

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Аскерова Нурия Нураддин кызы**

**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ  
В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия**

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
Член-корреспондент РАН,  
д.м.н., профессор Кармазановский Г.Г.

**Москва – 2019**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ (обзор литературы).....	13
1.1.Использование контрастного усиления при ультразвуковом исследовании.....	13
1.2.История развития контрастного усиления в ультразвуковой диагностике.....	18
1.3.Характеристики очаговых образований поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением.....	20
1.4.Количественный анализ перфузии (ТПС – анализ) опухолей поджелудочной железы.....	22
1.5.Интраоперационное ультразвуковое исследование поджелудочной железы с контрастным усилением.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1.Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	27
2.2.Общие методы исследования пациентов.....	29
2.3.Статистический анализ данных.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	46
3.1.Характеристика ультразвукового контрастного усиления опухолей поджелудочной железы в 1 группе наблюдений.....	47
3.2.Характеристики опухолей поджелудочной железы по данным интраоперационного ультразвукового исследования с контрастным усилением.....	53

3.3. Результаты количественного анализа кривых «время – интенсивность» (TIC – анализа) выявленных опухолей поджелудочной железы (1 группа наблюдения).....	56
3.4. Дифференциальная диагностика протоковой аденокарциномы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита (1 группа наблюдения) по данным TIC – анализа.....	59
3.5. Характеристика ультразвукового контрастного усиления кистозных опухолей поджелудочной железы (2 группа наблюдения).....	64
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	81
4.1. Методика ультразвукового исследования поджелудочной железы с контрастным усилением.....	82
4.2. Подходы к выполнению интраоперационного ультразвукового исследования поджелудочной железы с контрастным усилением.....	84
4.3. Дифференциально-диагностические критерии образований поджелудочной железы при анализе кривых «время – интенсивность» сигнала.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- В-режим - сканирование с получением изображений в оттенках серой шкалы
- ГПП – главный панкреатический проток
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ИОУЗИ - интраоперационное ультразвуковое исследование
- КВ - контрастное вещество
- КТ - компьютерная томография
- КУ - контрастное усиление
- МИ – механический индекс
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- МП – максимальное правдоподобие
- МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
- НЭО – нейроэндокринная опухоль
- ОПЗ - отрицательное прогностическое значение
- ППЗ - положительное прогностическое значение
- ПЖ - поджелудочная железа
- СППО – солидная псевдопапиллярная опухоль
- ВПМО – внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ХП - хронический панкреатит
- ЦДК - цветное доплеровское картирование
- ЭОДС – энергия отраженного доплеровского сигнала
- ЭДК – энергетическое доплеровское картирование
- ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- АТ - arrival time - время от момента введения контрастного вещества до появления признаков контрастирования
- AUC - area under the curve - площадь под кривой «время – интенсивность»
- СНМР - The Committee for Medical Products for Human Use - Комитет по лекарственным препаратам для использования у людей

Curve Fit – подгонка кривой

DOR – diagnostic odds ratio – диагностическое отношение шансов

EFSUMB – The European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – Европейская федерация ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии

Flash – режим «вспышка», при котором достигается одномоментное разрушение микропузырьков

Grade – степень злокачественности

I<sub>max</sub> - maximal intensity - максимальная интенсивность контрастирования (%)

IMAX – maximal intensity - максимальная интенсивность контрастирования (дБ)

Max enhance – maximal enhance – максимальное усиление

MI – mechanical index – механический индекс

PAMUS – Pancreatic multicenter ultrasound study – панкреатическое мультицентровое ультразвуковое исследование

ROI - region of interest - область интереса

TIC - time intensity curve – анализ кривых «время – интенсивность»

TTP – time to peak - время достижения пика контрастного усиления

VMS – vena mesenterica superior – верхняя брыжеечная вена

Wash in - накопление контрастного вещества

Wash out - вымывание контрастного вещества

\*\*\*

*Посвящается светлой памяти моего отца,  
к.м.н., старшего научного сотрудника отдела Ран и Раневых инфекций  
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского»  
Аскерова Нураддина Гусейн оглы*

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность изучаемой проблемы

До недавнего времени ультразвуковая диагностика оставалась едва ли не единственным лучевым методом, в котором не применялись контрастные вещества для получения более качественной диагностической информации. Современная медицина стремительно прогрессирует, все новые методики ориентированы на разработку более высокотехнологичных и, в то же время, точных методов диагностики.

В 2001 году в Европе было запатентовано контрастное вещество второго поколения для ультразвуковых исследований, гексафторид серы «Соновью» («SonoVue», Бракко, Италия). Через 3 года SonoVue стали активно применять в 26 странах мира [78,141] и наибольшее внедрение в клиническую практику достигло в 2012 г. (170 - 10%) публикаций из 1632, выявленных в базе данных PubMed по ключевым словам “sonovue”, “contrast enhanced ultrasound”, “sonovue pancreas”). Активный интерес к ультразвуковому контрастному препарату появился благодаря его свойствам циркулировать в кровеносном русле, не диффундируя за пределы сосудистой стенки в межклеточные пространства, что создало прецедент изучения контрастного вещества и перспективу внедрения данной методики в клиническую практику [40,127].

Обзор данных литературы о применении гексафторида серы показал, что все работы с анализом результатов собственных исследований, представлены преимущественно зарубежными авторами и единичными отечественными публикациями. Интерес к ультразвуковой диагностике заболеваний поджелудочной железы с контрастным усилением остается актуальным, несмотря на многолетнюю практику применения контрастных средств второго поколения зарубежными коллегами, и доля работ, посвященных данной теме, не убывает [42].

Основной опыт представлен данными о применении контрастирования ПЖ при эндоскопическом [51,75,88,96,108,121] и трансабдоминальном УЗИ [12,13,22,

42,43,46,47,54,57,58,62,106,132]. Результаты использования гексафторида серы при интраоперационном ультразвуковом исследовании крайне малочисленны и представлены лишь единичными работами [128], что определяет перспективу для дальнейших исследований на данную тему.

УЗИ с КУ преимущественно базируется лишь на субъективной оценке эхографического изображения, полученного исследователем. Для объективизации данных УЗИ с КУ существует анализ кривой «время – интенсивность» (TIC – анализ), благодаря которому возможно определять относительные изменения показателей кровотока и объема крови в нормальной и в патологически измененной паренхиме, в опухоли и окружающих тканях [50]. При анализе литературы на данную тему выявлено, что большая часть зарубежных статей посвящена применению методики количественного анализа в оценке почечной перфузии, перфузии головного мозга, оценке ответа гепатоцеллюлярного рака, почечно-клеточного рака и метастазов колоректального рака в печени на антиангиогенное лечение [63,87,95,133]. Имеются лишь единичные публикации, где описывают применение TIC-анализа при поражениях ПЖ [50,85,142]. В нашей стране публикаций на данную тему нет, в связи с чем, актуальность разработки и анализа возможностей данной методики очевидна.

Аналогично, результаты применения контрастного усиления при ИОУЗИ ПЖ представлены лишь в единичных пилотных исследованиях и описывают применение анализируемой методики избирательно на дорезекционном этапе хирургического вмешательства [128].

В целом, роль данного вида исследования в клинической панкреатологии до конца не изучена [128]. Среди опубликованных работ зарубежных авторов о применении ультразвукового исследования с КУ в диагностике опухолей ПЖ остаются дискуссионными следующие вопросы:

- дифференциально-диагностические параметры аденокарциномы ПЖ, псевдотуморозной формы хронического панкреатита и нейроэндокринных опухолей;

- перспективы интраоперационного применения КУ для топической диагностики изоэхогенных опухолей малых размеров (диаметром менее 2 см) при открытых оперативных вмешательствах, а также при лапароскопических и робот-ассистированных операциях;

- применение анализа кривых «время – интенсивность» (ТИС – анализ) при количественной оценке перфузии солидных опухолей ПЖ.

В 2014 году ультразвуковой контрастный препарат второго поколения гексафторид серы («Соновью») был зарегистрирован в России. В связи с этим представляется актуальным проведение комплексного проспективного анализа возможности применения УЗИ при диагностике опухолей ПЖ с КУ.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей поджелудочной железы на основании ультразвуковых перфузионных изображений и параметров кривых «время-интенсивность» сигнала.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Разработать оптимальную методику ультразвукового исследования с контрастным усилением для проведения качественной и количественной оценки перфузионного ультразвукового изображения опухолей поджелудочной железы.
2. Определить критерии первичной и дифференциальной диагностики гипо-, изо- и гиперконтрастных образований поджелудочной железы на основании данных ультразвукового исследования с контрастным усилением.
3. Оценить информативность ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей поджелудочной железы.
4. Определить дифференциально-диагностические критерии опухолевого и воспалительного процессов в ткани поджелудочной железы на основании данных ультразвуковых перфузионных изображений и кривых «время – интенсивность»



сигнала при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением.

5. Оценить возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в определении инвазии опухоли в окружающие структуры.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Впервые в отечественном исследовании разработан и описан метод проведения анализа кривых «время – интенсивность» (ТИС – анализа) при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании поджелудочной железы с контрастным усилением.

Впервые описаны типы перфузионных ультразвуковых изображений протоковых аденокарцином поджелудочной железы. Полученные данные сопоставлены с результатами морфологического исследования.

Впервые доказана эффективность применения параметров кривых «время – интенсивность»: показатель интенсивности, время максимального накопления контрастного вещества, площадь под кривой, время до начала контрастирования, время накопления и вымывания контрастного вещества, что позволило проводить дифференциальную диагностику опухолей поджелудочной железы, в том числе протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита, и тем самым объективизировать данные ультразвукового исследования с контрастным усилением.

Впервые изучены возможности интраоперационного ультразвукового исследования образований поджелудочной железы с контрастным усилением при открытых, лапароскопических и робот – ассистированных операциях.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Разработан, стандартизирован и внедрен в клиническую практику протокол ультразвукового исследования с контрастным усилением у больных опухолями поджелудочной железы.

Представлены методические рекомендации по применению ультразвукового контрастного препарата и проведению до- и интраоперационного ультразвукового исследования с контрастным усилением.

Разработан протокол количественного анализа кривых «время – интенсивность» для оценки перфузии солидных опухолей поджелудочной железы.

### **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением позволяет проводить более детальную оценку параметров перфузии опухоли поджелудочной железы в режиме реального времени, тем самым улучшая качество ультразвуковой диагностики и, в некоторых случаях, способно заменять контрастное усиление при компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии.
2. Интраоперационное ультразвуковое исследование с контрастным усилением позволяет улучшить качество исследования при проведении топической диагностики изоэхогенных нейроэндокринных опухолей, а также при определении границ опухолей, что оптимизирует тактику хирургического лечения.
3. Количественный анализ перфузии (TIC-анализ) при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением показал высокую эффективность при дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита.

### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ**

Разработанные и оптимизированные протоколы ультразвукового исследования поджелудочной железы с контрастным усилением используются в качестве стандартных в отделении рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Основные положения и материалы диссертации представлены в виде устного доклада на втором симпозиуме «Инновационные технологии диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта» 2 декабря 2015 года, Москва; научно-практической конференции «Редкие наблюдения и ошибки в ультразвуковой диагностике» 27 апреля 2016 года, Москва; третьем съезде Общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов – гастроэнтерологов» 3 ноября 2016 года, Геленджик; третьей Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» 25 ноября 2016 года, Москва; десятом Юбилейном всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов 24 мая 2016 года, Москва, двадцать второй Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе 3 октября 2016 года, Москва; Невском радиологическом форуме 21 апреля 2017 года, Санкт – Петербург; заседании РОО «МОРС» 28 ноября 2017 года, Москва; и постерных докладов на десятом Юбилейном всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов 24 мая 2016 года, Москва; на международном конгрессе ECR - 2017 года и ECR - 2019 года, Вена.

Апробация диссертационного исследования проведена на расширенном заседании совместной научно – практической конференции отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; кафедры лучевой диагностики Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; кафедры лучевой диагностики стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский

государственный медико-стоматологического университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России 26 июня 2018 года.

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертационной работы опубликовано 9 работ, из них 6 статей в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ.

### **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 119 страницах компьютерного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 8 отечественных и 141 зарубежных источников. Представленный материал иллюстрирован 36 рисунками, 16 таблицами, 3 схемами и 2 диаграммами.

# **ГЛАВА 1. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ (обзор литературы)**

## **1.1. Использование контрастного усиления при ультразвуковом исследовании**

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является предпочтительным методом диагностики опухолей поджелудочной железы (ПЖ) при скрининговом исследовании поражений панкреатодуоденальной зоны благодаря доступности и безопасности методики исследования. Топографически ПЖ является органом труднодоступным для ультразвуковой визуализации вследствие ряда причин: забрюшинного расположения, рассеивания ультразвуковых волн при липоматозной трансформации железы у пациентов с избыточной массой тела, за счет множественных артефактов от желудка и поперечно-ободочной кишки [32,83]. При использовании В - режима возможно оценить локализацию, размер и экзогенность образований ПЖ с точностью и специфичностью, не превышающей 75% и чувствительностью, приближающейся к 50 – 70% [115,144]. Исследование, дополненное режимом цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергией отраженного доплеровского сигнала (ЭОДС) позволяет «выстроить» дифференциальный ряд, однако для оценки качественных характеристик выявленных опухолей ПЖ данный метод является недостаточным [62].

Уже более шестнадцати лет в Европе активно применяют эхоконтрастный препарат гексафторид серы для исследования различных органов («SonoVue», Бракко, Италия) [78,141]. «Соновью» выпускается в виде 25 мг стерильного лиофилизированного порошка в перегородочно-герметичном флаконе. Газовой фазой во флаконе является безвредный перфторуглеродный газ, гексафторид серы. Лيوфилизированный порошок изготовлен из комбинации фармацевтически качественного полиэтиленгликоля 4000, фосфолипидов и пальмитиновой кислоты. Химически синтезированные фосфолипиды были выделены из-за их высокой химической чистоты и низкого пирогенного потенциала. В препарате гексафторида серы фосфолипидный компонент представляет собой смесь

дистеароил-фосфатидилхолина и дипальмитоил фосфатидилглицерол натрия. Дисперсию микропузырьков получают перед использованием путем введения 5 мл натрия хлорида, разведенного в 0,9% физиологическом растворе для инъекций [127]. Данная смесь является стабильной во флаконе в течение нескольких часов (менее 6 ч) [78].

Гексафторид серы является уникальным контрастным препаратом, который выводится легкими с выдыхаемым воздухом [104]. Эллиминация контрастного вещества (КВ) является очень актуальным вопросом, касающимся аспектов контрастирования в лучевой диагностике, так как большинство препаратов выводятся почками. Контрастные препараты могут оказывать нефротоксический эффект и иметь противопоказания к применению у лиц, страдающих заболеваниями почек. Petelska A. и соавт. (2012) и M. Larsson и соавт. (2014) провели исследования, где было доказано отсутствие влияния гексафторида серы на красные кровяные клетки крови и на физиологические параметры (частота сердечных сокращений, артериальное давление), что свидетельствует о безопасности применения данного препарата [93,109]. В 1999 г. M. Karp и соавт. изучили влияние КВ второго поколения на функцию головного мозга и пришли к выводу, что данный препарат хорошо переносится пациентами и не влияет на внутримозговое кровообращение [82]. Гексафторид серы является безопасным лекарственным средством с очень редкими побочными эффектами [25,66,77]. F. Piscaglia и L. Volondi в 2006 г. в ретроспективном анализе европейского опыта использования контрастного препарата второго поколения более чем у 23 000 пациентов сообщили лишь о двух серьезных осложнениях; при этом не было зафиксировано ни одного смертельного случая [101]. Кроме того, использование УЗИ с КУ не связано с ионизирующим излучением, что является важным фактором в эпоху расширения осведомленности пациентов о рисках, связанных с КУ при компьютерной томографии (КТ) [18,27,145].

Указанные свойства гексафторида серы определяют приоритеты безопасности выполнения УЗИ с КУ при сравнении с контрастными КТ/магнитно

резонансно-томографическими (МРТ) исследованиями и могут безопасно применяться даже у пациентов со сниженной функцией почек. Помимо этого к преимуществам его использования относятся: использование низкого механического индекса (МИ) при УЗИ с КУ в режиме реального времени, что позволяет проводить постоянную и точную оценку кровоснабжения опухоли в течение различных фаз контрастирования с большим временным разрешением (в отличие от контрастных КТ/МРТ - исследований, когда исследование проводят в сжатые (секунды) временные интервалы); отсутствие лучевой нагрузки (по сравнению с КТ) и ограничений для пациентов с наличием водителей ритма сердца и имплантированными металлоконструкциями (при МРТ); использование ультразвукового КУ у пациентов с непереносимостью йодсодержащих препаратов; уникальные свойства микропузырьков гексафторида серы, циркулирующих в кровеносном русле, имеют преимущества для характеристики злокачественных опухолей с повышенной сосудистой проницаемостью и большим интерстициальным пространством [58,104,125,131,137]. УЗИ с КУ демонстрирует вымывание КВ четко и последовательно, в то время как при контрастных КТ/МРТ-исследованиях происходит длительное КУ вследствие перехода КВ в интерстициальные пространства опухоли и окружающие ткани, и аккумуляции его в соединительной ткани опухоли; для выполнения одного УЗИ с КУ разрешено многократное введение КВ.

Однако УЗИ с КУ, как и стандартное УЗИ, имеет и некоторые ограничения: затрудненная визуализация у пациентов с повышенным индексом массы тела, с выраженным метеоризмом или глубоко расположенными зонами поражения; большая аппарато - и операторозависимость [104,145]. Качество УЗИ с КУ зависит от опыта исследующего врача и наличия специального программного обеспечения на ультразвуковом приборе, которое подавляет фоновый сигнал от тканей, оставляя только сигнал от микропузырьков; при УЗИ с КУ артериальная фаза составляет около 30 секунд, что ограничивает возможность одномоментной

оценки большой площади органа (например, всей печени) и требует повторного введения КВ.

В мае 2004 г. продажа гексафторида серы за рубежом была временно приостановлена, в связи с тремя случаями смертельного исхода при использовании препарата в эхокардиографии у больных с исходными тяжелыми заболеваниями сердца [82]. В июле 2004 г. Комитет по лекарственным препаратам для использования у людей (the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) рекомендовал восстановить применение препарата, но указать противопоказания, представленные ниже: [127]

- гиперчувствительность к гексафториду серы или к любому из компонентов контрастного вещества второго поколения;
- применение у пациентов, имеющих врожденные пороки сердца с правыми шунтами, с тяжелой легочной гипертензией (давление в легочной артерии > 90 мм рт.ст.), у больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых;
- гексафторид серы не рекомендуется использовать в сочетании с добутамином у пациентов с нестабильными сердечно - сосудистыми состояниями, где добутамин противопоказан.

С особой осторожностью следует применять у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом или с клинически нестабильной ишемической болезнью сердца, в том числе: при развивающемся или продолжительном инфаркте миокарда, типичной стенокардии покоя в течение последних 7 дней, значительном ухудшении сердечной деятельности в последние 7 дней у пациентов, перенесших операции на сердце или других факторах, предполагающих клиническую нестабильность (недавнее ухудшение ЭКГ, лабораторные и клинические результаты), острая сердечная недостаточность, III и IV классы хронической сердечной недостаточности и тяжелые нарушения ритма. Гексафторид серы у таких пациентов должен быть использован только после тщательного изучения “риска/пользы”, при проведении контрастирования следует внимательно следить за жизненными показателями во время и после введения



препарата. В случае анафилактической реакции рекомендуется применить бета-блокаторы (с осторожностью у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких).

Существенным моментом в визуализации исследуемого субстрата при использовании эхоконтрастных препаратов является время контрастирования, и если ранее это время составляло не более 2 мин, что не всегда достаточно для выявления изменений исследуемого субстрата, то у гексафторида серы было получено более длительное время контрастирования, которое составляет не менее 6 мин [7,48,66].

Основными направлениями использования эхоконтрастных препаратов в настоящее время являются ангиология, кардиология, гепатология, уронефрология, акушерство и ортопедия. Преимущество использования эхоконтрастных препаратов в ангиологии заключается в увеличении диагностической точности установления псевдо- и истинных окклюзирующих поражений путем повышения качества визуализации области стеноза, выраженности локальных спектральных нарушений [5,6,48]. В кардиологии эхоконтрастные препараты применяют для контрастирования камер сердца при подозрении на септальные дефекты, для исследования перфузии миокарда [6,30,48].

В гепатологии эхоконтрастные препараты используют при диффузных поражениях печени, обусловленных метаболическими нарушениями в клетках паренхимы. Однако эхоконтрастные препараты не позволяют верифицировать тип патологического процесса. Более перспективным считается использование эхоконтрастных препаратов для дифференциальной диагностики очаговых поражений печени и ПЖ [71,110].

Основное направление использования эхоконтрастных препаратов в урологии касается дифференциальной диагностики очаговых образований почек. При этом, так же, как и в гепатологии, особый интерес вызывают изоэхогенные солидные образования небольших размеров [6,21,39].

Большое практическое значение имеет использование эхоконтрастных препаратов в акушерстве (исследование маточно-плацентарного кровотока) и гинекологии (эхогистеросальпингоскопия, дифференциальная диагностика объемных образований яичников) [6,21,39].

В артрологии эхоконтрастные препараты применяют для оценки васкуляризации пролиферации синовия, субхондрального отдела кости и других мелких структур [6,21,39].

## **1.2. История развития контрастного усиления в ультразвуковой диагностике**

Первые попытки использования КУ при проведении УЗИ начались еще в 1968 году, когда кардиолог Claude Jouner заметил необычное усиление сигнала при исследовании аорты в М-режиме в ходе ангиографических процедур непосредственно в момент введения рентгеновского контрастного вещества (цит. по [78, 29]). Дальнейшие разработки в конечном итоге привели к выпуску Albunex – препарата, получаемого в результате интенсивной обработки ультразвуком раствора альбумина [78].

Первым официально зарегистрированным в Европе коммерчески доступным контрастным веществом для УЗИ в 1982 г. стал препарат первого поколения «Echovist» (Schering, Berlin, Germany) [78]. Длительность циркуляции Echovist в крови была невысока, так как КВ было недостаточно стабильно для прохождения через малый круг кровообращения. Таким образом, данное КВ применяли только в эхокардиографии для визуализации интракардиальных шунтов [59,60,78, 117,140]. В других областях (опухолевые поражения [61,122], ангиология [92,122], глаза и орбиты [103]) использование данного контрастного препарата не представляло диагностической значимости [78]. Следует, однако, отметить, что Echovist и в настоящее время используют для ультразвуковой контрастной сальпингографии [17,78,89,138]. Следующим в 1996 году разработали препарат второго поколения «Levovist» (Schering, Berlin, Germany),

который первым одобрили в Европе и Канаде для использования в радиологии [123,78]. Препарат применяли при исследовании органов гепатопанкреатобилиарной и портальной систем [4,8,20,68,76,90,129], почек [16,33,86], молочной [73,74,84] и щитовидной [84] желез, предстательной железы [91] и яичников [130], имеются единичные публикации о применении данного препарата при опухолях глаза и орбиты [37]. Далее в 1996 г. синтезировали контрастный препарат «EchoGen» (perflenapent emulsion, Sonus Pharmaceuticals, Bothell, Wash.) [38,78]. Опубликованы единичные исследования по применению эхоконтрастного препарата EchoGen для дифференциальной диагностики заболеваний печени [65,99], молочной [11] и предстательной [113] желез, в неврологии [136]. В Европе EchoGen признали эффективным для контрастирования сердца; для контрастирования других органов в клинической практике применение данного препарата не представило диагностической значимости [78,112]. Затем в Калифорнии в 1998 г. разработали контрастное средство «Optison» (Molecular Bio systems, San Diego, Calif.; and Mallinckrodt, St. Louis, Mo.), очень похожее на препарат Albunex, за исключением того, что воздух заменили на перфторуглеродный газ [78]. Optison применяли при дифференциальной диагностике образований печени [79,80,146] и ПЖ [19], молочных желез [64,80]. Применение препарата Optison одобрили в Европе, Канаде, США для контрастирования сердца в случае сомнительных результатов эхокардиографии, чтобы обеспечить КУ камер сердца и улучшить очертание границ эндокарда левого желудочка [29,114].

И, наконец, в 2001 г. в Италии был запатентован препарат второго поколения гексафторид серы (SonoVue, Bracco, Milan, Italy) [78]. Первое применение гексафторида серы было проведено экспериментально в 1998 г. (Bracco Research, SA, Carouge-Geneva, Switzerland) [28]. Затем данное контрастное средство в 1999 г. неоднократно использовали для экспериментальных исследований в разных целях: оценивали безопасность использования данного препарата для мозгового кровообращения [82], изучали перфузию миокарда у

пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [98], показательность транскраниального КУ при УЗИ сосудов головного мозга [24]. В 2000 г. в Германии гексафторид серы был впервые экспериментально использован для диагностики очаговых образований молочной железы [100,118,8\*].

