководство ISUOG (2016 г.) по инвазивной диагностике (амниоцентез, аспирация ворсин хориона, кордоцентез: на каких сроках, показания, осложнения, генетический анализ)
Андреева Е.Н. (Россия)
- 09:40–10:00 Заявление ISUOG (2016 г.) о взаимосвязи отставания в неврологическом развитии и наличия врожденного порока сердца у детей: важность данной информации при пренатальном консультировании
Батаева Р.С. (Россия)
- 10:00–10:05 *Перерыв (5 мин)*
- 10:05–10:45 **Школа по ультразвуковой диагностике в гинекологии (часть 1)**
Модераторы: Sladkevicius P., Буланов М.Н.
- 10:05–10:45 Ультразвуковая диагностика перекрута придатков матки
Буланов М.Н. (Россия)
- 10:45–11:00 *Перерыв (15 мин)*
- 11:00–12:20 **Школа по ультразвуковой диагностике в гинекологии (часть 2)**
Модераторы: Sladkevicius P., Буланов М.Н.
- 11:00–11:40 Терминология MUSA (morphological uterus sonographic assessment – ультразвуковая оценка маточной морфологии)
Sladkevicius P. (Sweden)
- 11:40–12:20 Ультразвуковая диагностика опухолей тела и шейки матки
Sladkevicius P. (Sweden)
- 12:20–13:10 **Сателлитный симпозиум компании-спонсора**
- 13:10–14:10 *Перерыв (1 ч)*
- 14:10–15:30 **Школа по ультразвуковой диагностике в гинекологии (часть 3)**
Модераторы: Sladkevicius P., Буланов М.Н.
- 14:10–14:50 Ультразвуковое исследование эндометрия. Классификация IETA (international endometrial tumor analysis – международный анализ опухолей эндометрия)
Sladkevicius P. (Sweden)
- 14:50–15:30 Ультразвуковая диагностика доброкачественной патологии полости матки
Буланов М.Н. (Россия)
- 15:30–15:50 *Перерыв (20 мин)*
- 15:50–17:10 **Школа по ультразвуковой диагностике в гинекологии (часть 4)**
Модераторы: Sladkevicius P., Буланов М.Н.
- 15:50–16:30 Постменопаузальные кровотечения и рак эндометрия (диагностика и стадирование)
Sladkevicius P. (Sweden)
- 16:30–17:10 Асимптомные объемные образования матки и яичников в постменопаузе: вопросы диагностики и тактики
Буланов М.Н. (Россия)
- 17:10–17:50 **Сессия «Вопросы и ответы»**
Модераторы: Sladkevicius P., Буланов М.Н.
- 17:50–18:00 **Закрытие курса**

Программа спутных симпозиумов компаний-спонсоров

Вторник, 23 мая

**Спутный симпозиум Золотого спонсора курса – компании SAMSUNG (50 мин)
12:10–13:00**

12:10–13:00 Лекция

**Эхокардиография плода: основы, практическое применение и новые методы диагностики
Fetal echocardiography (background, implementation, and diagnostic tools)**

*Dr. Alexander Weichert, MD
Charite University
Berlin, Germany*

Среда, 24 мая

**Спутный симпозиум Золотого спонсора курса – компании GE Healthcare (50 мин)
12:10–13:00**

12:10–12:40 Лекция

**Диагностика врожденных пороков сердца плода в 11–13 нед беременности
Detection of congenital heart defects at 11–13 weeks**

*Dr. Fred Ushakov, MD
University College London Hospitals
London, UK*

12:40–13:00 Практическая демонстрация на оборудовании компании GE Healthcare

*Dr. Fred Ushakov, MD
University College London Hospitals
London, UK*