Эхоконтрастный препарат гексафторид серы вводится только внутривенно. Микропузырьки гексафторида серы соединяются с эритроцитами крови, это способствует свободной циркуляции в организме, проникновению в капиллярное русло, а также отсутствию циркуляции микропузырьков по внеклеточным пространствам, что очень важно для исследования перфузии внутренних органов [109]. Микропузырьки имеют гибкий корпус, позволяющий им быстро сокращаться и расширяться в ответ на изменения давления звуковой волны, взаимодействующей с ними. В результате они становятся в несколько тысяч раз больше, что приводит к контрастированию органов в серой шкале и в поток-опосредованном доплеровском сигнале [23]. В зависимости от энергии звука, выражающейся также в качестве акустической мощности, или МИ, изменяется поведение микропузырьков. При очень низком МИ они колеблются симметрично и движутся в крови линейно, в результате чего появляется простое повышение эхогенности крови. При высоком МИ происходит несимметричное колебание микропузырьков, что приводит к их быстрому разрушению [31]. В настоящее время гексафторид серы благодаря стабилизированной фосфолипидной мембране используется с применением низкого МИ, что позволяет проводить УЗТ с КУ в режиме реального времени в течение нескольких минут [26].

### **1.3. Характеристики очаговых образований поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением**

Европейская федерация ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) опубликовала первые рекомендации в отношении использования ультразвукового контрастного исследования печени в 2004 г. [10], которые были пересмотрены в 2008 г. [35] и в 2012 г. [36]. В 2011 г. EFSUMB были,

впоследствии, опубликованы рекомендации по использованию ультразвукового контрастного исследования других органов, применительно к гастроэнтерологии, нефрологии и урологии, женской мочеполовой системе, легким и плевре, церебральных и экстрацеребральных сосудов, артрологии, травмам брюшной полости, контрастному эндоскопическому УЗИ [Piscaglia F. et al., 2012]. В данных рекомендациях описаны характеристики контрастирования очаговых образований ПЖ. Так, протоковая аденокарцинома, как наиболее часто встречающийся гистологический тип рака ПЖ, гипоконтрастна во все фазы КУ из-за низкой плотности сосудов в опухоли [51,52,46,85,101,119,120,124]. Нейроэндокринные опухоли и серозные кистозные неоплазии чаще гиперконтрастные в артериальную фазу из-за их обильного артериального кровоснабжения [51,52,54,102]. При больших размерах опухолей гетерогенное контрастирование с наличием бесконтрастных участков некроза сопоставляется с выявлением метастазов в печени [105]. Что касается кистозных опухолей, то КУ позволяет проводить дифференциальную диагностику между псевдокистой и серозными неоплазиями (муцинозная цистаденома, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО), оценивая контрастирование перегородок в структуре опухоли и пристеночных узелков [22,45]. В связи с такими особенностями строения, псевдокисты состоят из аваскулярного компонента (детрита), за исключением поперечных (крупных) сосудов, которые часто встречаются на ранних стадиях болезни. Псевдокисты бесконтрастны во все фазы КУ, даже если они гетерогенны при УЗИ в В-режиме. ВПМО бывает двух типов: с поражением главного панкреатического протока и с поражением боковых ветвей главного панкреатического протока. УЗИ с КУ позволяет дифференцировать перфузируемые области (узлы) от неперфузируемых (тромбы). Серозные цистаденомы являются доброкачественными кистозными образованиями, мелкодольчатого строения с тонкими перегородками и с центральным расположением артерий [49]. В отношении острых панкреатитов, КУ позволяет

выявлять бесконтрастные участки некроза с началом ранней артериальной фазы [116].

В 2016 году китайскими учеными был проведен мета-анализ, посвященный дифференциальной диагностике опухолей ПЖ при УЗИ с КУ, в котором была получена высокая чувствительность, специфичность и диагностическое соотношение шансов (DOR) данного метода в выявлении протоковой аденокарциномы: 90%, 88% и 56%, соответственно; а также в дифференциальной диагностике опухолевого и неопухолевого поражения ПЖ: 95%, 83% и 73%, соответственно [149]. Согласно их данным, метод УЗИ с КУ является предпочтительным в дифференциальной диагностике солидных образований ПЖ, который обеспечивает быструю оценку состояния ПЖ для дальнейшей тактики ведения пациентов. Однако панкреатическое мультицентровое ультразвуковое исследование (PAMUS), обследовав детально 1439 образований ПЖ с помощью КУ выявило, что точность в диагностике аденокарциномы ПЖ хоть и высока (87,8%), но паттерн КУ данного гистологического типа опухоли вариабелен, и может быть гипоконтрастным, гиперконтрастным и изоконтрастным [41]. В связи с этим необходима более точная оценка степени КУ, которую можно получить при использовании специальных компьютерных программ.

#### **1.4. Количественный анализ перфузии (TIC – анализ) опухолей поджелудочной железы**

УЗИ с КУ позволяет получить достаточно значимую информацию о характере очагового образования и степени распространенности патологического процесса [2,44,45,55]. Однако использование только визуальных характеристик паттернов контрастирования образований не всегда позволяет проводить достоверную дифференциальную диагностику. Производители современных ультразвуковых аппаратов экспертного класса разработали программу количественного анализа, в которой получают числовые значения показателей кривой «время – интенсивность», в связи с чем появилась возможность

определять относительные изменения показателей кровотока и объема крови в нормальной и патологически измененной паренхиме органов. Поскольку предполагается, что интенсивность сигнала при динамическом УЗИ с КУ пропорциональна сумме микропузырьков, циркулирующих строго интравазально, параметры ТПС-анализа связаны с васкуляризацией анализируемой области [50,67]. Динамическое УЗИ с КУ дает возможность лучше понимать патофизиологию ангиогенеза при доброкачественной и злокачественной неоплазии, что расширяет перспективы метода в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных образований, определении границ и степени ишемии тканей, динамическом исследовании при антиангиогенном лечении опухолей органов брюшной полости.

Количественный анализ перфузии (ТПС – анализ) в основном используют при исследованиях печени [70,126,143,148] и почек [53,63,87]. Согласно данным литературы, количественный анализ перфузии опухолей печени и почек после антиангиогенного лечения, для оценки перфузии паренхимы почки после проведения оперативных вмешательств (с целью выявления ишемизированных участков), оценки перфузии трансплантированных почек, и реже, для проведения дифференциальной диагностики опухолей печени и почек.

Следует отметить, что доля работ, посвященных применению анализа кривых «время – интенсивность» в панкреатологии, невелика [55,69,139,142,147]. По данным исследования коллег из Германии [85], в которое было включено 60 пациентов с очаговой патологией ПЖ (протоковая аденокарцинома, псевдотуморозная форма хронического панкреатита (ХП), определенные параметры кривой «время –интенсивность» сигнала от КВ: время поступления КВ («arrival time») и время до пика интенсивности («time to peak»), могут способствовать дифференцировке между протоковой аденокарциномой и псевдотуморозной формой ХП. Другие параметры (максимальная интенсивность «max intensity» и площадь под кривой «area under the curve») не имели существенной значимости в дифференциальной диагностике. В 2012 году в

Европе было опубликовано национальное руководство по применению динамического УЗИ с КУ для количественной оценки опухолевой перфузии [50]. В данной работе была описана методика выполнения динамического УЗИ с КУ и разъяснены значения параметров кривой «время – интенсивность». Однако, авторы руководства ссылались лишь на работы, проводимые N. Lassau с соавт., исследовавшей пациентов с гепатоцеллюлярным раком печени, метастазом почечно-клеточного рака или колоректального рака, подвергшимся антиангиогенному лечению [94].

Кроме того, согласно данным ряда исследований, данной методике имеются некоторые недостатки: на количественные параметры перфузии УЗИ с КУ могут повлиять такие эффекты, как акустическое затухание, область различий, настройки системы УЗИ и сердечный выброс [34]. T. Lefort с соавт. решили эту проблему, рекомендовав стандартизацию этих количественных показателей [97]. Несмотря на это, по-прежнему остается проблемой коррекция дыхательных движений пациента во время исследования для проведения адекватного количественного анализа перфузии исследуемой области. R. Goetti с соавт. сравнили показатели технического уровня количественного анализа перфузии при УЗИ с КУ и КТ с КУ, и показали, что у последнего технический уровень был ниже (составлял 70%), в то время, как для КТ с КУ показатель достигал 100% [70]. Наконец, ТИС – анализ ограничен в применении для оценки перфузии глубоко расположенных образований при наличии выраженной жировой дистрофии печени или липоматоза ПЖ, а также при плохой визуализации области интереса из-за выраженного пневматоза кишечника, так как большая часть ультразвукового луча рассеивается или отражается до достижения целевой области исследования [34].

Проведя анализ данных мировой литературы, можно сделать вывод о том, что анализ кривой «время – интенсивность» при УЗИ с КУ является перспективным методом, который уже стал востребованным в Европе для оценки антиангиогенного лечения опухолей, но не изучен в дифференциальной



диагностике опухолей ПЖ, благодаря чему создаются предпосылки для более детального изучения возможностей данного вида исследования.

### **1.5. Интраоперационное ультразвуковое исследование поджелудочной железы с контрастным усилением**

Применение гексафторида серы активно используется в клинической практике за рубежом, однако интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) с КУ описано в единичных зарубежных работах. В основном интраоперационное применение ультразвукового КУ используют при исследовании печени для поиска вторичных изменений [134], а также выявления новых узлов гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени [135]. В 2011 году Antonio Spinelli и его коллеги оценили роль данного вида исследования в хирургии ПЖ и пришли к заключению, что ИОУЗИ с КУ является допустимым методом для интраоперационного исследования ПЖ до ее резекции, однако нет четких данных о ценности внедрения данной методики в клиническую практику [128]. В отечественной литературе отсутствуют публикации на данную тему, в связи с чем актуальность ее очевидна.

Доля работ, посвященных интраоперационному ультразвуковому контрастному усилению поджелудочной железы, крайне мала, что создает предпосылки для более подробного изучения данного метода, оценки его возможностей и усовершенствования ультразвуковой диагностики опухолей поджелудочной железы на этапах хирургического лечения.

Обобщив данные проделанного литературного обзора, можно выделить направления, в которых использование гексафторида серы при поражении ПЖ является наиболее перспективным [41,50,107,116,149]:

- дифференциальная диагностика протоковой аденокарциномы и псевдотуморозной формы ХП;
- дифференциальная диагностика псевдокист и кистозных опухолей (оценка перфузии перегородок и васкуляризируемых узелков);

- дифференцировка васкуляризированных (солидных) и аваскулярных (жидкость/некроз) компонентов образования;
- определение размеров и границ поражения, включая отношение к близлежащим сосудам, что очень важно при выборе тактики хирургического лечения;
- диагностика опухолей, не выявленных при КТ с КУ (оценка васкуляризации солидных опухолей ПЖ);
- интраоперационное применение КУ для топической диагностики изоэхогенных опухолей малых размеров (менее 2 см) при открытых оперативных вмешательствах, а также при лапароскопических и робот - ассистированных операциях;
- анализ кривых «время – интенсивность» при количественной оценке перфузии опухолей ПЖ.

Ввиду наличия дискуссионных вопросов, касающихся аспектов ультразвукового исследования поджелудочной железы с контрастным усилением, а также отсутствия стандартизации метода, было целесообразным проведение данной работы.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование**

В настоящее проспективное исследование включено 64 пациента, которые находились на стационарном лечении в отделе абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации по поводу объемных образований поджелудочной железы в период с 16.02.2015 по 13.11.2017 гг. Мужчин было 26 (40%), женщин – 38 (60%) человек. Средний возраст пациентов составил  $53 \pm 10,8$  лет (от 23 до 77 лет). Окончательный диагноз формировался на основании клинико-инструментальных данных и результатов гистологического исследования.

Оперативные вмешательства в различных объемах были проведены у 62 (97%) пациентов с образованиями поджелудочной железы. Выполнялись резекционные и органосберегающие операции, в основном это панкреатодуоденальные резекции, дистальные резекции ПЖ, резекции головки ПЖ, энуклеации опухолей, криодеструкции опухолей с радиочастотной аблацией, робот-ассистированные и лапароскопические операции. В 2 (3%) случаях было принято решение об отмене оперативного вмешательства вследствие того, что опухоль была расценена как неоперабельная, и в связи с тяжелым сопутствующим соматическим статусом пациентов.

Всем пациентам на дооперационном этапе выполняли ультразвуковое исследование с контрастным усилением ( $n=64$ , 100%), среди них в 21-м (30%) наблюдении дополнительно проводили интраоперационное ультразвуковое исследование с контрастным усилением. Было проведено 85 ультразвуковых исследований с контрастным усилением (64 трансабдоминальных УЗИ с КУ и 21 ИОУЗИ с КУ) и выявлено 65 образований поджелудочной железы (у одного пациента определялось 2 различных по гистологической природе образования).

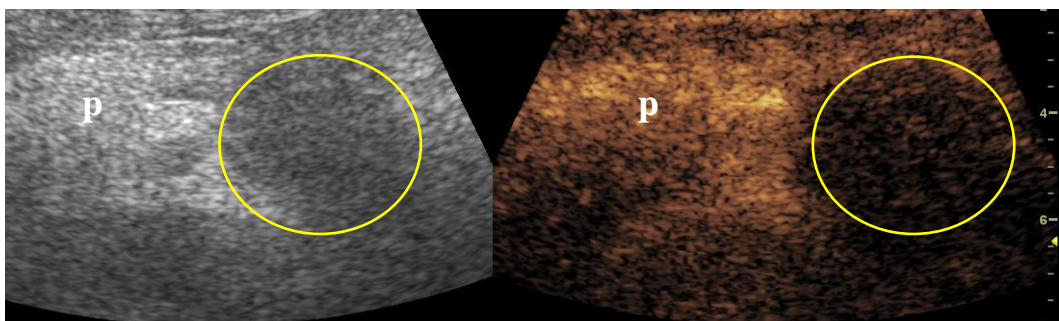
Для решения поставленных в работе задач, все образования были разделены на 2 группы: к первой группе нами были отнесены солидные образования,

ко второй – кистозные.

Среди солидных образований наиболее часто встречались протоковые аденокарциномы и функционирующие и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли различной степени злокачественности.

Согласно данным, полученным при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением, все образования **1 группы** были дополнительно разделены на подгруппы.

В подгруппу 1.1 вошли гипоконтрастные образования, которые накапливали контрастное вещество менее интенсивно, чем интактная паренхима поджелудочной железы (рис.2.1).

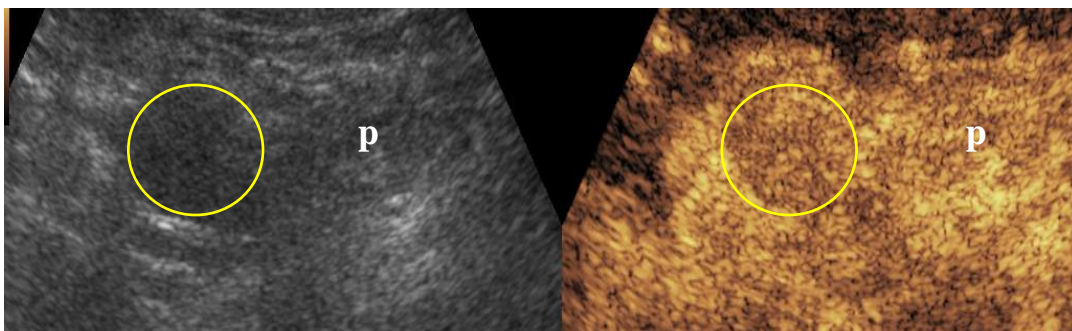


**Рисунок 2.1. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением. Перфузионное изображение гипоконтрастного образования ПЖ (обведено кружком) (р – интактная паренхима ПЖ)**

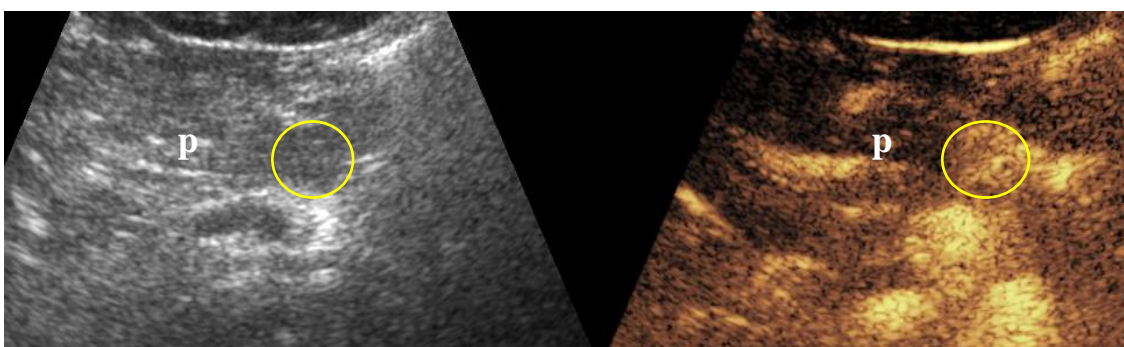
К подгруппе 1.2 были отнесены изоконтрастные образования, накапливающие контрастное вещество идентично интактной паренхиме железы (рис. 2.2).

Подгруппа 1.3 включала гиперконтрастные образования, накапливающие контрастное вещество интенсивнее, чем интактная паренхима железы (рис. 2.3).

В группу вошло 55 пациентов, средний возраст которых составил  $52 \pm 4$  года, мужчин было 24, женщин – 31.



**Рисунок 2.2.** Ультразвуковое исследование с контрастным усилением. Перфузионное изображение изоконтрастного образования ПЖ (обведено кружком) (р – интактная паренхима ПЖ)



**Рисунок 2.3.** Ультразвуковое исследование с контрастным усилением. Перфузионное изображение гиперконтрастного образования ПЖ (обведено кружком) (р – интактная паренхима ПЖ)

Во 2 группе определяли ультразвуковую семиотику кистозных опухолей при контрастном усилении. В группу вошло 10 пациентов, средний возраст которых составил  $60 \pm 9$  лет, мужчин было 2 (20%), женщин – 8 (80%).

Сводные данные о распределении и количестве образований по группам отражены в схеме 2.1.

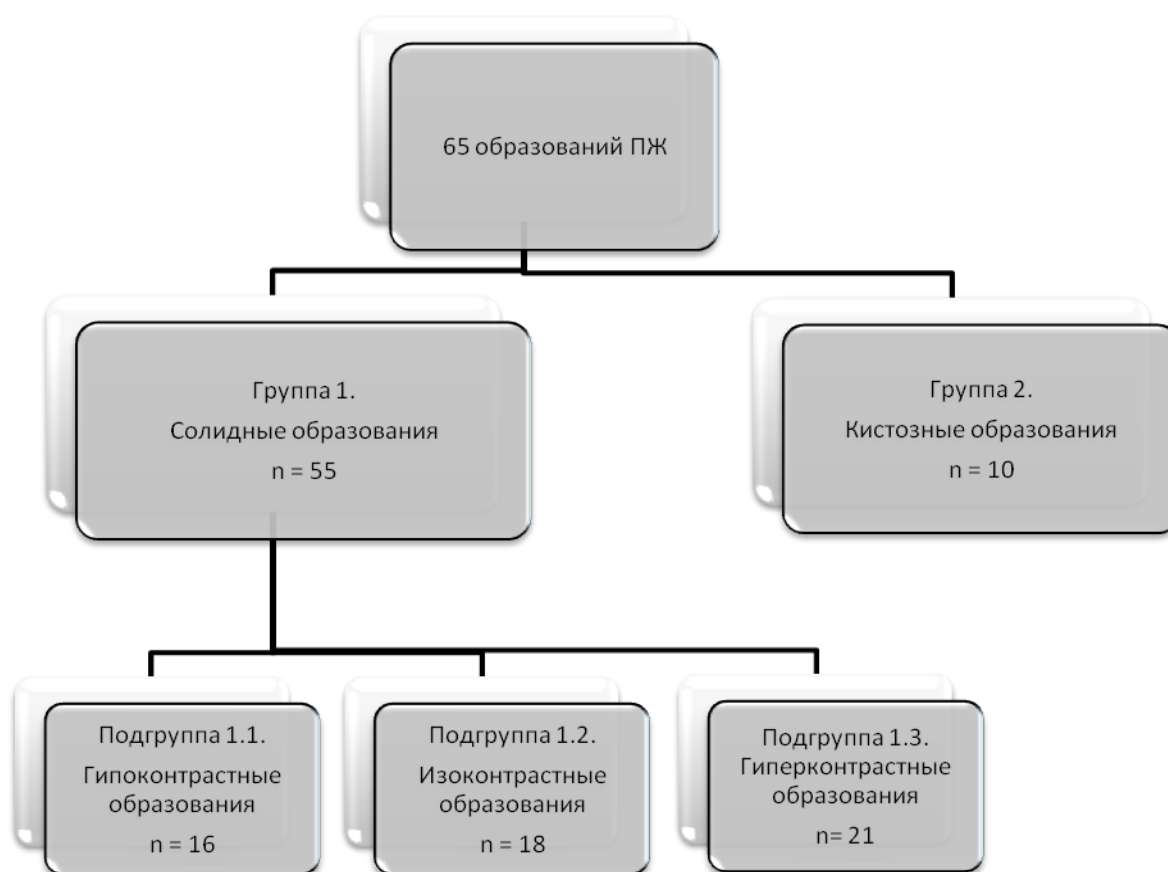
## **2.2. Общие методы исследования пациентов**

В работу были включены результаты следующих исследований:

1. Ультразвуковое исследование состояло из трех этапов:
  - 1.1. Комплексное трансабдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы;

- 1.2. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы с контрастным усилением;
- 1.3. Интраоперационное ультразвуковое исследование поджелудочной железы с контрастным усилением.
2. Эндоскопическое ультразвуковое исследование.
3. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением.
4. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением.
5. Гистологическое исследование материала.

**Схема 2.1. Распределение образований по группам исследования**



## **Комплексное трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости**

Перед проведением УЗИ брюшной полости требовалась специальная предварительная подготовка пациентов в виде исключения накануне исследования газообразующих продуктов в рационе питания, для достижения оптимальной визуализации поджелудочной железы.

Ультразвуковое исследование образований поджелудочной железы проводили при помощи ультразвуковых аппаратов экспертного класса, оснащенных различными типами датчиков (рис. 2.4).



**А**

**Б**

**В**

**Рисунок 2.4. Ультразвуковые сканеры для проведения УЗИ: А - Logic E9 (США); Б - Voluson 730 (США); В – BK Medical Pro Focus 2202 (Дания)**

Технические характеристики аппаратуры для проведения ультразвуковых исследований отражены в табл. 2.1.

Комплексное трансабдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы проводилось всем пациентам и включало в себя:

1. Исследование в В-режиме;
2. Исследование в режиме цветового доплеровского картирования и энергетического доплеровского картирования.

3. Импульсно-волновое доплеровское сканирование со спектральным анализом кровотока интра- и перинодулярных сосудов солидных опухолей, сосудов капсулы и перегородок кистозных опухолей.

4. Алгоритм комплексного трансабдоминального ультразвукового исследования образований поджелудочной железы 1 и 2 группы наблюдений отражен на схемах 2.2 и 2.3.

**Таблица 2.1. Технические характеристики ультразвуковых сканеров для проведения УЗИ**

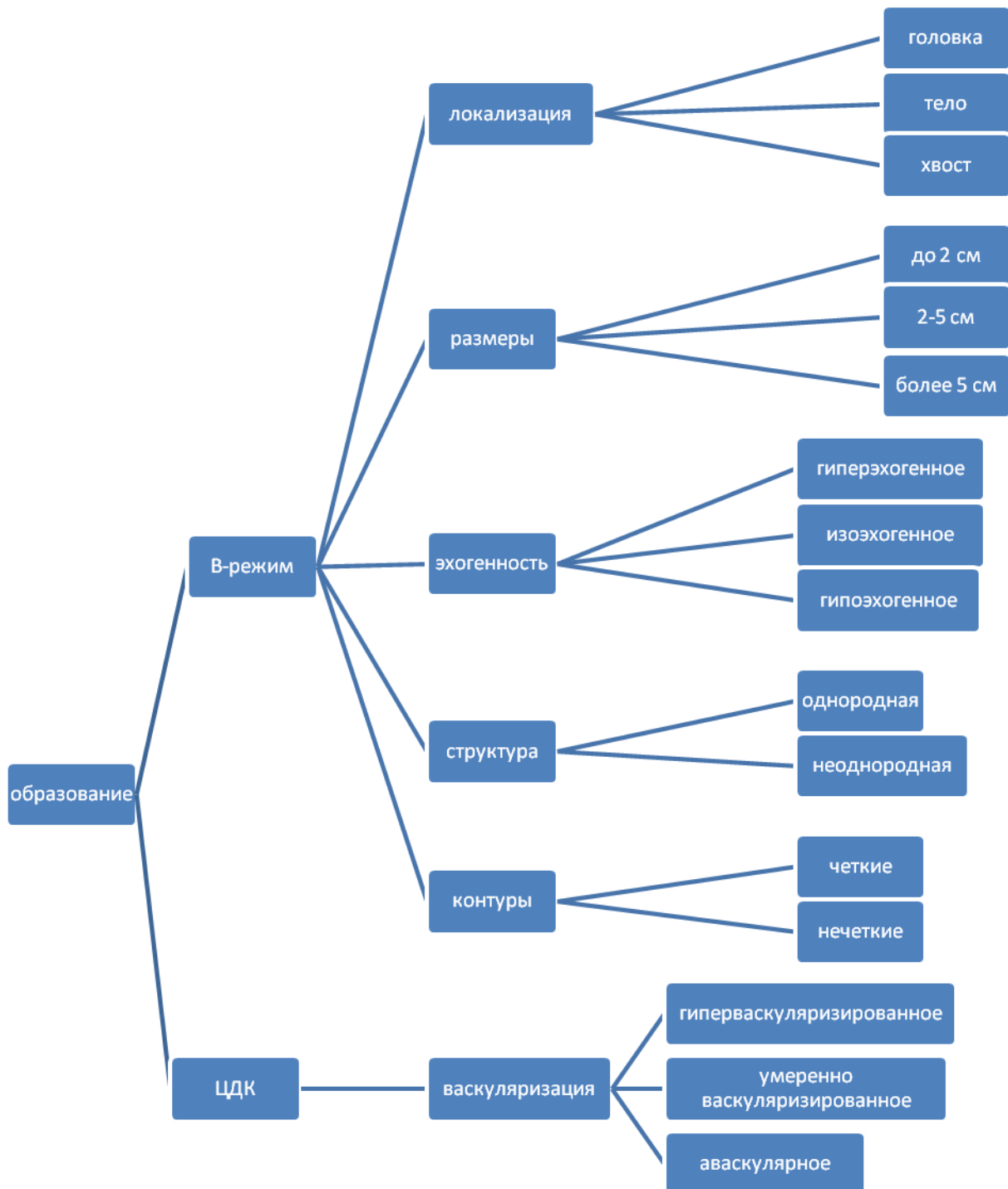
Ультразвуковые сканеры	Тип датчика	Частота датчика (МГц)	Тип исследования
Voluson 730 (США)	Конвексный	3,0 – 5,5	Комплексное трансабдоминальное УЗИ брюшной полости
Logic E9 (США)	Конвексный	2,8 – 5,0	Комплексное трансабдоминальное УЗИ брюшной полости, УЗИ с контрастным усилением
Pro Focus 2202 (Дания)	Интраоперационный	4,0 – 10,0	Интраоперационное УЗИ с контрастным усилением
	Лапароскопический	4,3 – 10,0	Лапароскопическое УЗИ с контрастным усилением

При оценке васкуляризации опухолей **1 группы** придерживались следующей градации:

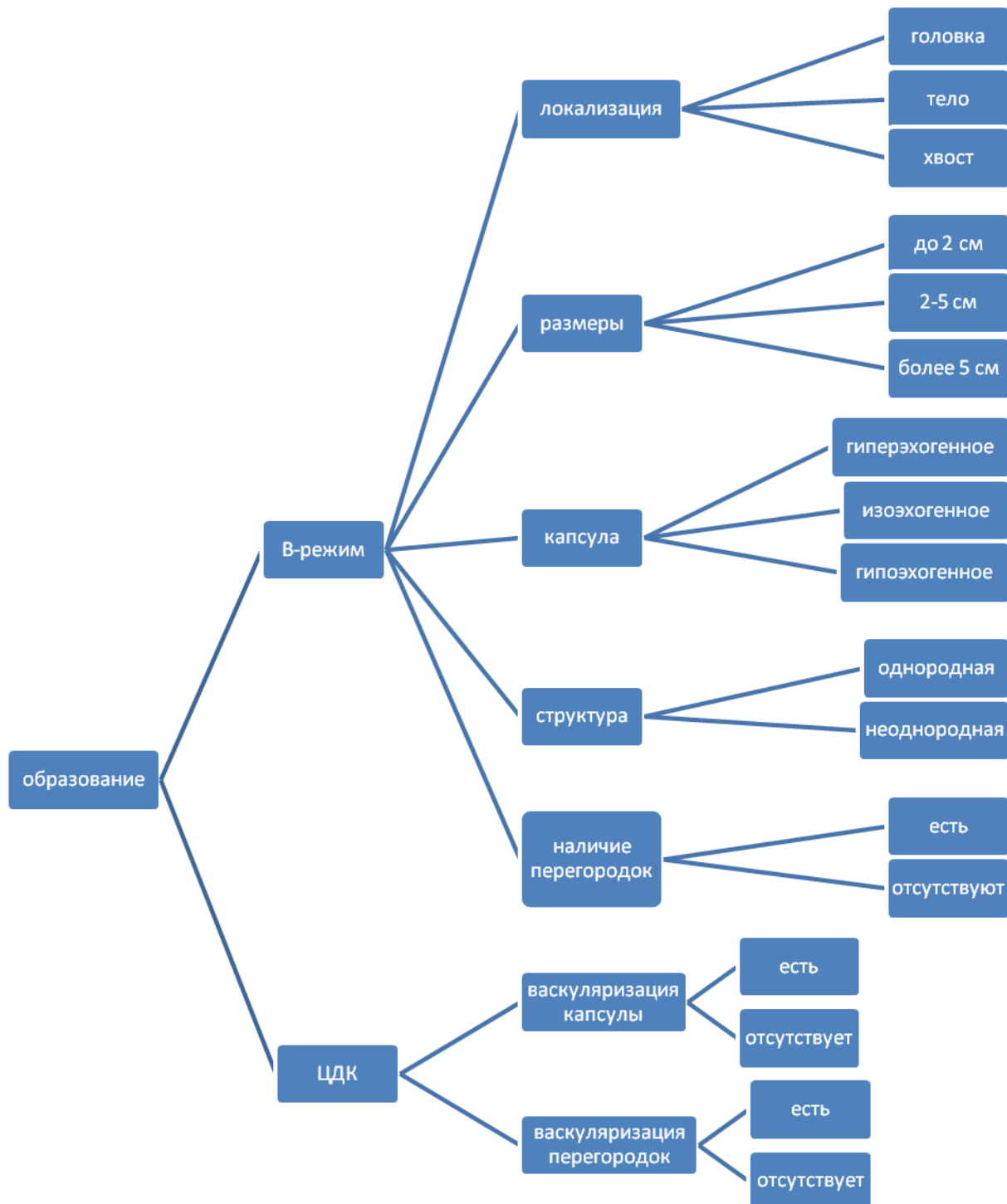
- аваскулярная – отсутствуют сосудистые структуры образования;
- умеренно васкуляризированная – присутствуют единичные сосудистые структуры (до 2 сосудистых структур на 1 см<sup>2</sup> опухоли);
- гипervasкуляризированная – присутствует более 3 сосудистых структур на 1 см<sup>2</sup> опухоли.



**Схема 2.2. Алгоритм комплексного ультразвукового исследования  
солидных образований 1 группы**



**Схема 2.3. Алгоритм комплексного трансабдоминального ультразвукового исследования кистозных образований 2 группы**



При оценке васкуляризации опухолей **2 группы** внимание уделялось определению сосудистых структур в капсуле и в перегородках (при их наличии) опухоли.

### **Ультразвуковое исследование поджелудочной железы с контрастным усилением**

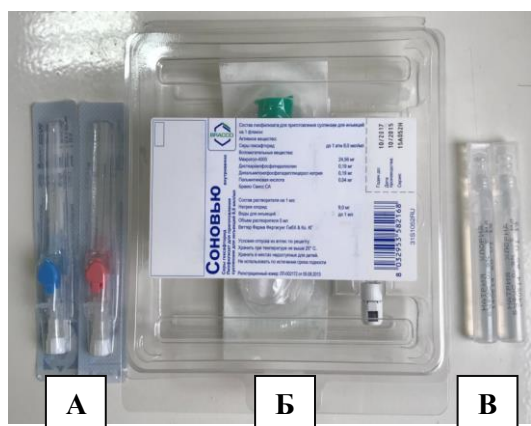
Для проведения данного исследования требовалась аналогичная предварительная подготовка, как и для комплексного трансабдоминального ультразвукового исследования брюшной полости.

Аппаратура и датчик с техническими характеристиками, необходимые для проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением описаны выше, в таблице 3.

Для проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением требовался набор предметов, включающих (рис. 2.5):

- катетер (канюля) внутривенный периферический с дополнительным портом,  $G \geq 20$ ;
- 5-10 мл раствора для инъекций натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%);
- ультразвуковой контрастный препарат гексафторид серы.

Периферический внутривенный катетер устанавливали в локтевую вену или в вену на тыле кисти. Если у пациента уже имелся внутривенный периферический или центральный катетер, то дополнительной установки канюли не требовалось.

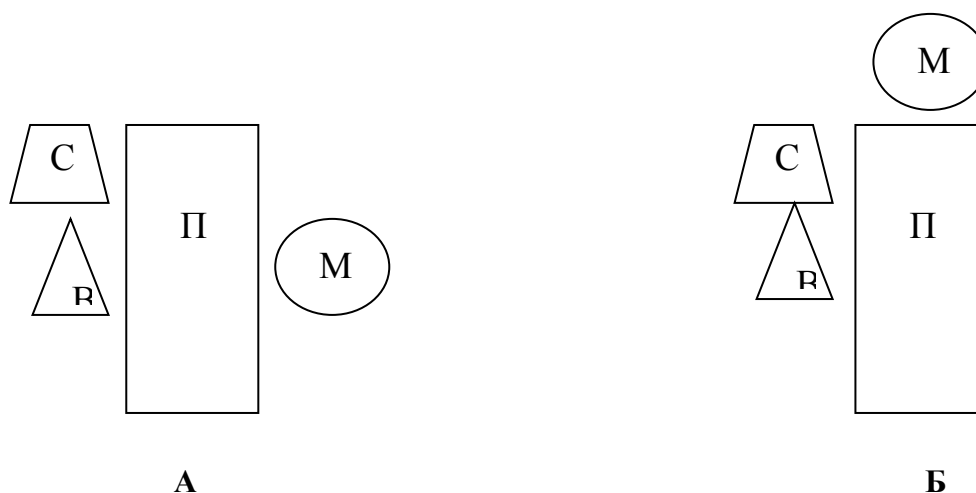


**Рисунок 2.5. Набор предметов, необходимых для ультразвукового исследования с контрастным усилением:**  
А - катетер внутривенный периферический с дополнительным портом  $G \geq 20$ ;  
Б – ультразвуковой контрастный препарат;  
В – 0,9% физиологический раствор (5-10 мл)

Для проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением было необходимо участие минимум двух человек:

- врач (исследователь);
- медицинская сестра, которая вводит контрастное вещество в периферический катетер.

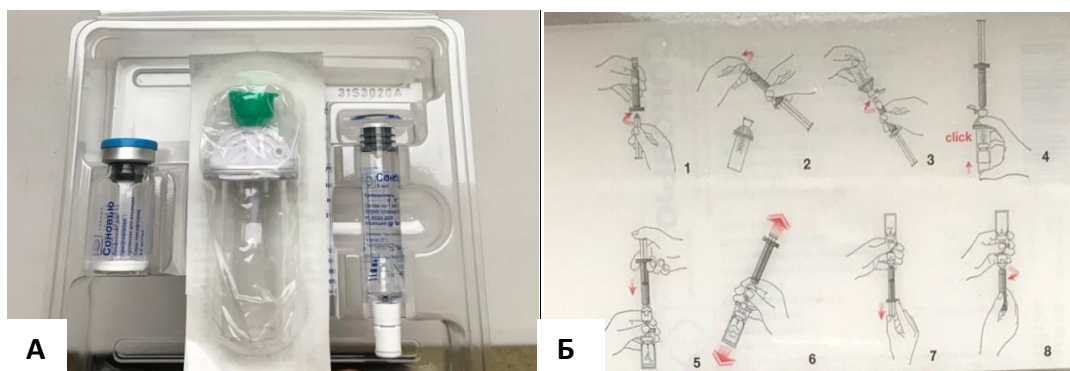
Нами предложено два варианта расположения врача и медицинской сестры, для удобного проведения исследования, схематично изображенных на рис. 2.6.



**Рисунок 2.6. Схемы расположения врача (исследователя) и медицинской сестры при проведении УЗИ с контрастным усилением:**  
А – периферический/центральный катетер на левой стороне пациента, Б – периферический/центральный катетер на правой стороне пациента (П – пациент, В – врач (исследователь), М – медицинская сестра, С - ультразвуковой сканер)

Раствор ультразвукового контрастного вещества гексафторида серы изготавливался согласно схеме, имеющейся на упаковке препарата (рис. 2.7).

Микропузырьки гексафторида серы образуются путем добавления 0,9% раствора для инъекций натрия хлорида к лиофилизированному порошку с последующим встряхиванием.



**Рисунок 2.7. Составные части (А) и схема приготовления ультразвукового контрастного препарата (Б)**

Для оценки качества перфузионного изображения при трансабдоминальном исследовании поджелудочной железы использовали контрастное вещество в двух вариантах дозировок: 2,4 и 1,2 мл. Большинство исследований (n=46) проводили с применением 2,4 мл гексафторида серы.

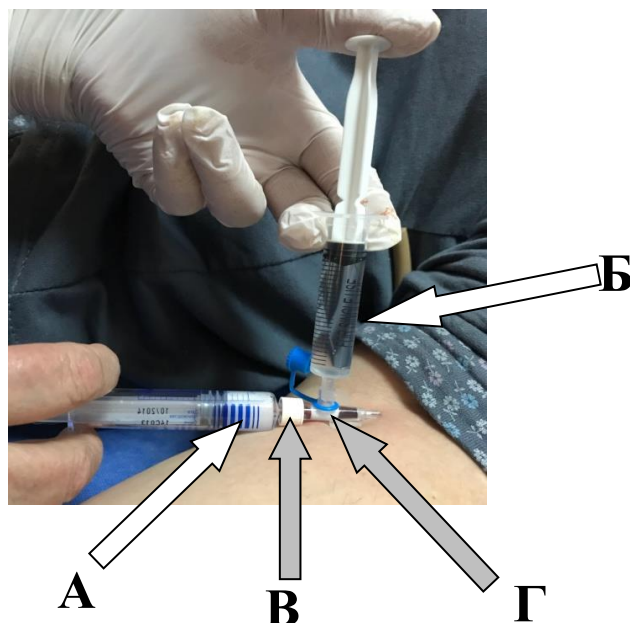
### **Методика проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением при образованиях поджелудочной железы**

Микропузырьки газа гексафторида серы способны легко разрушаться при различных факторах. Поэтому от качества введения контрастного вещества зависит качество исследования.

В ходе исследований нами выработана методика правильного введения гексафторида серы (рис. 2.8):

1. Шприц с готовым раствором контрастного вещества устанавливали в свободный конец катетера для обеспечения прямого беспрепятственного поступления микропузырьков в кровеносное русло (рис. 2.5В);
2. Шприц с 5-10 мл физиологического раствора натрия хлорида (0,9%) устанавливали в дополнительный инъекционный порт (рис. 2.5Г);
3. После визуализации области интереса в В-режиме, не смещая датчик, включалась специальная опция аппарата- «Contrast», при которой исследование

проводилось в режиме «двойного экрана» (В-режим и режим контрастного усиления);



**Рисунок 2.8.** Схема расположения контрастного вещества (А) и 0,9% физиологического раствора натрия хлорид (Б) для проведения УЗИ с контрастным усилением (В – свободный конец периферического венозного катетера, Г – дополнительный инъекционный порт)

4. Для контрастного усиления использовали механический индекс (MI), равный 0,09 – 0,1;

5. Пациенту сообщалось о том, что в ходе исследования нельзя разговаривать, делать глубоких вдохов и двигаться для избежания смещения/исчезновения из поля зрения области интереса;

6. По команде врача медсестра вводила болюсно контрастное вещество и сообщала врачу о нажатии на поршень шприца с контрастным веществом: «ввела», после чего врач сразу включал таймер контрастирования и начинал запись кинопетли. Физиологический раствор вводился сразу после введения контрастного вещества, не выдерживая паузы, так как доза контрастного вещества очень мала, и не все микропузырьки смогут достичь области интереса без дополнительного промывания, в связи с чем не удастся выполнить адекватное исследование;

7. Исследование длилось около 120 -150 сек, при необходимости в конце венозной фазы исследовали печень на выявление метастазов. Далее проводилось сохранение кинопетли и многократный ее просмотр.

## **Получение перфузионных изображений при контрастном усилении образований поджелудочной железы**

Исследование перфузии образований поджелудочной железы проводилось в следующие фазы контрастного усиления:

- артериальная фаза – начинается примерно с 10 секунды (вместе с началом контрастирования аорты, селезеночной артерии и чревного ствола) и заканчивается на 30 секунде контрастного усиления;

- венозная фаза – начинается с 31 секунды (вместе с началом контрастирования селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен) и заканчивается примерно на 120 – 150 сек.

В каждую фазу в режиме реального времени оценивалось накопление и вымывание контрастного вещества образованием.

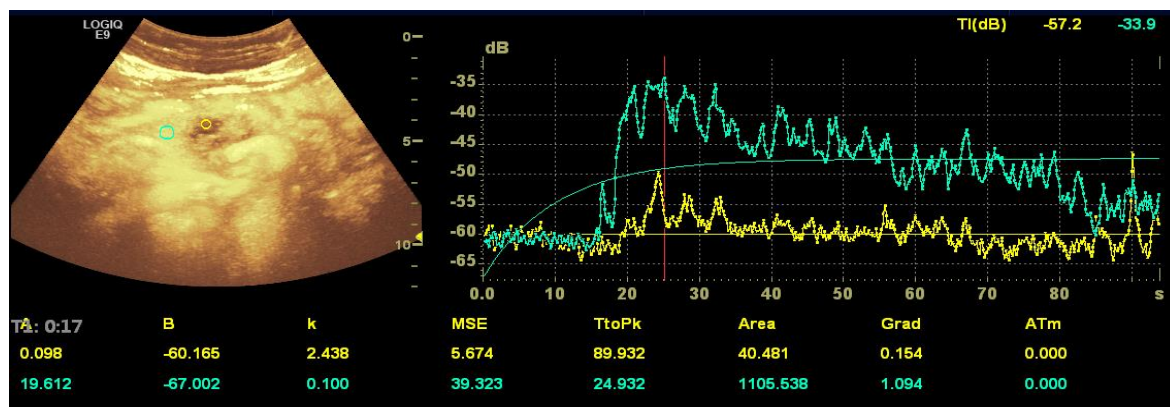
Режим максимального усиления контуров («Max Enhance») - позволяет перейти к визуализации с высоким механическим индексом, благодаря чему происходит суммирование всех сигналов от микропузырьков в образовании. Включали данный режим в позднюю венозную фазу (после 100- 120 сек) и определяли тип перфузионного изображения образования (гипоконтрастное/изоконтрастное/гиперконтрастное).

Режим «вспышки» («Flash») – позволяет разрушить микропузырьки одним нажатием кнопки в определенный промежуток времени, после чего вновь наблюдается поступление оставшихся микропузырьков в сосуды образования. Данный режим включали в позднюю венозную фазу контрастного усиления (после 100-120 сек) для определения ангиоархитектоники опухолей.

### **Количественный анализ кривых «время – интенсивность»**

Количественный анализ кривых «время – интенсивность» («TIC- анализ», «TIC-analysis») - проводили всем пациентам 1 группы (n= 55) после трансабдоминального УЗИ с контрастным усилением на аппарате Logic E9.

Во время просмотра кинопетли включался режим «TIC – analysis» и выделялись области интереса (ROI), установленные в виде кружка на образовании и на интактной паренхиме железы. После чего автоматически получали кривые «время – интенсивность». Далее выполняли подгонку кривой («Curve Fit») в двух видах: накопление («Wash In») и вымывание («Wash Out») контрастного вещества в области интереса (рис. 2.9).



**Рисунок 2.9. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением образования тела ПЖ. TIC – анализ кривых «время – интенсивность» (желтый кружок установлен на опухоли, салатовый – на интактной паренхиме ПЖ) («А» - показатель интенсивности сигнала от контрастного вещества, «В» - показатель интенсивности сигнала от ткани, «к» - константа времени, «MSE» - среднеквадратическая ошибка, «TtoPk» - время до пика интенсивности, «Area» - площадь под кривой, «Grad» - градиент, «ATm» - время от начала введения контрастного вещества до начала появления контрастирования (высчитывали вручную)**

В работе нами были исследованы следующие показатели TIC - анализа:

- Время поступления («Arrival time») – время от начала введения контрастного вещества до появления первого контрастирования в области интереса - (сек);
- Максимальная интенсивность («Imax») – показатель максимальной интенсивности сигнала от контрастного вещества в области интереса за все фазы контрастного усиления. Измеряли двумя способами:

1. Вычисляли Imax на аппарате при анализе кривой «времени-



интенсивности» (дБ);

2. Получали процентные значения  $I_{max}$  образований, сравнивая  $I_{MAX}$  образования с интактной паренхимой ПЖ, которую считали за 100%. При  $I_{MAX} < 90\%$  образование считали гипоконтрастным; при  $I_{MAX} > 110\%$  - гиперконтрастным; при значениях  $I_{MAX} > 90$  и  $< 110\%$  - образования считались изоконтрастными.

- Время до пика («Time-to-peak») – время, за которое достигалось максимальное накопление контрастного вещества в области интереса – (сек);

- Площадь под кривой («Area under the curve») – площадь под кривой «время- интенсивность» - (дБ\*сек);

- Накопление («Wash in») – время, за которое происходило накопление контрастного вещества в области интереса – (сек). Рассчитывали по формуле:  $A(1-\exp(-kt))+B$ , где  $A$  – максимальная интенсивность контрастного вещества,  $B$  – сигнал от ткани (базовая линия) при отсутствии контрастного вещества в заданный начальный момент времени (при  $t=0$ ),  $k$  – константа времени;

- Вымывание («Wash out») – время, за которое происходило вымывание контрастного вещества в области интереса - (сек). Рассчитывали по формуле:  $A\exp(-kt)+B$ , где  $A$  – интенсивность сигнала от контрастного вещества,  $B$  – интенсивность сигнала от ткани = базовая линия,  $k$  – константа времени.

### **Интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ)**

#### **поджелудочной железы с контрастным усилением**

При открытых операциях ИОУЗИ проводили при помощи  $i$ -образного интраоперационного датчика с частотой сканирования 4,0 – 10 МГц, при лапароскопических и робот-ассистированных операциях – лапароскопический датчик с частотой сканирования 4,3 – 10 МГц.

Всего было проведено 21 (25%) ИОУЗИ с контрастным усилением. Количество исследований и их распределение отражены в табл. 2.2.

**Таблица 2.2. Распределение количества ИОУЗИ с контрастным усилением у пациентов с опухолями ПЖ в зависимости от типа проводимых операций**

<b>Тип операции</b>	<b>Количество ИОУЗИ с контрастным усилением</b>
Открытые операции	n= 15 (71%)
Робот-ассистированные операции	n=6 (29%)

Датчик и провод погружали в стерильный чехол, в который предварительно вливали стерильный гель для устранения препятствия воздухом между сканирующей поверхностью датчика и поджелудочной железой.

ИОУЗИ с контрастным усилением проводили в 2 этапа:

1. Стандартное ИОУЗИ (исследование в В - режиме, режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплеровского картирования (ЭДК));

2. ИОУЗИ с контрастным усилением выполняли согласно методике, описанной при трансабдоминальном УЗИ с контрастным усилением. Для оценки качества перфузионного изображения в 17 случаях использовали 2,4 мл гексафторида серы, в 4 случаях – 1,2. Исследование длилось 120 секунд, после чего записанная кинопетля просматривалась многократно.

#### **Эндоскопическое ультразвуковое исследование поджелудочной железы**

Исследования выполнялись видеосистемами VP-4400/VP-4450, с УЗ-процессором SU-7000/SU-8000 и эхоэндоскопами с радиальным датчиком EG530UR/EG530UR2 и конвексным датчиком EG530UT/EG530UT2 (Fujinon, Япония). Частота сканирования поджелудочной железы была в пределах 5-12 МГц. Исследование проводили по методике, описанной в диссертации Солодиной Е.Н., представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук [Солодина Е.Н., 2016].

## **Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением**

МСКТ с контрастным усилением проведено 62 пациентам. Исследования выполняли на 64 и 256 – срезовых мультиспиральных компьютерных томографах Philips Brilliance CT (Philips Medical Systems, Cleveland). Все исследования проводили специалисты отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований. Оценивали характеристики контрастирования опухолей в артериальную, венозную и отсроченную фазы контрастного усиления. Данные, полученные при УЗИ ПЖ с контрастным усилением, сопоставляли с данными, полученными при МСКТ с контрастным усилением.

## **Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением**

МРТ с контрастным усилением выполнили 60 пациентам с опухолями ПЖ, проводили на аппарате “Achieva” (3.0 T) (Philips, Голландия). Все исследования проводили специалисты отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований. Данные, полученные при УЗИ ПЖ с контрастным усилением, сопоставляли с данными, полученными при МРТ с контрастным усилением.

## **Гистологическое исследование материала**

Специалисты патологоанатомического отделения (заведующий отделением - к.м.н., Д.В. Калинин) проводили гистологическое исследование макро- и микропрепаратов, полученных от всех пациентов с опухолями поджелудочной железы, и при необходимости дополняли морфологическое заключение данными иммуногистохимического исследования. В работу вошли исследования, выполненные в плановом порядке.

## **2.3. Статистический анализ данных**

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакета

прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США).

Для всех полученных количественных параметров были определены: среднее значение, среднеквадратическое отклонение, ошибка среднего, медиана, интерквартильный размах, 95% доверительный интервал. Для качественных данных определяли показатели частоты (%).

Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных с помощью теста Колмогорова-Смирнова. (Предполагалось, что исследуемое распределение не отличается от нормального распределения (нулевая гипотеза), что распределения одинаковые. При получении  $p < 0,05$  нулевая гипотеза отвергалась. Соответственно, исследуемое распределение отличается от нормального).

При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения данных применялись методы непараметрической статистики – тест Манна-Уитни для сравнения данных в группах. Показатели, изменяющиеся в динамике, оценивались с помощью парного критерия Вилкоксона.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), для вычисления которого прибегали к построению таблиц «2x2» и «3x2», Хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность, Хи-квадрат МП (максимального правдоподобия), а также точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия Хи-квадрат (все ожидаемые числа  $> 5$ ) использовался t-критерий Стьюдента, а для 0% и 100% с поправкой для концевых точек.

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (95%-й уровень значимости) и при  $p < 0,01$  (99%-й уровень значимости).

Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ )

или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

В работе рассчитывались чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностическое значение полученного результата, точность методов с 95% доверительным интервалом (метод Вилсона) (табл. 2.3).

Чувствительность – доля пациентов, у которых выявлена опухоль в результате применения метода диагностики (модели), от общего числа больных, что проверено с помощью данного метода диагностики (модели).

Специфичность – доля пациентов, которые признаны здоровыми в результате применения метода диагностики (модели), от общего числа здоровых, что проверено с помощью данного метода диагностики (модели).

Чувствительность и специфичность методов определялась по формулам:

$$\text{Чувствительность (Se)} = a/(a+c);$$

$$\text{Специфичность (Sp)} = d/(b+d).$$

Положительное прогностическое значение – вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста =  $a/(a+b)$ ;

Отрицательное прогностическое значение – вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста =  $d/(c+b)$ .

Точность метода – доля правильных результатов метода.

**Таблица 2.3. Расчет чувствительности, точности и специфичности метода исследования (УЗИ, УЗИ с КУ, МСКТ с КУ, МРТ с КУ)**

Модель	Заболевание		
	присутствует	отсутствует	
Положительный результат	<b>a</b>	<b>b</b>	a+b
Отрицательный результат	<b>c</b>	<b>d</b>	c+d
	a+c	b+d	

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

По результатам гистологического исследования солидных опухолей 1 группы наблюдения (n=55) выявлены различные типы опухолей. Сводные данные представлены в табл. 3.1.

**Таблица 3.1. Гистологические типы опухолей 1 группы наблюдения (n=55)**

Подгруппа	n	Гистология	n
1.1.	16	<b>Аденокарцинома ПЖ:</b> -умереннодифференцированная; -низкодифференцированная; -без указания дифференцировки.  <b>СППО</b>	<b>15</b> 9 3 3  <b>1</b>
1.2.	18	<b>а) Аденокарцинома ПЖ:</b> -высокодифференцированная; -умереннодифференцированная; -низкодифференцированная; -без указания дифференцировки.  <b>б) Хронический панкреатит</b>	<b>11</b> 2 3 3 3  <b>7</b>
1.3.	21	<b>Нейроэндокринные опухоли:</b> а) функционирующие: -G1; -G2; -G1-2; б) нефункционирующие: - G1; - G2  <b>Незидиобластоз</b>  <b>Метастаз светлоклеточного рака почки в ПЖ</b>  <b>Аденоплоскоклеточный рак</b>  <b>Эктопия селезенки в ткань ПЖ</b>	<b>17</b> 8 6/8 1/8 1/8 9 3/9 6/9  <b>1</b>  <b>1</b>  <b>1</b>  <b>1</b>

Пациенты с диагнозами: незидиобластоз, метастаз светлоклеточного рака почки в ПЖ, аденоплоскоклеточный рак, эктопия селезенки в ткань ПЖ были исключены

из статистического анализа из-за единичной встречаемости в группе солидных образований в нашем наблюдении.

Во 2 группе кистозных образований выявлены следующие гистологические типы опухолей: внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО), муцинозная цистаденома, муцинозная цистаденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, серозная цистаденома, давняя ретенционная киста с вторичными изменениями, смешанная опухоль (серозная цистаденома и НЭО G2), псевдокиста.

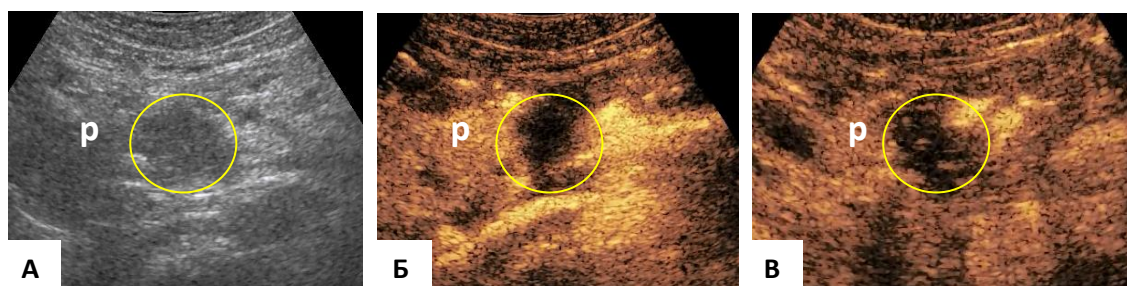
### **3.1. Характеристика ультразвукового контрастного усиления опухолей поджелудочной железы 1 группы наблюдений**

#### ***3.1.1. Аденокарцинома поджелудочной железы***

- Локализация. Аденокарциномы чаще локализовались в головке (24; 92%), реже в теле и хвосте железы.
- Средний размер опухолей составил  $3,4 \pm 1,2$  см.
- Панкреатическая гипертензия наблюдалась в 18 (69%) наблюдениях при локализации опухоли в головке ПЖ в 18 (75%) из 24 случаев, в 6 (25%) случаях панкреатической гипертензии не определялось. При локализации образований в теле и хвосте железы панкреатическая гипертензия также не наблюдалась.
- Комплексное трансабдоминальное ультразвуковое исследование:
  - В – режим: аденокарцинома чаще была гипоэхогенная (23; 88%), реже - изоэхогенная (3; 12%); контуры образований были, преимущественно, нечеткими (24; 92%) и неровными (25; 96%); структура образований имела однородные характеристики (22; 85%).
  - режим ЦДК/ЭДК: во всех наблюдениях (26; 100%) аденокарциномы определялись, как аваскулярные образования.
- Ультразвуковое исследование с контрастным усилением:

В нашем исследовании определено три типа перфузионных изображений аденокарцином:

- 1 тип – образование оставалось гипоконтрастным все фазы контрастного усиления, в 15 (58%) наблюдениях (рис. 3.1);
- 2 тип – образование было изоконтрастным в артериальную фазу, и гипоконтрастным в венозную фазу контрастного усиления, в 7 (27%) наблюдениях (рис. 3.2);
- 3 тип – образование сохраняло изоконтрастность во все фазы контрастного усиления в 4 (15%) наблюдениях (рис. 3.3).

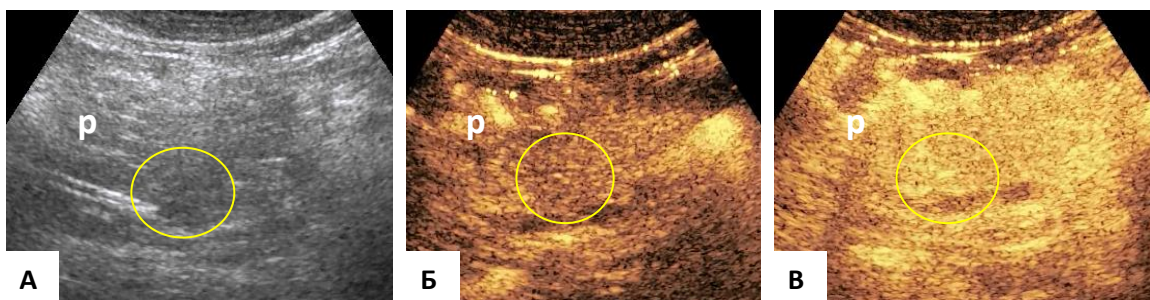


**Рисунок 3.1. 1 тип перфузионного изображения аденокарциномы в головке ПЖ (р- интактная паренхима поджелудочной железы). А. В – режим. В головке ПЖ гипоехогенное образование; Б. Контрастное усиление, артериальная фаза. Образование гипоконтрастно по сравнению с окружающей паренхимой ПЖ; В. Контрастное усиление, венозная фаза. Образование гипоконтрастно по сравнению с окружающей паренхимой ПЖ**



**Рисунок 3.2. 2 тип перфузионного изображения аденокарциномы в головке ПЖ (р- интактная паренхима поджелудочной железы). А. В – режим. В головке ПЖ гипоехогенное образование; Б. Контрастное усиление, артериальная фаза. Образование изоконтрастно по сравнению с окружающей паренхимой ПЖ; В. Контрастное усиление, венозная фаза. Образование гипоконтрастно по сравнению с окружающей паренхимой ПЖ**



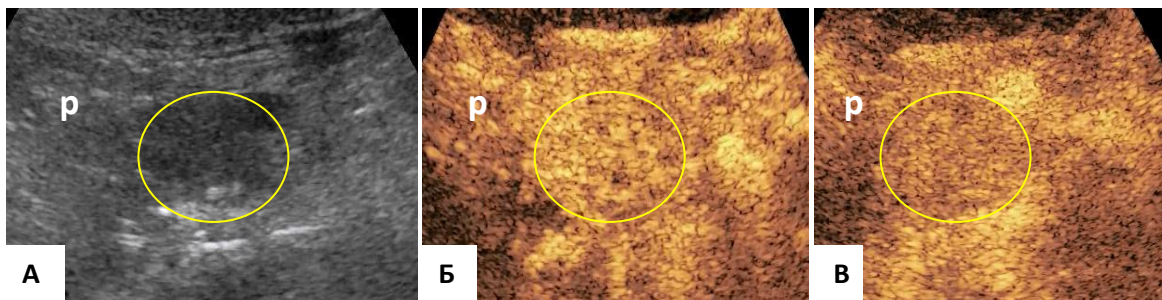


**Рис. 3.3. 3 тип перфузионного изображения аденокарциномы в головке ПЖ (р- интактная паренхима поджелудочной железы). А. В – режим. В – головке ПЖ гипоэхогенное образование; Б. Контрастное усиление, артериальная фаза. Образование изоконтрастно по сравнению с окружающей паренхимой ПЖ; В. Контрастное усиление, венозная фаза. Образование изоконтрастно по сравнению с окружающей паренхимой ПЖ**

### ***3.1.2. Псевдотуморозная форма хронического панкреатита***

- Локализация. Процесс преимущественно локализовался в головке ПЖ;
- Панкреатическая гипертензия наблюдалась в 4 случаях.
- Комплексное трансабдоминальное ультразвуковое исследование:
  - В – режим: очаги поражения в большинстве случаев определялись как гипоэхогенные (n=5), реже - изоэхогенные (n=2); контуры чаще были нечеткими (n=6) и неровными (n=6); по структуре в 4 наблюдениях имели неоднородные характеристики.
  - режим ЦДК/ЭДК: все образования были аваскулярными (n=7).
- Ультразвуковое исследование с контрастным усилением:

В большинстве случаев (n=6) очаги псевдотуморозного панкреатита были изоконтрастными по отношению к интактной паренхиме поджелудочной железы во все фазы контрастного усиления (рис. 3.4). В 1 случае очаг был изоконтрастным в артериальную фазу и гипоконтрастным в венозную фазу контрастного усиления, в связи с чем образование было расценено нами, как аденокарцинома.



**Рисунок 3.5. Перфузионное изображение псевдотуморозной формы хронического панкреатита в головке ПЖ (р – интактная паренхима ПЖ). А. В – режим. В головке ПЖ гипоэхогенное образование; Б. Контрастное усиление. Артериальная фаза. Образование изоконтратно по сравнению с интактной паренхимой ПЖ; В. Контрастное усиление. Артериальная фаза. Образование изоконтратно по сравнению с интактной паренхимой ПЖ**

### ***3.1.3. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (N=17)***

- Локализация. Образования локализовались преимущественно в головке поджелудочной железы (10; 59%);

- Средний размер образований составил  $3,3 \pm 1,3$  см;

- Комплексное трансабдоминальное ультразвуковое исследование:

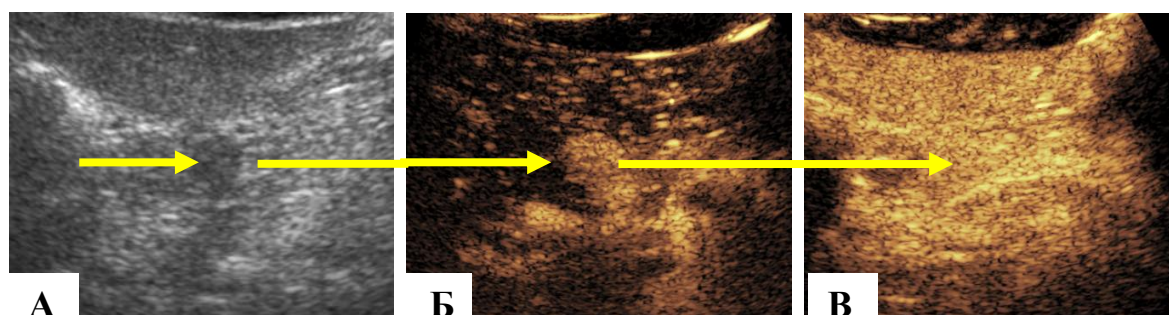
- В – режим: в большинстве случаев (6; 75%) функционирующие опухоли были гипоэхогенными, с четкими (6; 75%) и ровными (5; 63%) контурами; по структуре неоднородными (7; 88%). Нефункционирующие опухоли были преимущественно гипоэхогенными (8; 89%), с четкими (6; 67%) неровными (7; 78%) контурами.

- режим ЦДК/ЭДК: В большинстве наблюдений образования характеризовались как умеренно васкуляризированные (9; 53%), реже – аваскулярные (5; 29%), и гипervasкуляризированные (3; 18%).

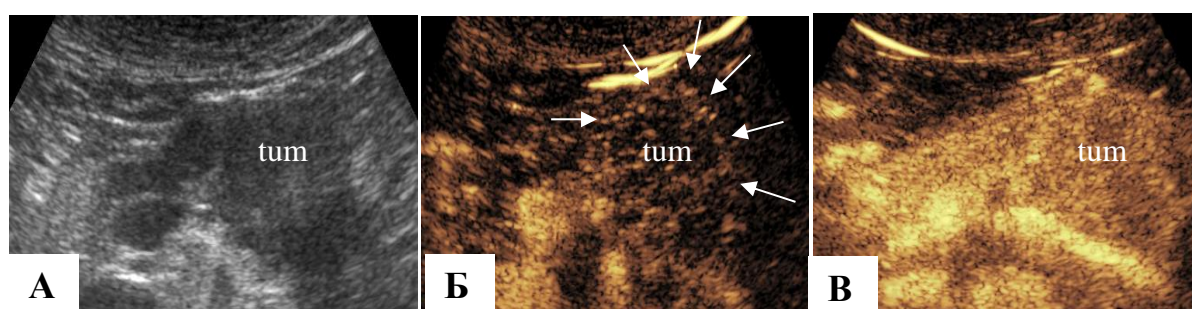
- Ультразвуковое исследование с контрастным усилением:

В нашем исследовании все нейроэндокринные опухоли активно накапливали контрастное вещество в раннюю артериальную фазу исследования (в среднем, на  $10 \pm 2$  секундах), практически одновременно с началом контрастирования аорты и крупных артериальных стволов. Функционирующие нейроэндокринные

опухоли (рис. 3.6) копили контрастное вещество однородно, у нефункционирующих опухолей (рис. 3.7) контрастирование происходило преимущественно по периферии опухоли в виде кольца («rim – like»). Далее в венозную фазу образования сливались с окружающей паренхимой железы, и становились изоконтрастными.

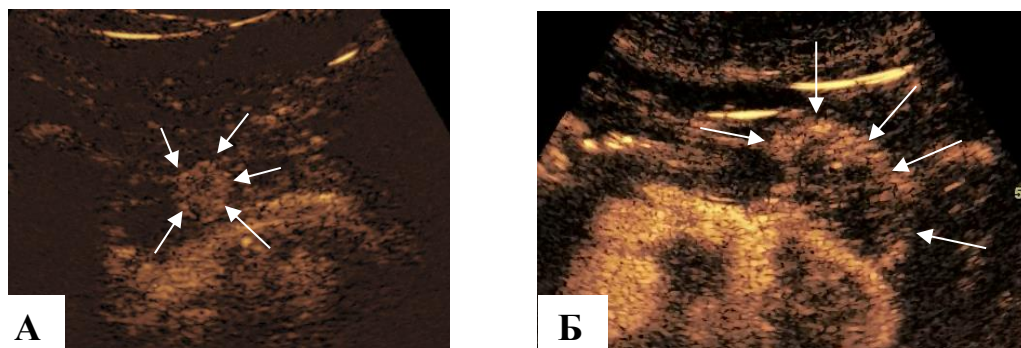


**Рисунок 3.6. Перфузионное изображение функционирующих нейроэндокринных опухолей.** А. В – режим. В теле ПЖ определяется гипоехогенное образование (указано стрелкой); Б. Контрастное усиление, ранняя артериальная фаза (10 сек). Образование (указано стрелкой) гиперконтрастно по сравнению с окружающей паренхимой ПЖ; В. Контрастное усиление, венозная фаза. Образование (указано стрелкой) изоконтрастно по сравнению с окружающей паренхимой ПЖ, границы образования не дифференцируются



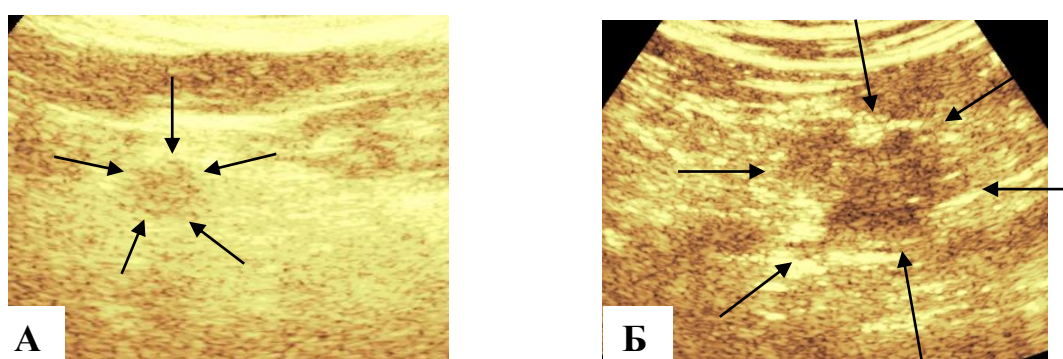
**Рисунок 3.7. Перфузионное изображение нефункционирующих нейроэндокринных опухолей.** А. В – режим. В хвосте ПЖ определяется гипоехогенное образование (tum); Б. Контрастное усиление, ранняя артериальная фаза (10 сек). Образование (tum) накапливает контрастное вещество по периферии в виде кольца («rim – like») (обозначено стрелками) , строма образования контрастируется неоднородно; В. Контрастное усиление, венозная фаза. Образование (tum) изоконтрастно по сравнению с окружающей паренхимой ПЖ

При использовании режима «Вспышка» («Flash») вновь происходило накопление микропузырьков гексафторида серы преимущественно по периферии опухоли (рис. 3.8).



**Рисунок 3.8. Перфузионное изображение инсулиномы (А) и нефункционирующей нейроэндокринной опухоли (Б) ПЖ в режиме «Вспышка». Активное накопление контрастного вещества (указано стрелками)**

При исследовании образований в режиме «Максимального усиления» («Max Enhance») все образования были гипоконтрастными на фоне гиперконтрастной интактной паренхимы ПЖ, благодаря чему удавалось четко визуализировать очаг (рис. 3.9).



**Рисунок 3.9. Перфузионное изображение инсулиномы (А) и нефункционирующей нейроэндокринной опухоли (Б) ПЖ в режиме «Максимального усиления» («Max Enhance»). Образования гипоконтрастны по сравнению с окружающей паренхимой ПЖ (указаны стрелками)**

### **3.2. Характеристики опухолей поджелудочной железы по данным интраоперационного ультразвукового исследования (ИОУЗИ) с контрастным усилением**

Всего выполнено 21 ИОУЗИ с контрастным усилением у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы и нейроэндокринными опухолями ПЖ. Перед исследованием были поставлены следующие задачи:

1. У 7 (33%) пациентов с аденокарциномой ПЖ требовалось оценить местную распространенность опухолевого процесса (табл. 3.2), что позволило уточнить границы резекции опухоли.

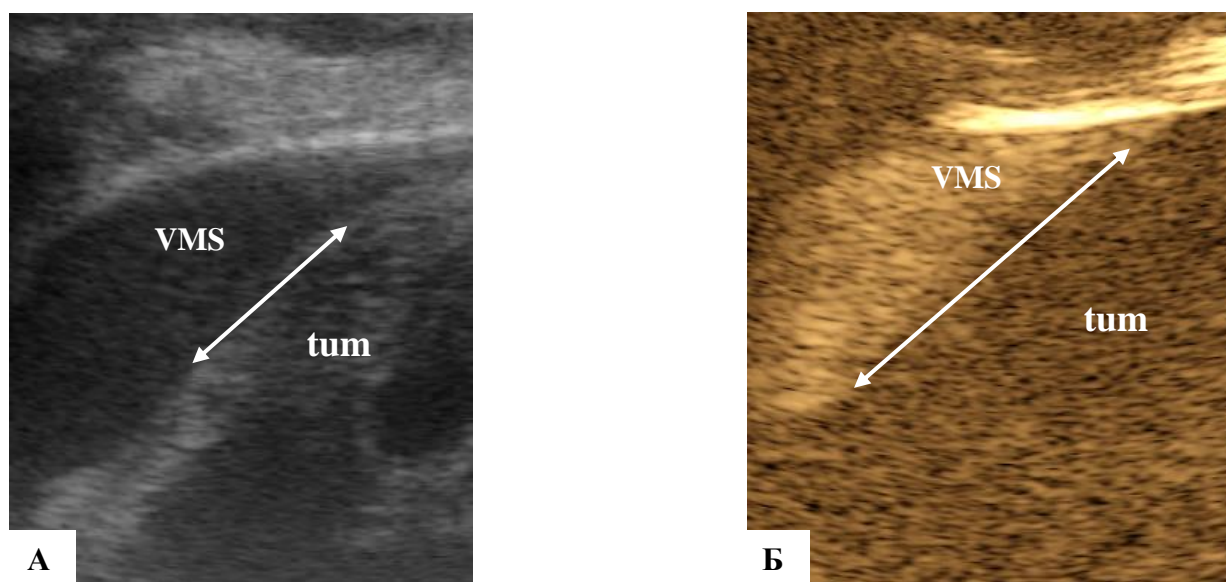
**Таблица 3.2. Оценка местной распространенности опухолевого процесса у пациентов с аденокарциномой ПЖ при стандартном интраоперационном ультразвуковом исследовании (ИОУЗИ) и при ИОУЗИ с контрастным усилением (КУ)\***

№	Сосуд	Контакт опухоли и окружности сосуда (%)	
		ИОУЗИ	ИОУЗИ с КУ
1	ВБВ	50%	50-75%
2	ВБВ	50%	50%
3	ЧС	25%	25%
4	ВБА	25%	25%
5	ВБВ	25%	45 – 50%
6	ЧС	25%	25%
7	ВБВ	До 50%	До 50%

\* ВБВ – верхняя брыжеечная вена, ВБА – верхняя брыжеечная артерия, ЧС – чревный ствол

Как видно из табл. 3.2 в 2 случаях распространение опухолевого процесса по данным ИОУЗИ с контрастным усилением было на 20-25% больше, чем при стандартном ИОУЗИ.

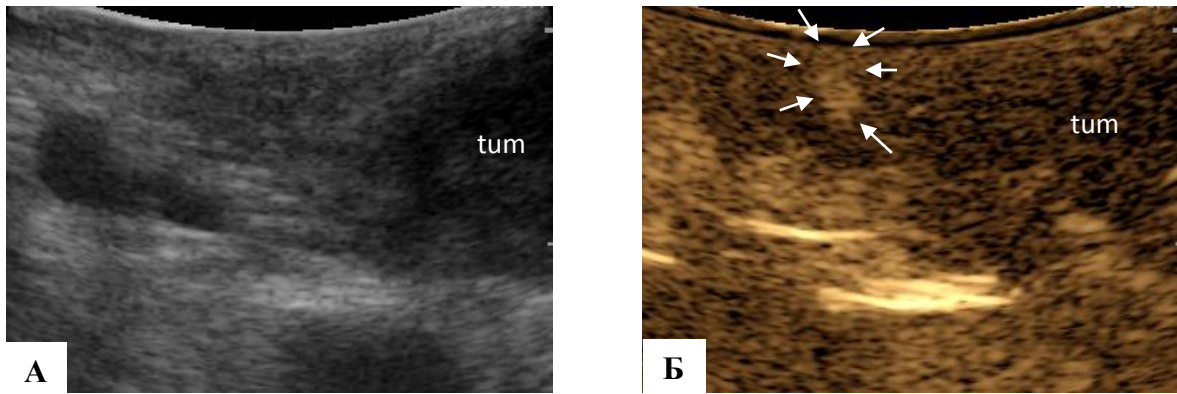
В 2 случаях при ИОУЗИ с контрастным усилением выявленная протяженность контакта опухоли с верхней брыжеечной веней была больше, чем при стандартном ИОУЗИ (рис. 3.10).



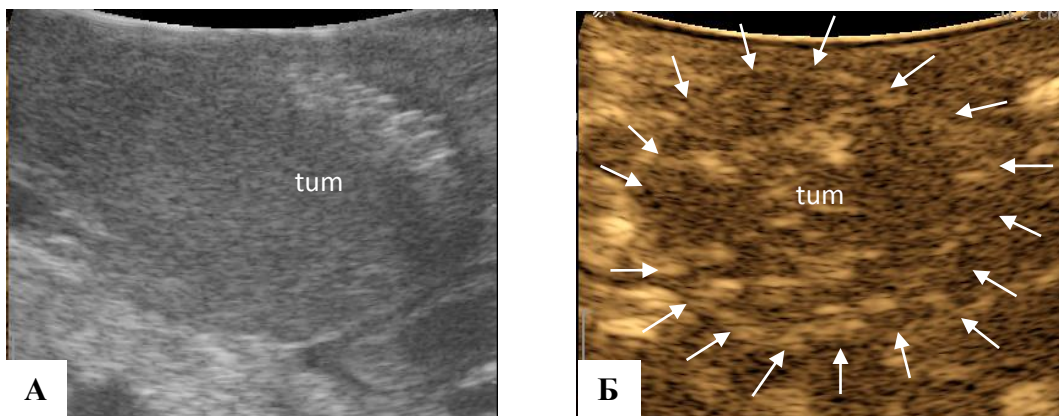
**Рисунок 3.10. Интраоперационное ультразвуковое исследование с контрастным усилением аденокарциномы поджелудочной железы.** А. В – режим исследования. Протяженность контакта опухоли (tum) с верхней брыжеечной веней (VMS) составляет около 5 мм (указано стрелками); Б. Контрастное усиление, венозная фаза. Протяженность контакта опухоли (tum) с верхней брыжеечной веней (VMS) составляет около 10 мм (указано стрелками)

2. У 12 (57%) пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы исследование было ориентировано на топическую диагностику и определение границ образований.

В 2 случаях при ИОУЗИ с контрастным усилением выявлено по одному дополнительному гиперконтрастному образованию, которое четко не визуализировалось при стандартном ИОУЗИ (рис. 3.11, 3.12). Наши данные подтвердились при гистологическом исследовании.

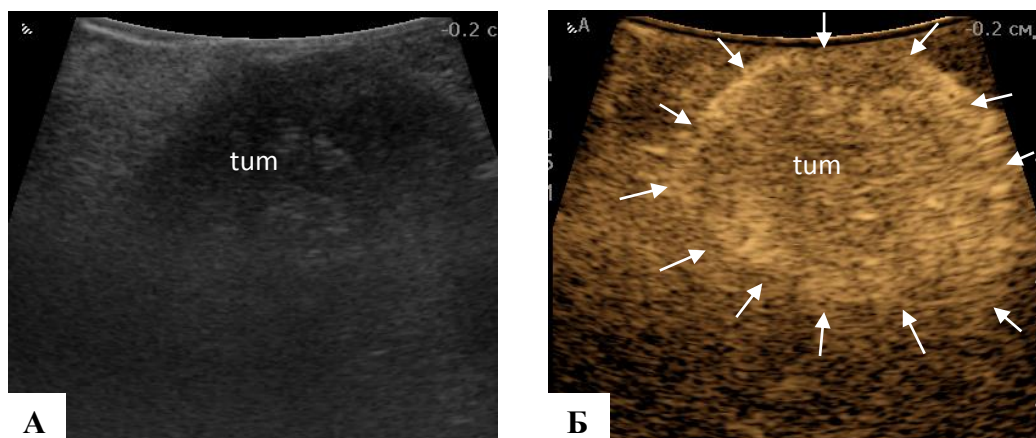


**Рисунок 3.11. Перфузионное изображение нейроэндокринной опухоли Grade 1 при интраоперационном ультразвуковом исследовании с контрастным усилением. А. В – режим исследования. В хвосте ПЖ определяется гипоехогенное образование (tum); Б. Контрастное усиление, артериальная фаза. В хвосте ПЖ определяется изоконтрастное образование с гиперконтрастным ободком по периферии (tum). На границе тела и хвоста железы определяется гиперконтрастное образование размером около 5 мм (указано стрелками)**



**Рисунок 3.12. Перфузионное изображение нейроэндокринной опухоли Grade 2 при лапароскопическом интраоперационном ультразвуковом исследовании с контрастным усилением. А. В – режим исследования. В хвосте ПЖ определяется изоэхогенное образование с нечеткими неровными контурами (tum); Б. Контрастное усиление, артериальная фаза. В хвосте ПЖ определяется гиперконтрастное образование с гетерогенным перфузионным изображением (tum); по периферии образование активно коптит контрастное вещество по типу «кольца» («rim-like») (указано стрелками)**

В двух случаях ИОУЗИ с контрастным усилением позволило определить границы образований, изоэхогенных при стандартном ИОУЗИ (рис. 3.13).



**Рисунок 3.13. Перфузионное изображение нейроэндокринной опухоли Grade 2 при лапароскопическом интраоперационном ультразвуковом исследовании с контрастным усилением. А. В – режим исследования. В хвосте ПЖ определяется гипоехогенное образование (tum) с нечеткими неровными контурами; Б. Контрастное усиление, артериальная фаза. Образование (tum) активно коптит контрастное вещество, преимущественно по периферии по типу «кольца» («rim-like») (указано стрелками)**

### **3.3. Результаты количественного анализа кривых «время – интенсивность» (TIC – анализа) выявленных опухолей поджелудочной железы (1 группа наблюдения)**

#### ***Аденокарциномы поджелудочной железы***

Сводные данные параметров TIC – анализа аденокарцином поджелудочной железы, выявленных в подгруппах 1.1 (n=15) и 1.2 (n=11) (максимальная интенсивность (maximal intensity), время до пика интенсивности (Time to peak), время от момента введения контрастного вещества до появления контрастирования (Arrival time), площадь под кривой (Area under the curve), накопление контрастного вещества (Wash in) и вымывание контрастного вещества (Wash out)) приведены в табл. 3.3.



**Таблица 3.3. Усредненные абсолютные значения параметров кривых «время – интенсивность» аденокарцином ПЖ и интактной паренхимы ПЖ\***

Область интереса (ROI)	n	AT (сек)	I <sub>max</sub> (дБ)	TTP (сек)	AUC (дБ*сек)	Wash in (сек)	Wash out (сек)
аденокарцинома	26	20,9±4,5	13,2±4,5	49,1±2,4	617,1±31,4	48±6,2	58,7±5,6
интактная паренхима	26	11,9±0,9	22,5±1,9	23,8±1,8	1144,3±42,1	41,8±4,5	64,4±5,7

\*AT – arrival time (время от момента введения контрастного вещества до появления контрастирования), I<sub>max</sub> – maximal intensity (максимальная интенсивность), TTP – time-to-peak (время до пика интенсивности), AUC – area under the curve (площадь под кривой), Wash in - накопление контрастного вещества, Wash out – вымывание контрастного вещества

При сравнении максимальной интенсивности (IMAX) контрастирования аденокарцином в зависимости от типов перфузионного изображения были получены следующие значения, приведенные в табл. 3.4.

**Таблица 3.4. Усредненные показатели максимальной интенсивности (IMAX<sub>cp</sub>) аденокарцином ПЖ в зависимости от типа перфузионного изображения\***

Тип перфузионного изображения	IMAX <sub>cp</sub> (%)
1	43,1 (17 – 64)
2	62,5 (42 – 82)
3	94,5 (91 – 100)
Все типы	58,6 (17 – 100)

\*IMAX – максимальная интенсивность образования (в %), в соотношении с максимальной интенсивностью интактной паренхимы ПЖ, взятой за 100%

### *Псевдотуморозная форма хронического панкреатита*

Сводные данные параметров ТИС – анализа псевдотуморозной формы хронического панкреатита представлены в табл. 3.5.

**Таблица 3.5. Усредненные абсолютные значения параметров кривых «время – интенсивность» псевдотуморозной формы хронического панкреатита (ХП) и интактной паренхимы ПЖ\***

Область интереса (ROI)	n	AT (сек)	Imax (дБ)	TTP (сек)	AUC (дБ*сек)	Wash in (сек)	Wash out (сек)
ХП	7	12±1,4	19,6±1,2	29,4±1,8	989±45,7	48,9±3,02	72,4±3,8
интактная паренхима	7	11,3±0,9	21,1±1,02	22,6±1,6	1130,6±25,2	46,7±3,9	69,1±4,9

\*AT – arrival time (время от момента введения контрастного вещества до появления контрастирования), Imax – maximal intensity (максимальная интенсивность), TTP – time-to-peak (время до пика интенсивности), AUC – area under the curve (площадь под кривой), Wash in - накопление контрастного вещества, Wash out – вымывание контрастного вещества

Среднее значение максимальной интенсивности (IMAX) псевдотуморозной формы хронического панкреатита составляло 92,3% (90 – 95%).

#### *Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы*

Сводные данные параметров TIS – анализа нейроэндокринных опухолей представлены в табл. 3.5.

**Таблица 3.5. Усредненные абсолютные значения параметров кривых «время – интенсивность» нейроэндокринных опухолей в зависимости от степени злокачественности (Grade) и интактной паренхимы ПЖ**

Область интереса (ROI)	n	AT (сек)	Imax (дБ)	TTP (сек)	AUC (дБ*сек)	Wash in (сек)	Wash out (сек)
НЭО:	17						
- G1	9	10,1±0,8	35,7±3,6	17,1±2,6	1315,9±27,01	23,1±1,4	73,4±1,6
- G2	8	12,2±0,5	28,8±2,2	23,4±1,9	1265,9±51,1	25,9±1,1	73,3±1,6
интактная паренхима	7	12,8±1,3	22,6±2,9	23,6±1,6	1162,9±43,1	43,9±2,7	64±2,6

\*AT – arrival time (время от момента введения контрастного вещества до появления контрастирования), I<sub>max</sub> – maximal intensity (максимальная интенсивность), TTP – time-to-peak (время до пика интенсивности), AUC – area under the curve (площадь под кривой), Wash in - накопление контрастного вещества, Wash out – вымывание контрастного вещества

Усредненные показатели максимальной интенсивности (IMAX) нейроэндокринных опухолей в зависимости от степени злокачественности (Grade) представлены в табл. 3.6.

**Таблица 3.6. Усредненные показатели максимальной интенсивности (IMAX<sub>cp</sub>) нейроэндокринных опухолей в зависимости от степени злокачественности (Grade)**

Grade	IMAX <sub>cp</sub> (%)
G1	154 (128 – 172)
G2	133 (116 – 153)

#### **3.4. Дифференциальная диагностика протоковой аденокарциномы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита (1 группа наблюдения)**

Мы рассчитали показатели чувствительности, точности и специфичности дооперационных методов диагностики в выявлении аденокарцином поджелудочной железы (табл. 3.7) и нейроэндокринных опухолей (табл. 3.8).

**Таблица 3.7. Диагностическая информативность в дифференциальной диагностике аденокарциномы ПЖ**

Метод исследования	МСКТ	МРТ	УЗИ	УЗИ с КУ
<b>Чувствительность</b>	95,83%	83,33%	84,62%	<b>96,15%</b>
<b>Специфичность</b>	96,43%	<b>98,3%</b>	96,43%	96,55%
<b>Точность</b>	96,15%	86,67%	90,74%	<b>96,36%</b>
<b>ППЗ*</b>	95,83%	<b>98,3%</b>	95,65%	96,15%
<b>ОПЗ*</b>	96,43%	60%	87,10%	<b>96,55%</b>

**\*ППЗ – Положительное прогностическое значение – вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста;**

**\*ОПЗ – Отрицательное прогностическое значение – вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста**

Как видно из табл. 3.7., в нашем исследовании наибольшей чувствительностью и точностью в диагностике аденокарциномы поджелудочной железы обладало ультразвуковое исследование с контрастным усилением, а наибольшей специфичностью – магнитно-резонансная томография.

**Таблица 3.8. Диагностическая информативность в диагностике нейроэндокринных опухолей ПЖ**

<b>Метод исследования</b>	<b>МСКТ</b>	<b>МРТ</b>	<b>УЗИ</b>	<b>УЗИ с КУ</b>
<b>Чувствительность</b>	85,71%	<b>98,77%</b>	66,67%	<b>98,86%</b>
<b>Специфичность</b>	38,46%	27,27%	27,27%	<b>46,67%</b>
<b>Точность</b>	<b>55%</b>	50%	45%	52,38%
<b>ППЗ*</b>	42,86%	38,46%	42,86%	<b>47,37%</b>
<b>ОПЗ*</b>	83,33%	<b>98,5%</b>	50%	<b>97,89%</b>

**\*ППЗ – Положительное прогностическое значение – вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста;**

**\*ОПЗ – Отрицательное прогностическое значение – вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста**

Из табл. 3.8. видно, что ультразвуковое исследование с контрастным усилением обладало наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике нейроэндокринных опухолей ПЖ, однако точность данного метода несколько уступала МСКТ.

Сводные данные усредненных значений показателей ТИС – анализа аденокарцином, псевдотуморозной формы хронического панкреатита и нейроэндокринных опухолей представили в табл. 3.9.

**Таблица 3.9. Усредненные абсолютные значения показателей ТИС – анализа аденокарцином (АК), нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита (ХП)**

Область интереса (ROI)	n	АТ (сек)	ІМАХ (дБ)	ТТР (сек)	AUC (дБ*сек)	Wash in (сек)	Wash out (сек)
АК	26	20,9±4,5	13,2±4,5	49,1±2,4	617,1±31,4	48±6,2	58,7±5,6
НЭО:	17						
- G1	9	10,1±0,8	35,7±3,6	17,1±2,6	1315,9±27,01	23,1±1,4	73,4±1,6
- G2	8	12,2±0,5	28,8±2,2	23,4±1,9	1265,9±51,1	25,9±1,1	73,3±1,6
ХП	7	12±1,4	19,6±1,2	29,4±1,8	989±45,7	48,9±3,02	72,4±3,8

**\*АТ – arrival time (время от момента введения контрастного вещества до появления контрастирования), Іmax – maximal intensity (максимальная интенсивность), ТТР – time-to-peak (время до пика интенсивности), AUC – area under the curve (площадь под кривой), Wash in - накопление контрастного вещества, Wash out – вымывание контрастного вещества**

В нашей работе наиболее частые ошибки дифференциальной диагностики были при выявлении аденокарцином поджелудочной железы в подгруппе 1.2 (изоконтрастные опухоли), когда данные образования расценивали как псевдотуморозную форму хронического панкреатита. Поэтому мы сравнили

показатели кривых «время – интенсивность» гипоконтрастных аденокарцином ПЖ (подгруппа 1.1, n=15) и изоконтрастных аденокарцином ПЖ (подгруппа 1.2, n=11), сводные данные представили в табл. 3.10.

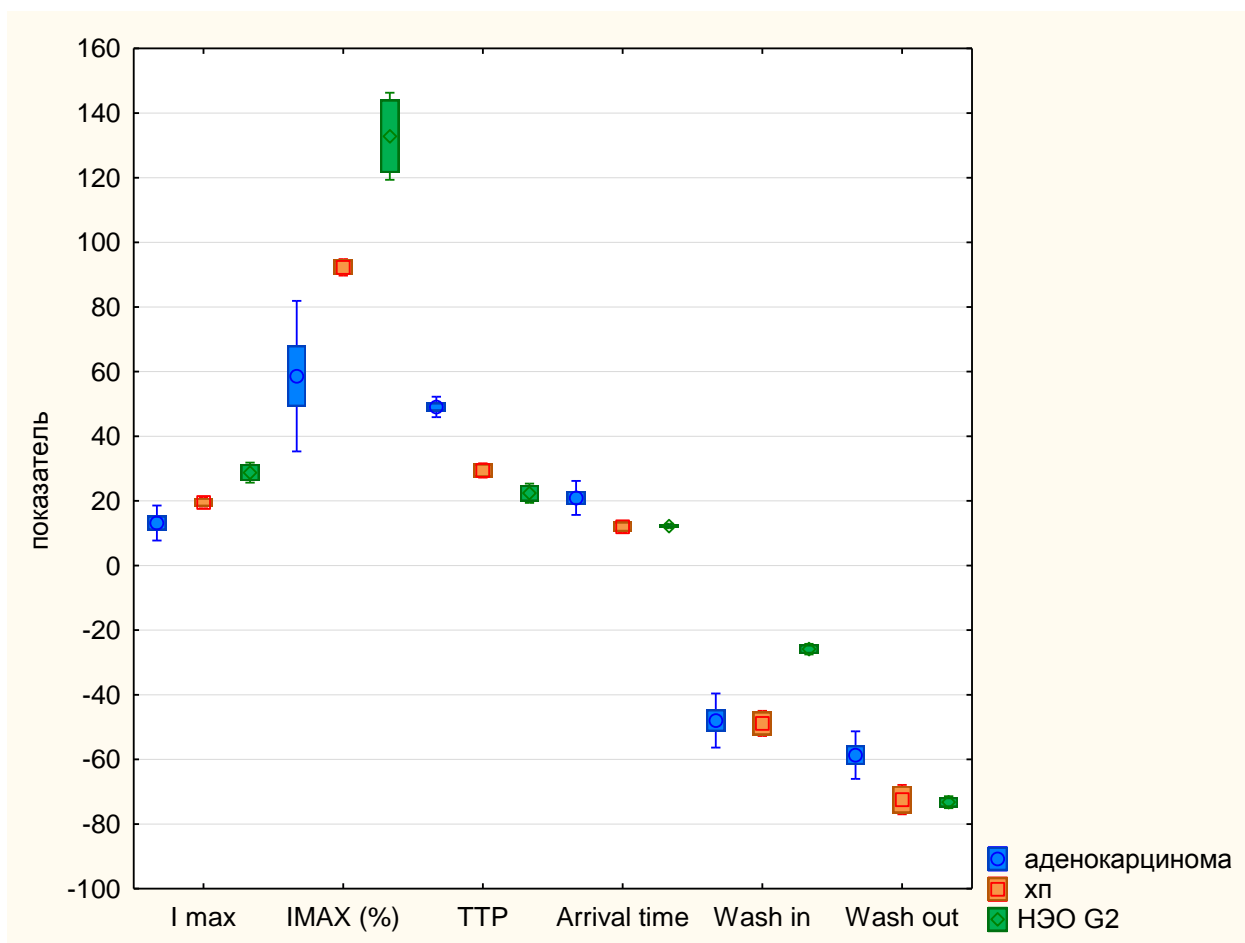
**Таблица 3.10. Сопоставление усредненных показателей кривых «время – интенсивность» аденокарцином ПЖ в подгруппах 1.1 (n=15) и 1.2 (n=11)**

Пок-ли	АТ (сек)	I <sub>max</sub> (дБ)	TTP (сек)	AUC (дБ*сек)	Wash in (сек)	Wash out (сек)	IMAX (%)
Подг. 1.1.	24,8±2,5	9,7±3,2	50,1±1,8	609±36,7	51,3±5,9	59,1±6	43,1±13,2
Подг. 1.2.	15,4±3,0	17,1±3,9	47,1±3,5	633,8±39,9	43,7±10,2	58,9±9,9	76,3±15,4
	p<0,01	p<0,01	p<0,05	p>0,05	p≤0,05	p>0,05	p<0,01

\*АТ – arrival time (время от момента введения контрастного вещества до появления контрастирования), I<sub>max</sub> – maximal intensity (максимальная интенсивность), TTP – time-to-peak (время до пика интенсивности), AUC – area under the curve (площадь под кривой), Wash in - накопление контрастного вещества, Wash out – вымывание контрастного вещества

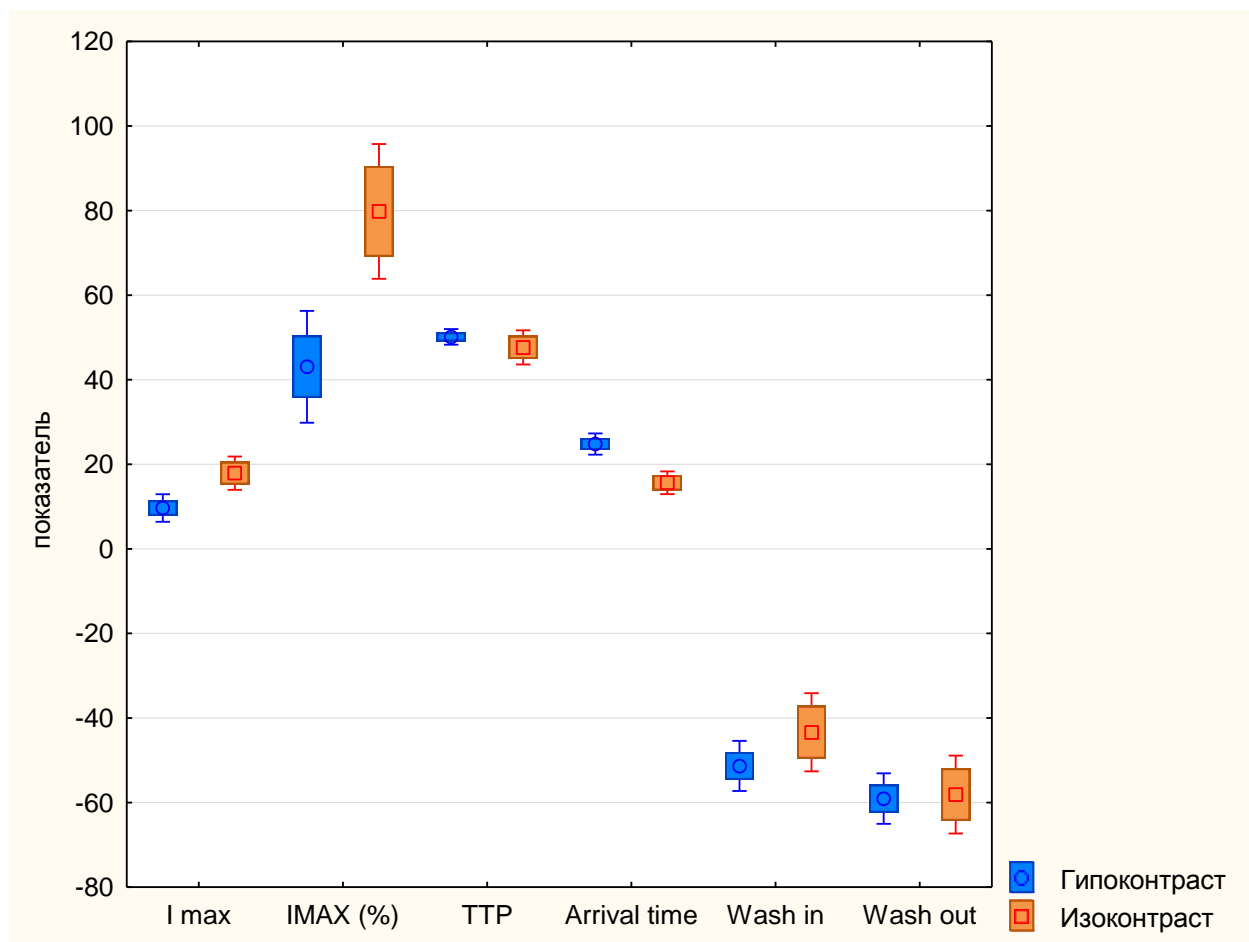
Как видно из табл. 3.10 достоверные отличия (p<0,01) получены по всем показателям, кроме AUC (площадь под кривой) и Wash out (вымывание).

Сравнение данных параметров TIS – анализа аденокарцином, нейроэндокринных опухолей Grade 2 (НЭО G2) и псевдотуморозной формы хронического панкреатита представлены в диагр. 3.1.



**Диаграмма 3.1. Сравнение показателей ТИС – анализа у аденокарцином ПЖ, псевдотуморозной формы хронического панкреатита и нейроэндокринных опухолей Grade 2**

Достоверные отличия ( $p < 0,01$ ) между аденокарциномой, псевдотуморозным панкреатитом и НЭО G2 получили по показателям «I max», «I MAX (%)», «TTP». Показатель «Arrival time» достоверно ( $p < 0,01$ ) отличал аденокарциномы от псевдотуморозного панкреатита и НЭО G2, «wash in» достоверно ( $p < 0,01$ ) отличал НЭО G2 от аденокарциномы и псевдотуморозного панкреатита, а «wash out» достоверно ( $p < 0,01$ ) позволял отличать аденокарциномы от псевдотуморозного панкреатита и НЭО G2.



**Диаграмма 3.2. Сравнение показателей ТИС – анализа у гипоконтрастных и изоконтрастных аденокарцином ПЖ**

Из диагр. 3.2 видно, что для сравнения показателей ТИС-анализа между гипоконтрастными и изоконтрастными аденокарциномами наиболее информативными оказались: «I max», «IMAX(%)», «TTP», «Arrival time», «Wash in» ( $P < 0,01$ ). Показатель «Wash out» являлся не достоверным.

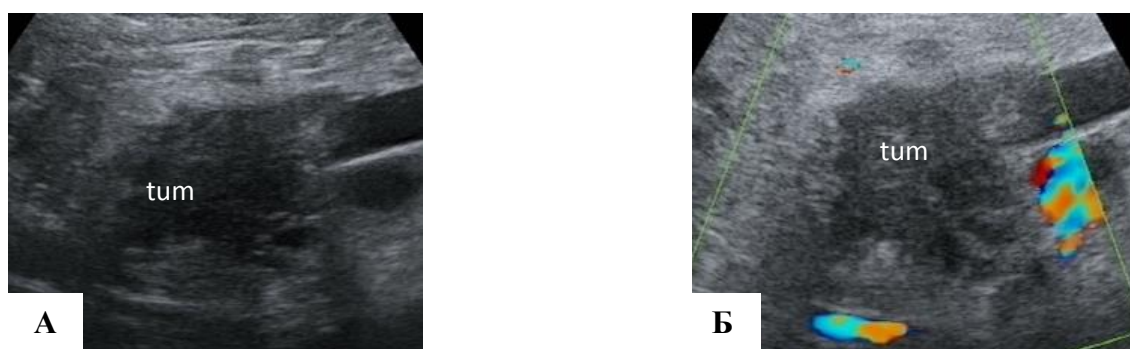
### **3.5. Характеристика ультразвукового контрастного усиления кистозных опухолей поджелудочной железы (2 группа наблюдения)**

#### ***Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО) поджелудочной железы с аденокарциномой***

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением было проведено 2 пациентам. Опухоль представляла собой гипоехогенное образование,

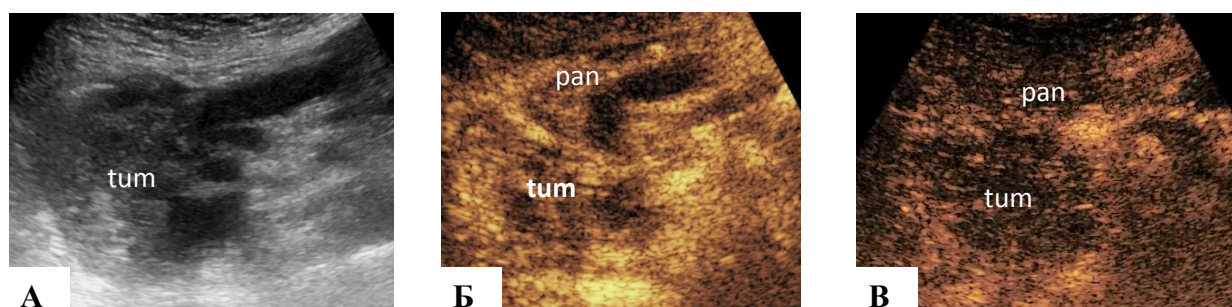


связанное с главным панкреатическим протоком, неоднородной структуры, с наличием анэхогенных включений. При дуплексном сканировании в солидном компоненте образования сосудистые сигналы не регистрировались (рис. 3.14).



**Рисунок 3.14. Ультразвуковое изображение внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли (ВПМО) с аденокарциномой. А. В – режим. В головке ПЖ определяется гипоехогенное образование (tum) с неровными контурами, неоднородной структуры; Б. Аваскулярное образование в режиме ЦДК**

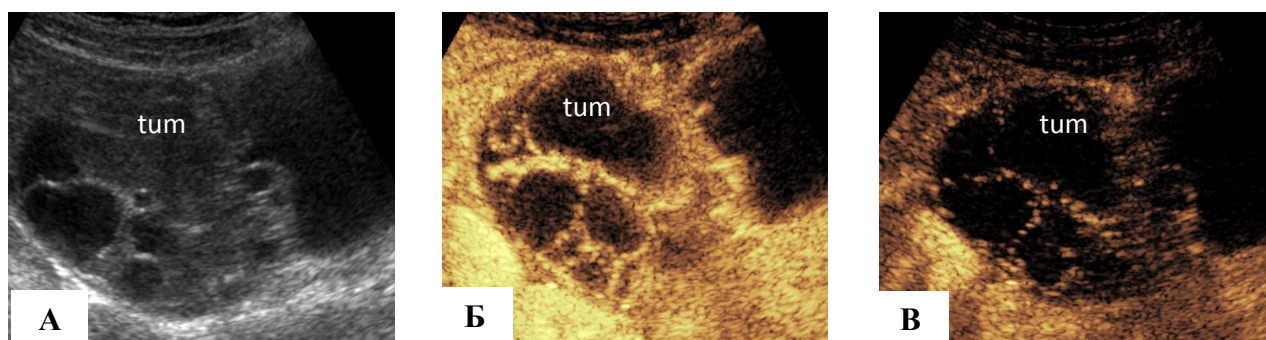
При контрастном усилении происходило накопление контрастного вещества солидным компонентом опухоли в артериальную фазу одновременно с контрастированием интактной паренхимы поджелудочной железы (солидный компонент опухоли был изоконтрастным). Далее в венозную фазу происходило вымывание контрастного вещества опухолью, солидный компонент был гипоконтрастным по сравнению с интактной паренхимой железы (рис.3.15).



**Рисунок 3.15. Перфузионное изображение внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли (ВПМО) с аденокарциномой. А. В – режим. Гипоехогенное образование (tum) головки ПЖ; Б. Контрастное усиление. Артериальная фаза. Солидный компонент образования (tum) изоконтрастный по сравнению с интактной паренхимой ПЖ (pan); В. Контрастное усиление. Венозная фаза. Образование (tum) гипоконтрастно по сравнению с интактной паренхимой ПЖ (pan)**

### ***Муцинозная цистаденома поджелудочной железы***

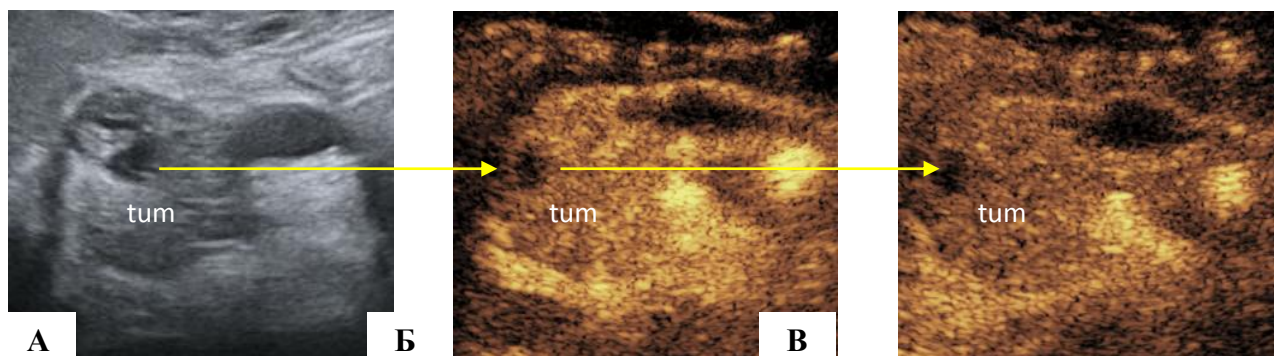
В нашем исследовании было 3 пациента с муцинозной цистаденомой поджелудочной железы. Опухоль представляла собой кистозное многокамерное образование с неравномерными толстыми стенками и с множественными перегородками и разрастаниями. В режиме ЦДК в капсуле и перегородках образований регистрировались сосудистые сигналы. При контрастном усилении в артериальную фазу исследования происходило накопление контрастного вещества капсулой и перегородками образования, которое длилось и в венозную фазу (рис. 3.16).



**Рисунок 3.16. Перфузионное изображение муцинозной цистаденомы.** А. В – режим. В хвосте ПЖ определяется кистозное многокамерное образование (tum) , с множественными перегородками и разрастаниями; Б. Контрастное усиление. Артериальная фаза. Капсула и перегородки образования (tum) накапливают контрастное вещество; В. Контрастное усиление. Венозная фаза. Продолжается контрастирование капсулы и перегородок образования (tum)

### ***Серозная цистаденома поджелудочной железы***

Мы исследовали 2 пациентов с серозной цистаденомой поджелудочной железы. Опухоль имела «сотовое» мелкоячеистое строение с множественными микрокистами, разделенными тонкими перегородками. При контрастном усилении образование было изоконтрастным во все фазы с наличием бесконтрастных участков (микрокист) (рис. 3.17).



**Рисунок 3.17. Перфузионное изображение серозной цистаденомы.**  
 А. В – режим. Изоэхогенное образование головки ПЖ (tum) неоднородной многоячеистой структуры с наличием мелких кист (указано стрелкой);  
 Б. Контрастное усиление. Артериальная фаза. Изоконтрастное образование (tum) с наличием безконтрастных кист (указано стрелкой);  
 В. Контрастное усиление. Венозная фаза. Изоконтрастное образование (tum) с наличием безконтрастных кист (указано стрелкой)

Для более наглядного примера об особенностях ультразвукового исследования опухолей поджелудочной железы с контрастным усилением, выявленных в ходе проведенной работы, приводим несколько клинических наблюдений.

#### ***Клиническое наблюдение №1***

*Приводим клиническое наблюдение больного низкодифференцированной аденокарциномой головки поджелудочной железы, у которого удалось установить данный диагноз только при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением.*

*Пациент М., 59 лет, поступил в Институт хирургии им. А.В. Вишневского с жалобами на тяжесть в правом подреберье.*

***Анамнез заболевания.*** Пациент болен с 20.01.2016 года, когда отметил пожелтение кожных покровов и склер, после чего был госпитализирован по месту жительства, где 04.02.2016 г. была выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), стентирование общего желчного протока. Явления механической желтухи купировались. Выписан с улучшением. Потери в весе пациент не отмечал. В другом лечебном учреждении пациенту выполнили компьютерную томографию (КТ) (08.02.2016), при которой

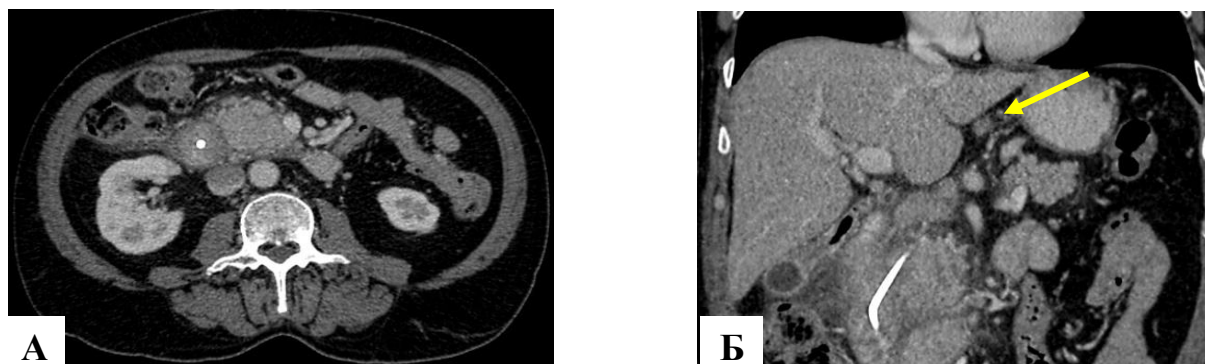
выявили признаки инфильтрации головки и частично тела поджелудочной железы; по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (11.02.2016): чётких данных за наличие неопроцесса в поджелудочной железе не получено. При эндоскопическом ультразвуковом исследовании - изменения в головке поджелудочной железы следует дифференцировать между опухолью головки поджелудочной железы и подострым течением панкреатита. Увеличение лимфоузлов гепатодуоденальной связки воспалительного характера или их вторичное поражение. Пациент был госпитализирован в Институт хирургии им. А.В.Вишневского для дообследования и планового оперативного лечения.

### **КТ брюшной полости (консультация диска от 08.02.16)**

Представлены нативная, артериальная и венозная фазы исследования. Ложе желчного пузыря и гепатодуоденальная связка пропитаны жидкостью. Поджелудочная железа дольчатого строения, правильно расположена, размерами: головка увеличена до 49 мм, тело 19 мм, хвост 18 мм. В области головки ПЖ контуры железы нечеткие, неровные, при динамическом контрастном усилении она менее плотная относительно неизменной паренхимы ПЖ (рис. 3.18). Дополнительных образований в области головки ПЖ достоверно не определяется. Окружающая клетчатка вокруг головки ПЖ и ДПК инфильтрирована, стенка ДПК в области луковицы и нисходящем отделе утолщена до 11 мм, отечна. Главный панкреатический проток (ГПП) не расширен. Парапанкреатические л/у до 5мм. Лимфоузлы гепатодуоденальной связки до 11 мм, парааортальные до 8 мм, вдоль ЛЖА до 13 мм, вдоль правой желудочно-сальниковой артерии до 6 мм (лимфоузлы накапливают контрастное вещество, с признаками вторичных изменений). Магистральные сосуды без изменений. Жировая клетчатка вокруг чревного ствола и его ветвей уплотнена, контуры артерий четкие, ровные.

**Заключение:** Изменения в области головки поджелудочной железы и ДПК дифференцировать между псевдотуморозным панкреатитом и протоковой

аденокарциномой. Вторичная лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства.



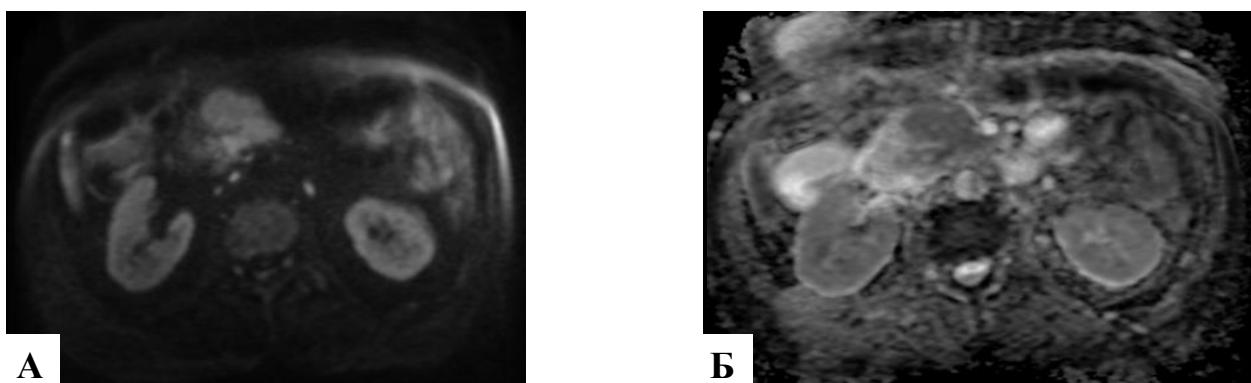
**Рисунок 3.18. МСКТ органов брюшной полости.** А – аксиальная проекция, инфильтрация парапанкреатической и парадуоденальной клетчатки; Б – коронарная проекция, увеличение размеров головки поджелудочной железы, утолщение и отечность стенки ДПК, вторично измененные лимфоузлы вдоль левой желудочной артерии (указано стрелкой)

#### **МРТ брюшной полости (консультация диска от 11.02.16)**

Поджелудочная железа дольчатого строения, правильно расположена, размерами: головка увеличена до 49 мм, тело 19 мм, хвост 18 мм. В области головки ПЖ контуры железы нечеткие, неровные, МР-сигнал на протяжении 6-7 см изо- гиперинтенсивный на T1-взвешенных изображениях и Fatsat по сравнению с неизменной паренхимой ПЖ, при контрастном усилении накопление контрастного вещества железой достаточно однородное на всем протяжении. Данная зона ограничивает диффузию молекул воды (рис. 3.19). Окружающая клетчатка вокруг головки ПЖ и двенадцатиперстной кишки отечна. Главный панкреатический проток не расширен. Холедох диаметром 8 мм, в интрапанкреатической части сужен до 3-4 мм, стенки утолщены, прослеживается до уровня большого дуоденального сосочка. Парапанкреатические лимфоузлы до 5мм. Лимфоузлы гепатодуоденальной связки до 11 мм, парааортальные до 8 мм, вдоль ЛЖА до 13 мм (лимфоузлы ограничивают диффузию молекул воды).

Заключение. Изменения в области головки поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки следует дифференцировать между

*псевдотуморозным панкреатитом и протоковой аденокарциномой. Вторичная лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства.*



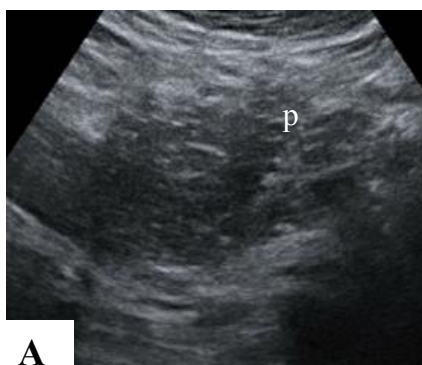
**Рисунок 3.19.** *Магнитно-резонансные изображения органов брюшной полости в режиме DWI (А) с построением ADC (Б). Участок измененного МР-сигнала в области головки поджелудочной железы, ограничивающий диффузию молекул воды*

#### **Ультразвуковое исследование (УЗИ) (02.03.16)**

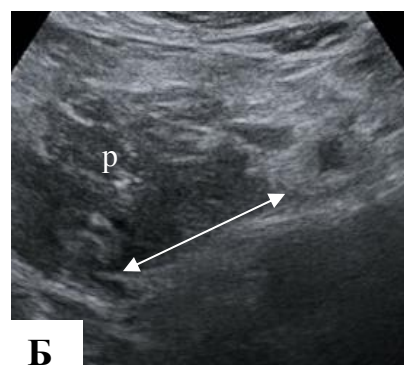
*Поджелудочная железа в размерах увеличена головка – 43 мм, тело – 17 мм, хвост – 23 мм. Контуры неровные нечеткие, паренхима сниженной эхогенности, структура неоднородная с гиперэхогенной исчерченностью, панкреатический проток не расширен. В проекции головки, крючковидного отростка определяется зона сниженной эхогенности размерами 39 мм (рис. 3.20). Свободная жидкость в брюшной полости не выявлена.*

*Заключение.* *Ультразвуковые признаки билиарной гипертензии с блоком на уровне дистального отдела холедоха/головки поджелудочной железы, воспалительных реактивных изменений паренхимы поджелудочной железы.*

*Далее выполнили контрастное усиление: в браунюлю болюсно ввели 2,4 мл контрастного препарата Соновью (Бракко, Италия), дополнили введением 10 мл физиологического раствора и оценивали характер контрастирования во все фазы контрастного усиления.*



**А**



**Б**

**Рисунок 3.20.** Ультразвуковое изображение поджелудочной железы: А - головка ПЖ увеличена, структура неоднородная с гиперэхогенной исчерченностью, Б – в области крючковидного отростка ПЖ определяется гипоэхогенный участок (указан стрелкой)

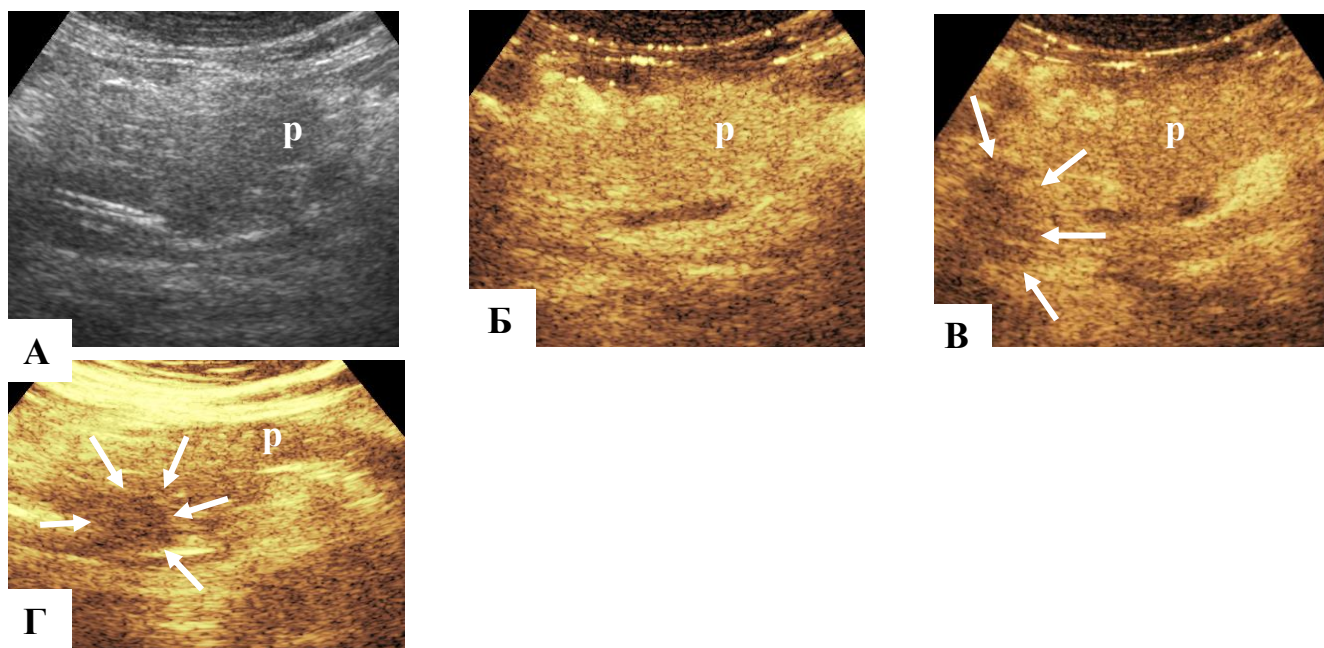
В артериальную фазу (10–30 с) происходило равномерное накопление контрастного вещества всей железой, участок в крючковидном отростке ПЖ был изоконтрастным. В начале венозной фазы исследования (после 30 с) контрастирование железы не изменялось. Однако с 67 секунды наблюдалось вымывание контрастного вещества в проекции головки ПЖ, на данном участке определялась гипоконтрастная зона, которая также отчетливо выделялась в режиме «максимального усиления» (рис. 3.21).

При проведении ТИС – анализа кривых «время – интенсивность в области интереса (ROI), установленной на гипоконтрастной зоне опухоли и в интактной паренхиме, получили следующие данные, представленные в табл. 3.11.

**Таблица 3.11.** ТИС – анализ опухоли ПЖ

Пок-ли	AT (сек)	Imax (дБ)	TTP (сек)	AUC (дБ*сек)	Wash in (сек)	Wash out (сек)	IMAX (%)
<b>ROI</b>	16	20	55	604	45	50	91
<b>инт. паренх.</b>	12	22	27	1160	48	61	100

\*ROI - область интереса, AT – arrival time (время от момента введения контрастного вещества до появления контрастирования), Imax – maximal intensity (максимальная интенсивность), TTP – time-to-peak (время до пика интенсивности), AUC – area under the curve (площадь под кривой), Wash in - накопление контрастного вещества, Wash out – вымывание контрастного вещества



**Рисунок 3.21. Ультразвуковые изображения с контрастным усилением:** А – В - режим исследования; Б – артериальная фаза контрастного усиления (17 сек): головка ПЖ окрашивается равномерно с окружающей паренхимой; В – венозная фаза контрастного усиления (67 сек): в области головки ПЖ определяется гипоконтрастная зона (указана стрелками); Г – режим «Максимального усиления»: гипоконтрастное образование в проекции головки ПЖ (указано стрелками)

Из табл. 3.11 видно, что все показатели ТИС – анализа в области интереса (ROI) отличались от показателей интактной паренхимы. Существенное уменьшение площади под кривой (AUC), увеличение времени до пика (TTP) и раннее начало вымывания (Wash out) контрастного вещества в области интереса (ROI) свидетельствовали о наличии аденокарциномы ПЖ.

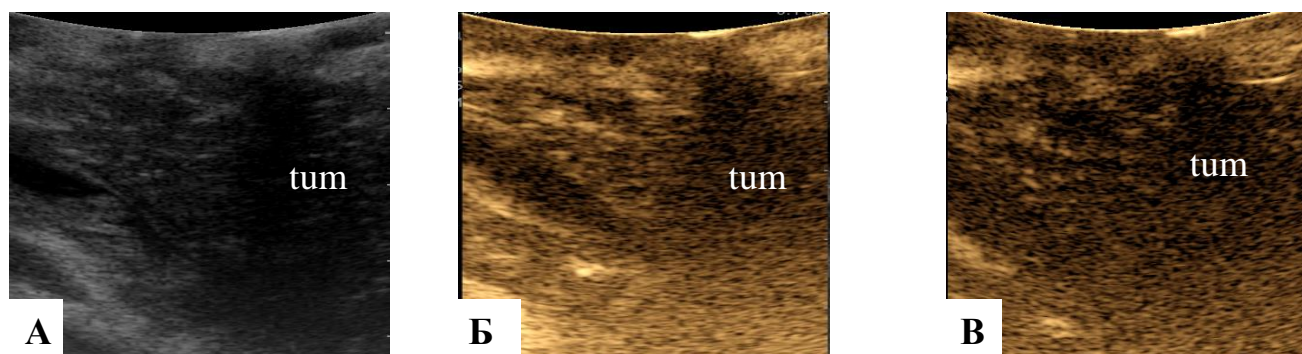
Заключение. Перфузионное изображение изменений в области головки ПЖ соответствует аденокарциноме.

#### **Интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ)(10.03.16)**

Головка ПЖ увеличена, структура паренхимы неоднородна с гиперэхогенной исчерченностью. При контрастном усилении в артериальную фазу происходит гетерогенное накопление контрастного вещества паренхимой железы. В венозную фазу контрастного усиления в области крючковидного отростка



наблюдается вымывание контрастного вещества, определяется гипоконтрастная зона (рис. 3. 21).



**Рисунок 3.21. ИОУЗИ с контрастным усилением:** А – В-режим: изоэхогенное образование (tum) в области крючковидного отростка ПЖ; Б – артериальная фаза контрастного усиления: образование (tum) изоконтрастно, В – венозная фаза контрастного усиления: образование гипоконтрастно

**Оперативное вмешательство (10.03.16):** панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника.

**Гистологическое исследование.** В большинстве исследованных фрагментов в ткани поджелудочной железы, в околопанкреатической клетчатке, в стенке холедоха на всем протяжении, включая ампулярную зону, и во всех слоях стенки 12-перстной кишки определяется обилие раковых эмболов в расширенных лимфатических сосудах. Эмболы представлены солидными комплексами крупных раковых клеток, частью - перстневидных клеток. В 22 из 25 лимфоузлов околопанкреатической клетчатки - метастазы рака преимущественно в виде многочисленных раковых эмболов в лимфатических сосудах, а также в виде очагов инвазивного роста опухоли. В части лимфоузлов опухоль выходит в окружающую клетчатку. В двух из трех лимфоузлов, выделенных вдоль холедоха - метастазы рака с наличием эмболов в лимфатических сосудах. Опухолевые эмболы в большом количестве определяют на протяжении слизистой оболочки кишки, в подслизистом слое имеются очаги инфильтративного роста в фиброзированной строме. Ткань железы с сохраненной структурой ацинусов и протоков, умеренным перилобулярным фиброзом стромы. В стенке холедоха - выраженная хроническая воспалительная

*инфильтрация в основе слизистой оболочки с реактивной гиперплазией покровного эпителия и желез, имеются очаги интраэпителиальной неоплазии низкой и высокой степени. В краях резекции поджелудочной железы, общего печеночного и пузырного протоков - без элементов опухоли.*

*Заключение. Распространенный характер опухолевого поражения преимущественно в виде многочисленных эмболов низкодифференцированного рака в ткани головки поджелудочной железы и в околопанкреатической клетчатке, в стенке 12-перстной кишки, в стенке холедоха.*

*Таким образом, использование ультразвукового контрастного усиления и, в особенности, анализа кривых «время – интенсивность» (ТИС – анализа) способствовало выявлению аденокарциномы в проекции головки ПЖ, что подтвердилось при гистологическом исследовании. Вероятно, обусловлено это тем, что в отличие от контрастных средств для КТ/МРТ исследований, гексафторид серы, связываясь с эритроцитами крови, не проникает в межклеточные пространства, благодаря чему удалось оценить миграцию микропузырьков газа в сосудах опухоли. А применение ТИС – анализа позволило получить количественные показатели для качественного сравнения данных параметров опухоли и интактной паренхимы поджелудочной железы. Применение контрастного усиления при ИОУЗИ позволило более четко определить границы опухоли, что помогло хирургам выполнить резекцию в пределах здоровых тканей.*

#### ***Клинический пример №2.***

*Приводим клиническое наблюдение пациентки с кистозным образованием ПЖ, у которой при предоперационном обследовании был неверно поставлен диагноз кистозной опухоли.*

*Пациентка И., 56 лет, поступила в Институт хирургии им. А.В. Вишневского с жалобами на боль в области правого подреберья.*

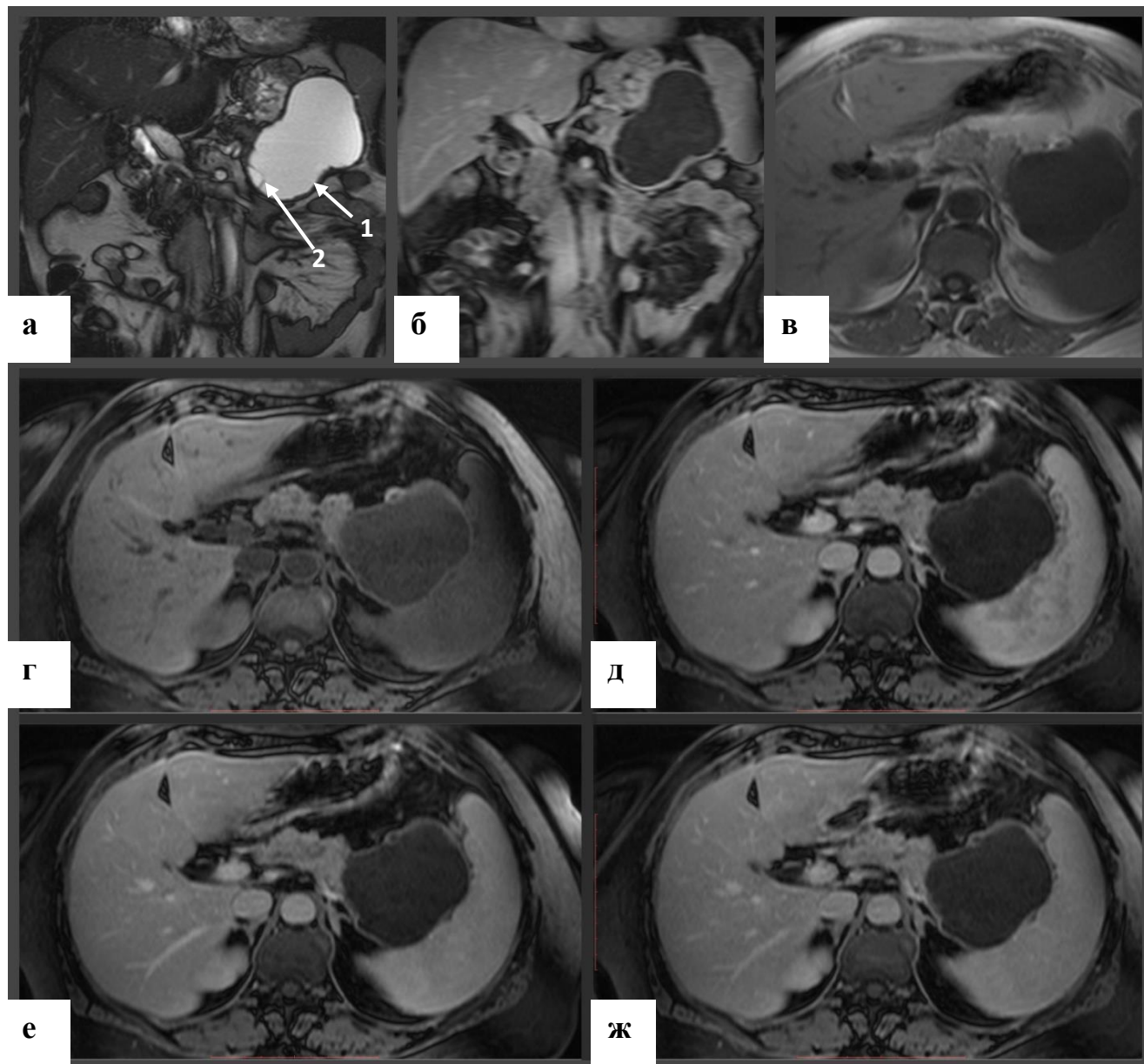
***Анамнез заболевания.** Пациентка больна с 2007 г., когда при обследовании выявили кистозную опухоль хвоста ПЖ размером около 40–50 мм. По данным*

*магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости (01.12.2015): в области хвоста ПЖ определялось кистозное образование размерами 5,5 x 6,6 см, с наличием внутренних включений, не накапливающее контрастный препарат, и дочерними кистами по поверхности, в содержимом определялись белковые примеси; при контрастировании отмечалось умеренное контрастное усиление стенок и перегородок кисты. Указанное образование прилежало к большой кривизне желудка, внутренней поверхности селезенки и селезеночной вене и верхнему полюсу левой почки. Заключение: жидкостное образование хвоста ПЖ (осложненная киста? солидная псевдопапиллярная опухоль ПЖ). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости кистозное образование расценивали как муцинозную цистаденому. Образование имело четкие контуры, утолщенные до 2,5 мм стенки, в структуре опухоли визуализировали тонкие перегородки. При динамическом наблюдении размеры кисты увеличились с 50 до 100 см. Пациентка была госпитализирована в отдел абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского для дообследования и выбора тактики хирургического лечения.*

***МРТ брюшной полости (описано амбулаторное исследование, выполненное в другом учреждении).*** Поджелудочная железа правильно расположена, определяется размерами: головка – 2,6 см, тело – 2,2 см, хвост увеличен в размере за счет образования неправильной округлой формы в его структуре. Размер образования – 80 x 76 x 89 мм. Образование имеет кистозное строение, неравномерно утолщенную до 5 мм, гипоинтенсивную на T2ВИ капсулу, создается впечатление о незначительном накоплении ею контрастного вещества при динамическом контрастном усилении. Содержимое образования однородное, сигнал соответствует жидкости. В структуре визуализируются единичные тонкие перегородки (рис. 3.21). Признаков связи с главным панкреатическим протоком нет. Сигнал от паренхимы железы не изменен. Парапанкреатическая клетчатка не инфильтрирована. Парапанкреатические

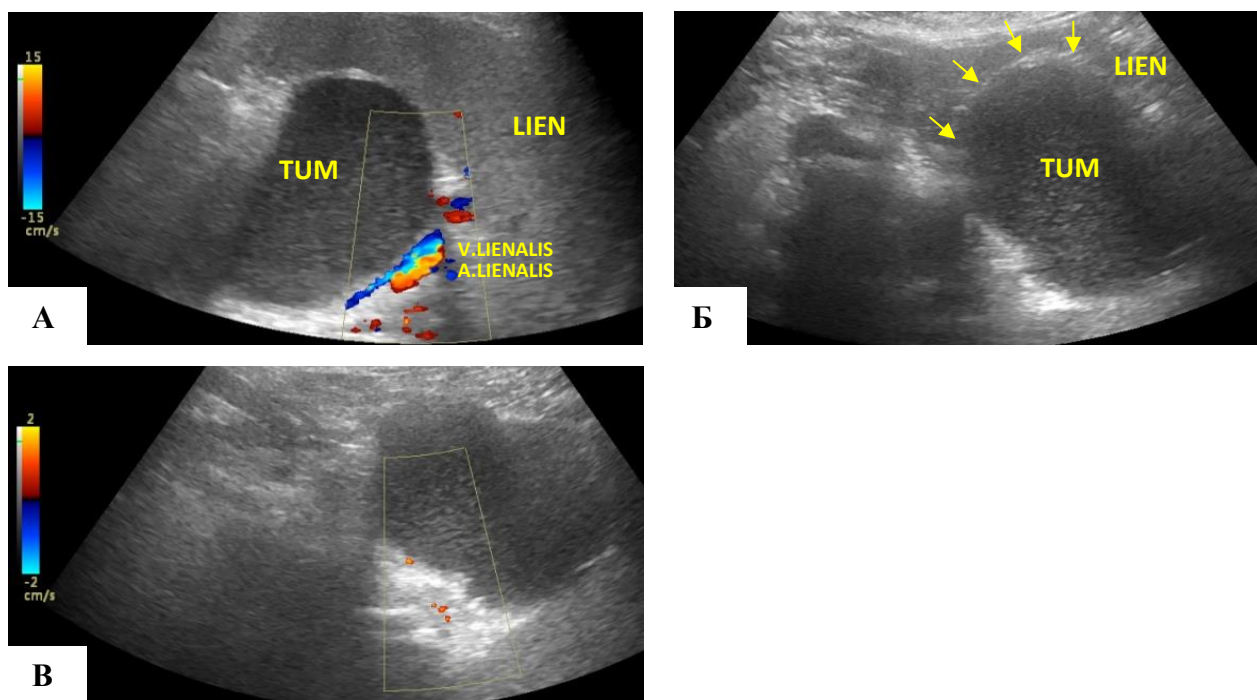
лимфоузлы не увеличены. Образование прилежит к синусу селезенки, компримируя селезеночную вену.

Заключение. Магнитно-резонансная картина кистозного образования в хвосте ПЖ в большей степени соответствует муцинозной цистаденоме, менее вероятно кисте.



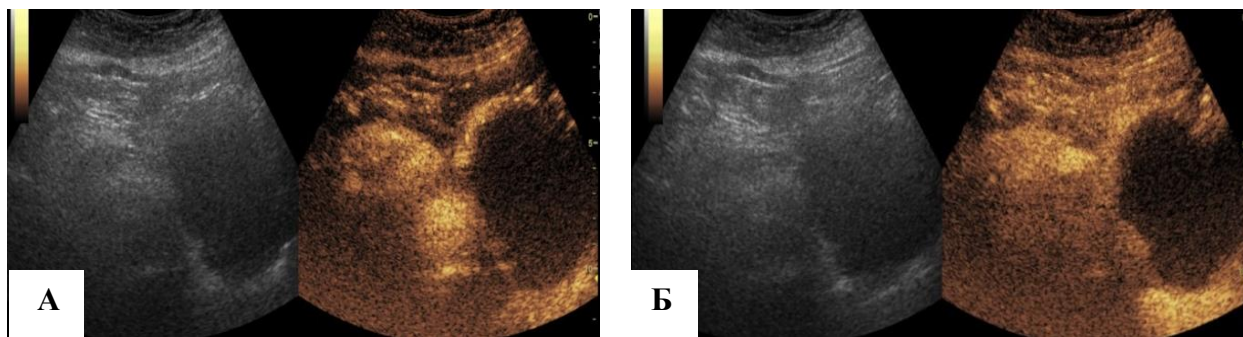
**Рисунок 3.21.** Магнитно-резонансные изображения органов брюшной полости в режиме T2ВИ (а), T1ВИ (б) и FLAIR (в) и в режиме T1ВИ до (г) и после (д–ж) внутривенного контрастирования, а, б – коронарные проекции, в–ж – аксиальные проекции. Кистозное образование в хвосте поджелудочной железы, слабое накопление контрастного вещества капсулой образования (1 – неравномерно утолщенная капсула образования; 2 – тонкая перегородка в структуре образования)

**Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства.** Поджелудочная железа: головка – 24 мм, тело – 19 мм, хвост – 27 мм. Контуры железы ровные, четкие, паренхима повышенной эхогенности, структура диффузно неоднородная, панкреатический проток не расширен. В дистальном отделе хвоста ПЖ определяется кистозное образование размерами 89 x 70 мм, в гиперэхогенной капсуле толщиной до 3 мм, с неоднородным мелкодисперсным эхогенным содержимым, по внутреннему контуру стенки кистозного образования определяются единичные полиповидные разрастания (рис. 3.22, А). При дуплексном сканировании в капсуле образования регистрируются единичные сосудистые сигналы (рис. 3.22, Б). Образование достигает ворот селезенки, оттесняет селезеночные сосуды с признаками умеренной компрессии по вене (рис. 3.22, В).



**Рисунок 3.22. Ультразвуковые изображения поджелудочной железы и селезенки:** А – образование оттесняет селезеночную артерию и вену (TUM – образование, A.V. LIENALIS – селезеночная артерия и вена, LIEN – селезенка); Б – стрелками указана стенка кистозного образования (TUM – образование, LIEN – селезенка); В – в режиме ЦДК в стенке кисты определяются единичные сосудистые сигналы

Далее было выполнено контрастное усиление: в браунюлю болюсно было введено 2,5 мл контрастного препарата Соновью (Бракко, Италия), и дополнительно введено 10 мл физиологического раствора для оценки характера контрастирования во все фазы контрастного усиления. В раннюю артериальную фазу (10–15 с) происходило активное накопление контрастного вещества стенкой кисты (“гиперконтрастирование”), в венозную фазу исследования (52 с) происходило медленное вымывание контрастного вещества стенкой кисты (стенка становилась изоконтрастной по отношению к окружающей паренхиме ПЖ) (рис. 3.23).

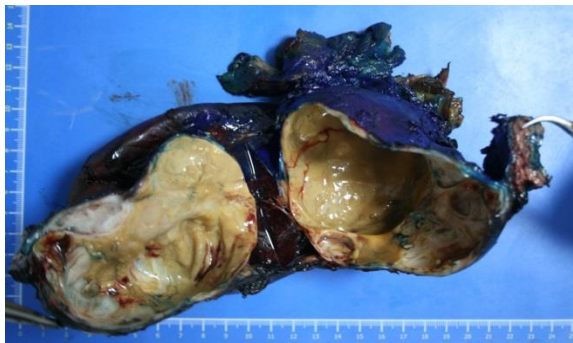


**Рисунок 3.23.** Ультразвуковые изображения с контрастным усилением: А – артериальная фаза (11 с); Б – венозная фаза (52 с)

Заключение. Кистозная опухоль хвоста ПЖ (по данным, полученным при контрастном усилении, наиболее вероятно, муцинозная цистаденома), учитывая ультразвуковую картину без контрастного усиления, нельзя исключить цистаденокарциному.

На основании полученных данных пациентке был поставлен диагноз: муцинозная цистаденома. Принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме расширенно-комбинированной дистальной гемипанкреатэктомии, спленэктомии, дренирования брюшной полости.

**Оперативное вмешательство (16.03.2016): дистальная резекция ПЖ, спленэктомия, дренирование брюшной полости.** Выполнено удаление селезенки с хвостом ПЖ (рис. 3.24).

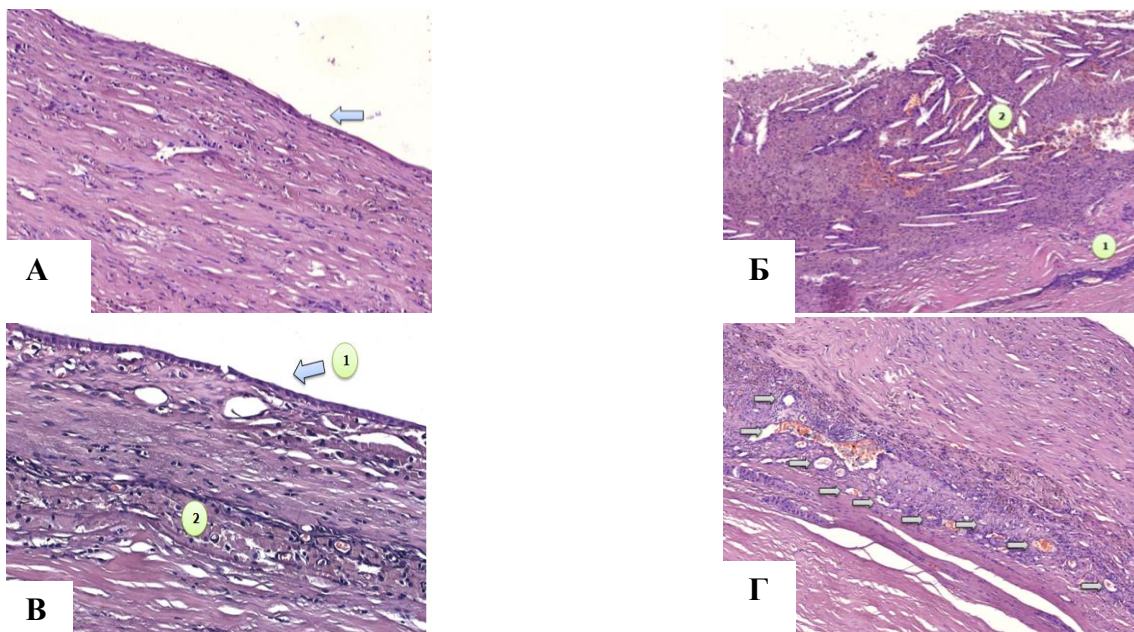


**Рисунок 3.24. Макропрепарат.** В хвосте поджелудочной железы однокамерное кистозное образование с плотно-эластичной, местами трабекулярной, белесовато-желтоватой стенкой толщиной 0,2–0,4 см, с наличием тусклых охряно-желтых наложений

**Гистологическое исследование.** Стенка кисты представлена фиброзной тканью с гиалинозом, очагами хронической воспалительной инфильтрации. На большем протяжении эпителиальная выстилка не определялась (рис. 3.25, А). На внутренней поверхности кисты, а также в толще стенки имелись скопления детрита, кристаллов холестерина и макрофагов с наличием единичных гигантских многоядерных клеток инородных тел (рис. 3.25, Б). Лишь на отдельных участках была обнаружена сохранная выстилка из однорядного кубического эпителия без признаков атипии (рис. 35, В). В толще стенки определялись многочисленные мелкие кровеносные сосуды (рис. 3.25, Г), а также сохраненные протоки и ацинусы ПЖ.

**Заключение.** Морфологическая структура образования наиболее соответствует давней ретенционной кисте ПЖ с вторичными изменениями.

Таким образом, учитывая характер эпителиальной выстилки, отсутствие достоверных признаков наличия овариоподобной стромы, а также выраженные вторичные изменения в стенке кисты в виде гиалиноза, отложений кристаллов холестерина и скоплений макрофагов, данное кистозное образование было расценено как давняя ретенционная киста ПЖ с вторичными изменениями.



**Рисунок 3.25. Микпрепараты, окраска гематоксилином и эозином:** а – стенка кисты, эпителиальная выстилка не определяется (стрелка). x200; б – стенка кисты, эпителиальная выстилка не определяется (1). На внутренней поверхности кисты скопления кристаллов холестерина и макрофагов (2).x100; в – определяются участки сохранной выстилки кисты, представленные однорядным кубическим эпителием без признаков атипии (1). В толще стенки скопления макрофагов (2). x200; г – в толще стенки имелись участки с наличием многочисленных капилляров и мелких сосудов (часть из них указана стрелками). x100

Особенности контрастирования данного образования могут быть объяснены наличием выраженных вторичных изменений в стенке кисты. Следует учесть, что данное образование было впервые диагностировано в 2007 г., когда его размер составлял 4–5 см. На момент выполнения оперативного вмешательства в 2016 г. максимальный размер кистозного образования составлял почти 10 см. За этот достаточно длительный период времени оно подверглось различным изменениям вторичного характера, которые обусловили особенности его строения.



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенной работы на основании ультразвукового исследования с контрастным усилением 64 пациентов с образованиями поджелудочной железы было выделено 2 группы наблюдений. В **1 группу** вошло 55 солидных образований, которые были разделены на 3 подгруппы, в зависимости от характера контрастного усиления (подг. 1.1. – гипоконтрастные, подг. 1.2. – изоконтрастные, подг. 1.3. – гиперконтрастные), во **2 группу** вошло 10 кистозных образований.

В процессе наименования каждой подгруппы **1 группы** возникли следующие трудности:

1. Нет общепринятой русскоязычной терминологии о характере контрастирования опухолей при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением;

2. В литературе не описано, соответственно какой фазе контрастного усиления (артериальной/венозной) поджелудочной железы следует дифференцировать образования.

Согласно методическим рекомендациям Европейской Федерации Общества по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) по проведению ультразвукового исследования при патологических состояниях внепеченочных органов с контрастным усилением выделяют следующие типы образований [111]:

- «nonenhancing» - «не усиленные»;
- «hyperenhancing» - «гиперусиленные»;
- «isoenhancing» - «изоусиленные»;
- «hypoenhancing» - «гипоусиленные».

Степень контрастирования образований устанавливается при сравнении со степенью контрастирования окружающей паренхимы исследуемого органа.

Для решения данной проблемы воспользовались классификацией, описанной в диссертации Ветшевой Н.Н., представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук [2], а для проведения стандартизации характер

перфузионного изображения мы описали и выделили образования в группы, согласно артериальной фазе контрастного усиления:

- «**Гипоконтрастными**» считались образования, которые накапливали контрастное вещество хуже, чем интактная паренхима поджелудочной железы.

- «**Изоконтрастные**» образования копили контрастное вещество аналогично интактной паренхиме железы.

- «**Гиперконтрастные**» образования накапливали контрастное вещество больше, чем окружающая паренхима.

#### **4.1. Методика ультразвукового исследования поджелудочной железы с контрастным усилением**

Нами разработана методика проведения УЗИ ПЖ с КУ, подробно описанная в главе 2.

В ходе работы решались задачи, ассоциированные с данной методикой:

##### 1. Фазы контрастного усиления поджелудочной железы при проведении ультразвукового исследования с контрастным усилением.

В различных источниках описывают разные фазы КУ:

- артериальную (10 – 30 сек) и венозную (30 – 120 сек) [56,62,111],

- артериальную (до 30 сек) и позднюю (после 30 сек) [14]

- ранняя (10-30 сек) и поздняя (30 – 120 сек) фазы [142]

- артериальная, венозная и отсроченная фазы [43,54].

Так как большинство авторов считают, что существует две фазы КУ ПЖ – артериальная (10 – 30 сек) и венозная (30 – 120 сек), а также, учитывая артериальное кровоснабжение органа, мы описывали перфузионные изображения опухолей в данные фазы КУ.

2. Доза контрастного вещества. В большинстве публикаций мировой литературы описывают введение 2,4 мл гексафторида серы [13,14,56,72]. Для оценки перфузионного изображения мы приняли решение вводить КВ в двух вариантах дозировки: 18 пациентам вводили 1,2 мл гексафторида серы, 46 пациентам - 2,4

мл. При сравнении получаемого изображения в случаях, где применяли КУ в дозе 1,2 мл, качество исследования не ухудшалось. Это связано с тем, что ПЖ обладает обильным артериальным кровоснабжением и располагается рядом с крупными артериальными стволами, следовательно, введение малой дозы КВ не ухудшает перфузионные изображения опухолей ПЖ. Наоборот, при введении более 2,4 мл гексафторида серы, зачастую качество исследования ухудшается, так как происходит чрезмерное «заливание» зоны интереса микропузырьками, вследствие чего не удается четко определить тип перфузионного изображения и границы опухолей. Поэтому рекомендуем вводить 1,2 мл гексафторида серы при исследовании ПЖ.

3. Расположение врача и медицинской сестры при проведении исследования. В литературе не описывают, где нужно находиться врачу (исследователю) и медицинской сестре относительно пациента во время проведения УЗИ с КУ. На наш взгляд это имеет важное значение, так как от удобства исследования зависит и его качество. Нами были предложены схемы расположения врача и медицинской сестры во время проведения УЗИ с КУ, что способствовало сокращению времени исследования.

4. Подготовка контрастного вещества для ультразвукового исследования.

В ходе работы мы выявили - чрезмерное встряхивание гексафторида серы во флаконе при изготовлении КУ для исследования способствует разрушению части микропузырьков, что несколько ухудшает перфузионное изображение. Поэтому рекомендуем встряхивать раствор энергично, но поэтапно, выдерживая паузы по 2 секунды, до получения однородной консистенции, во избежание разрушения микропузырьков гексафторида серы во флаконе и для получения качественного контрастирования.

5. Методика введения контрастного вещества. В литературе при описании методики проведения УЗИ с КУ указывают лишь дозировку, и место введения КВ [13,56,111]. Однако при проведении исследований мы выявили, что введение

КВ, а затем физиологического раствора для промывки друг за другом в свободный конец периферического венозного катетера увеличивает время между двумя действиями, после чего увеличивается время от начала введения КВ до его первого появления в исследуемом органе. Поэтому мы рекомендуем вводить КВ через свободный конец катетера, а физиологический раствор - следом за КВ, через дополнительный инъекционный порт катетера (подробное описание см. в разделе 2.2.1.2.).

#### **4.2. Подходы к выполнению интраоперационного ультразвукового исследования (ИОУЗИ) поджелудочной железы с контрастным усилением**

Применение ИОУЗИ с КУ в панкреатологии описано крайне скудно. В 2011 году итальянские коллеги провели пилотное исследование и оценили роль ИОУЗИ с КУ в хирургии ПЖ [128]. Они допускают, что данный метод можно использовать для интраоперационного исследования ПЖ до ее резекции, однако нет четких данных о ценности внедрения данной методики в клиническую практику. Возможно, связано это с тем, что они вводили большие дозы гексафторида серы (4,8 мл), что мы считаем нецелесообразным, так как на нашей практике введение более 2,4 мл контрастного вещества мешало исследовать ПЖ и дифференцировать образования, вследствие чрезмерного «заливания» паренхимы железы.

Также вызывало трудности исследование всей паренхимы железы во время КУ. Так как артериальная фаза контрастирования ПЖ длится всего 30 секунд, и нейроэндокринные опухоли дифференцируются именно в эту фазу, нашей задачей было исследовать не те образования, которые четко определялись при стандартном ИОУЗИ, как гипо- или гиперэхогенные, с умеренной или повышенной васкуляризацией, а проводить поиск новых изоэхогенных образований. Поэтому мы тщательно исследовали ПЖ до введения контрастного вещества, и при определении подозрительных участков исследовали данную зону при КУ.

В нашем наблюдении в 2 случаях были выявлены гиперконтрастные образования диаметром менее 10 мм, которые были изоэхогенными при ИОУЗИ в В-режиме. Также в 2 случаях лапароскопическое ИОУЗИ с КУ позволило определить границы образований, которые не определялись при стандартном лапароскопическом ИОУЗИ, что позволило выполнить оперативное вмешательство в адекватном объеме.

В оценке местной распространенности опухолевого процесса у пациентов с аденокарциномами ПЖ наши данные показали значимые результаты. Из 7 наблюдений в 2 случаях было выявлено большее распространение опухолевого процесса, чем при стандартном ИОУЗИ. Мы связываем это со свойствами гексафторида серы циркулировать с током крови, не проникая в межклеточные пространства, что позволило более четко визуализировать как границы опухоли, так и протяженность контакта опухолевых тканей с магистральным сосудом.

Считаем целесообразным оценивать опухолевую инвазию именно в венозную фазу исследования, так как периневральная клетчатка, пораженная онкопроцессом, во всех случаях была гипоконтрастной по сравнению с интактной клетчаткой. Наши данные были подтверждены при гистологическом исследовании.

Однако небольшое количество наблюдений не позволяет однозначно рекомендовать применение контрастного усиления при ИОУЗИ ПЖ. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

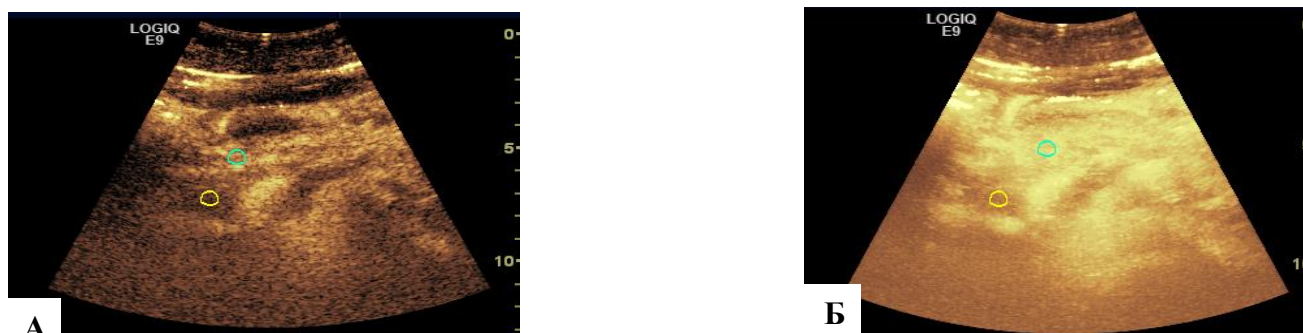
Возможно, ИОУЗИ с КУ будет целесообразно проводить после оперативных вмешательств на поджелудочной железе, для контроля границы резекции на выявление остаточных опухолевых тканей.

Также на наш взгляд, целесообразно использовать ИОУЗИ с КУ при робот – ассистированных операциях на поджелудочной железе для выявления НЭО малых размеров, или изоэхогенных образований при исследовании в В – режиме, что позволит оперирующим хирургам выполнить резекцию в пределах здоровых тканей.

### 4.3. Дифференциально-диагностические критерии образований поджелудочной железы при анализе кривых «время – интенсивность» (ТИС-анализа)

При проведении ТИС – анализа возникала трудность с выделением области интереса. Так как пациенты во время исследования, хоть и поверхностно, но дышат, область интереса зачастую может смещаться от границ выделения, обозначаемого кружком, на экране ультразвукового сканера. Соответственно, в область выделения могут попадать окружающая интактная паренхима или прилежащий сосуд, что изменяет кривую «время – интенсивность», и параметры могут резко отличаться. По-прежнему остается проблемой коррекция дыхательных движений пациента во время исследования для проведения адекватного количественного анализа перфузии исследуемой области. R. Goetti с соавт. сравнили показатели технического уровня количественного анализа перфузии при УЗИ с КУ и КТ с КУ, и показали, что у последнего технический уровень был ниже (составлял 70%), в то время, как у КТ с КУ показатель достигал 100% [70].

Во избежание подобных проблем мы использовали режим «Cine Capture» («Захват кинопетли»), который позволял корректировать перемещение, суммируя все изображения в кинопетле (рис. 4.1). Также при данном режиме удавалось более четко определять миграцию микропузырьков сосудами опухоли.



**Рисунок 4.1. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением**  
А – Изображение без применения режима «Захват кинопетли»; Б – Изображение с применением режима «Захват кинопетли»

Так как изображение, получаемое при режиме «Захват кинопетли», получается смазанным, рекомендуем применять режим после просмотра обычной кинопетли для более точной визуализации области интереса.

В мировой литературе применение данной методики при ТИС- анализе не описано. Однако наши данные, полученные при использовании режима «Захват кинопетли» показали статистически значимые результаты.

При проведении ТИС - анализа аденокарцином, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита мы использовали следующие показатели: максимальная интенсивность ( $I_{max}$ ), время до пика (Time-to-peak), время от момента введения до начала появления контрастирования (Arrival time), площадь под кривой (Area under the curve), накопление контрастного вещества («Wash in») и вымывание контрастного вещества («Wash out»).

Показатели «wash in» и «wash out» введены нами впервые. При анализе мировой литературы об УЗИ с КУ данные показатели не описаны. «Wash in» и «Wash out» рассчитывали по формулам при подгонке кривых «время – интенсивность»:

- «Wash in» =  $A(1-\exp(-kt))+ B$ , где  $A$  – максимальная интенсивность контрастного вещества,  $B$  – сигнал от ткани (базовая линия) при отсутствии контрастного вещества в заданный начальный момент времени (при  $t=0$ ),  $k$  – константа времени.  $A+B$  = контрастное вещество + ткань = уровень плато;

- «Wash out» =  $A\exp(-kt)+B$ , где  $A$  – интенсивность сигнала от контрастного вещества,  $B$  – интенсивность сигнала от ткани = базовая линия,  $k$  – константа времени.  $A+B$  - начальный уровень интенсивности.

По результатам ультразвукового исследования с контрастным усилением образований **1 группы** ( $n=55$ ) описаны ультразвуковые характеристики и характер контрастного усиления солидных опухолей в зависимости от их гистологического строения, представленные эхогенностью в В-режиме, характером васкуляризации в режиме ЦДК/ЭДК, и типом перфузионного

изображения в артериальную (10-30 сек) и венозную (30 – 120-150 сек) фазы контрастного усиления.

В нашем исследовании выявлены следующие дифференциально-диагностические критерии **аденокарциномы** поджелудочной железы и **псевдотуморозной формы хронического панкреатита**:

- аденокарциномы гипоконтрастные в артериальную и венозную фазы контрастного усиления (однако судить только по перфузионным изображениям не рекомендуем, так как в наших наблюдениях были и изоконтрастные аденокарциномы);

- более длительное время поступления контрастного вещества до начала контрастирования (Arrival time) у аденокарцином (20,9±4,5сек), в отличие от псевдотуморозного панкреатита (12±1,4сек) (P<0,05);

- максимальная интенсивность сигнала от контрастного вещества (Imax) аденокарцином ниже, чем у псевдотуморозного панкреатита: 13,2±4,5 дБ и 19,6±1,2 дБ, соответственно (P<0,05);

- время до пика контрастного усиления (Time-to-peak) аденокарцином длиннее, чем у псевдотуморозной формы хронического панкреатита: 49,1±2,4 сек и 29,4±1,8 сек, соответственно (P<0,05);

- площадь под кривой (Area under the curve) у аденокарцином меньше, чем у псевдотуморозного панкреатита: 617,1±31,4 дБ\*сек и 989±45,7 дБ\*сек, соответственно (P<0,05) ;

- накопление контрастного вещества (Wash in) практически не отличалось: у аденокарцином составляло 48±6,2 сек, у псевдотуморозного панкреатита - 48,9±3,02 сек (P>0,05);

- вымывание контрастного вещества (Wash out) аденокарцином происходило быстрее (58,7±5,6 сек), чем у псевдотуморозной формы хронического панкреатита (72,4±3,8 сек) (P<0,05).

Большинство авторов описывают аденокарциному ПЖ при перфузионном изображении, как гипоконтрастное образование по отношению к интактной



паренхиме при контрастном усилении[35,111]. Однако в некоторых работах указывают, что около 30% образований являются изо- или гиперконтрастными, что затрудняет дифференциальную диагностику с псевдотуморозной формой ХП [47].

В нашем исследовании в 4 (15%) случаях аденокарциномы были изоконтрастными во все фазы КУ (3 тип перфузионного изображения), вследствие чего данные образования были расценены, как псевдотуморозная форма ХП. В 27% наблюдений диагноз аденокарцинома ПЖ был поставлен только на основании вымывания КУ в изоконтрастной опухоли во время венозной фазы исследования (2 тип перфузионного изображения). При гистологическом исследовании это были умеренно – и низкодифференцированные аденокарциномы. Возможно, такие характеристики перфузионного изображения могут служить индикатором выявления низкодифференцированных аденокарцином ПЖ, что в свою очередь позволит предугадать дальнейший период послеоперационного наблюдения, так как низкодифференцированные раки обладают худшим прогнозом. Поэтому целесообразно проводить дальнейшие исследования в данном направлении.

При анализе кривых «время-интенсивность» **нейроэндокринных опухолей** в зависимости от степени злокачественности (Grade) получены следующие дифференциально-диагностические критерии:

- время поступления контрастного вещества (Arrival time) при G1 короче, чем при G2 ( $10,1 \pm 0,8$  сек и  $12,2 \pm 0,5$  сек, соответственно) ( $P < 0,05$ );
- максимальная интенсивность сигнала от контрастного вещества (IMAX) при G1 выше (G1 -  $35,7 \pm 3,6$  дБ, G2 -  $28,8 \pm 2,2$  дБ);
- время до пика контрастного усиления (Time-to-peak) при G1 короче, чем при G2:  $17,1 \pm 2,6$  сек и  $23,4 \pm 1,9$  сек, соответственно ( $P < 0,05$ );
- площадь под кривой (Area under the curve) при G1 была меньше, чем при G2:  $1315,9 \pm 27,01$  дБ\*сек и  $1265,9 \pm 51,1$  дБ\*сек, соответственно ( $P < 0,05$ );

- накопление контрастного вещества (Wash in) при G1 происходило несколько быстрее ( $23,1 \pm 1,4$  сек), чем при G2 ( $25,9 \pm 1,1$  сек) ( $P < 0,05$ );

- вымывание контрастного вещества (Wash out) при G1 и G2 происходило практически за одинаковое количество времени ( $73,4 \pm 1,6$  сек и  $73,3 \pm 1,6$  сек, соответственно) ( $P > 0,05$ ).

По данным исследования немецких авторов, насчитывающим 60 пациентов с очаговой патологией поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, псевдотуморозная форма хронического панкреатита), определенные параметры кривой времени интенсивности контрастного вещества: время поступления контрастного вещества («arrival time») и время до пика интенсивности («time to peak»), могут способствовать дифференцировке между протоковой аденокарциномой и псевдотуморозной формой хронического панкреатита [85]. Другие параметры (максимальная интенсивность «max intensity» и площадь под кривой «area under the curve») не имели существенной значимости в дифференциальной диагностике. Однако в нашем исследовании статистически достоверными критериями являлись все параметры, кроме показателя «Wash in». Возможно это связано с выраженностью десмопластического процесса в опухоли и фиброзного процесса при псевдотуморозной форме хронического панкреатита.

Нами выявлено, что показатель «Wash in» не является достоверным диагностическим критерием между аденокарциномой и псевдотуморозной формой хронического панкреатита ( $P > 0,05$ ), однако может служить статистически достоверным критерием при дифференциальной диагностике между аденокарциномой и нейроэндокринными опухолями Grade 2, а также псевдотуморозным панкреатитом и нейроэндокринными опухолями ( $P < 0,01$ ). Также статистически достоверным являлось сравнение «wash in» между опухолью и интактной паренхимой ( $P < 0,01$ ). Распределение достоверности каждого показателя для дифференциальной диагностики между вышеперечисленными образованиями представлено в табл. 4.1.

**Таблица 4.1. U-критерий Манна – Уитни для показателей ТИС-анализа при дифференциальной диагностике аденокарциномы, псевдотуморозной формы хронического панкреатита и нейроэндокринных опухолей Grade 2**

Показатель	АК	АК	ХП
	ХП	НЭО G2	НЭО G2
<b>IMAX</b>	P<0,01	P<0,01	P<0,01
<b>TTP</b>	P<0,01	P<0,01	P<0,01
<b>AT</b>	P<0,01	P<0,01	P<0,05
<b>AUC</b>	P<0,01	P<0,01	P<0,01
<b>B</b>	P>0,05**	P<0,01	P<0,01
<b>Wash in</b>	P>0,05**	P<0,01	P<0,05
<b>Wash out</b>	P<0,01	P<0,01	P>0,05**
<b>Imax</b>	P<0,01	P<0,01	P<0,01

\* АК – аденокарцинома, ХП – хронический панкреатит, НЭО G2 – нейроэндокринная опухоль Grade 2; IMAX – максимальная интенсивность (дБ), TTP – время до пика, AT – время накопления контрастного вещества, AUC – площадь под кривой, B – интенсивность от ткани при отсутствии контрастного вещества, Wash in – накопление контрастного вещества, Wash out – вымывание контрастного вещества, Imax – максимальная интенсивность (%)

\*\* P>0,05 – статистически недостоверный признак

Таким образом, применяя разработанную методику выполнения УЗИ с КУ, удалось выявить и определить дифференциально – диагностические критерии солидных опухолей ПЖ, оценить ультразвуковую семиотику кистозных опухолей.

Использование КУ при ИОУЗИ ПЖ позволило оценить местную распространенность опухолевого процесса, проводить топическую диагностику изоэхогенных образований, и, тем самым, уточнить хирургам границы резекции опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковое исследование является наиболее доступным, среди имеющегося на сегодняшний день арсенала методов диагностики. При первичном исследовании органов брюшной полости УЗИ позволяет выявить очаговую патологию. Проведение же дифференциальной диагностики образований зачастую представляет сложности, и пациентов отправляют на КТ и/или МРТ для дообследования.

Активное применение контрастного вещества второго поколения (Соновью, Бракко, Италия) за рубежом позволило повысить значимость ультразвукового метода при исследовании органов брюшной полости, в особенности, поджелудочной железы. Преимуществом гексафторида серы является циркуляция строго в кровеносном русле, не диффундируя в межклеточное пространство, что позволяет более детально в режиме реального времени оценить характеристику контрастирования как опухоли, так и интактной паренхимы железы. Элиминация контрастного вещества, представляющего собой микропузырьки инертного газа, осуществляется легкими с выдыхаемым воздухом, что имеет немало важное преимущество, по сравнению с контрастными веществами, применяемыми для КТ/МРТ – исследований, которые могут быть нефротоксичными. Благодаря этому открывается возможность проведения исследования у пациентов с хронической почечной недостаточностью, с аллергией на йодсодержащие вещества, которым противопоказаны КТ/МРТ исследования с контрастным усилением.

В диагностике протоковой аденокарциномы, как наиболее злокачественного гистологического типа среди опухолей поджелудочной железы, использование контрастного усиления повысило точность ультразвукового метода до 87,8%, а в диагностике солидных опухолей ПЖ – вплоть до 91,7%.

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением занимает немаловажное место и в диагностике функционирующих нейроэндокринных опухолей малых размеров. Данное преимущество обусловлено исследованием

паренхимы железы в режиме реального времени, благодаря чему в раннюю артериальную фазу удастся визуализировать гиперконтрастные образования.

Также в последнее время отмечается тенденция к усовершенствованию УЗИ с контрастным усилением путем применения количественного анализа кривых «время – интенсивность» (TIC – анализа). Немногочисленные работы посвящены применению данной методики при дифференциальной диагностике очаговой патологии поджелудочной железы. Аналогичная картина наблюдается с использованием ИОУЗИ с контрастным усилением в панкреатологии. Описаны лишь единичные пилотные исследования. Однако, проанализировав данные работы, не удастся получить однозначных утверждений о практической значимости ультразвукового исследования поджелудочной железы с применением контрастного усиления.

Противоречивость литературных данных, отсутствие четких дифференциально – диагностических критериев опухолей ПЖ при УЗИ с контрастным усилением (в особенности при количественном анализе кривых «время – интенсивность»), отсутствие систематизации, а также сохраняющаяся актуальность применения гексафторида серы, обусловили необходимость проведения настоящего исследования.

Поэтому целью нашей работы было изучить возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей поджелудочной железы на основании ультразвуковых перфузионных изображений и параметров кривых «время-интенсивность» сигнала.

Для реализации поставленной цели мы старались разработать оптимальную методику ультразвукового исследования с контрастным усилением для проведения качественной и количественной оценки перфузионного ультразвукового изображения опухолей поджелудочной железы. В процессе работы определялись критерии первичной и дифференциальной диагностики гипо-, изо- и гиперконтрастных образований поджелудочной железы на основании данных ультразвукового исследования с контрастным усилением, и

оценивалась информативность данного метода в проведении дифференциальной диагностики опухолей поджелудочной железы. С помощью новых, разработанных нами протоколов ультразвукового исследования с контрастным усилением, определены дифференциально-диагностические критерии опухолевого и воспалительного процессов в ткани поджелудочной железы на основании данных ультразвуковых перфузионных изображений и кривых «время – интенсивность» сигнала. Также проведена оценка возможностей ультразвукового исследования с контрастным усилением в определении инвазии опухоли в окружающие структуры.

В соответствии с поставленными задачами настоящее исследование было запланировано как проспективное, включающее 64 пациента с образованиями поджелудочной железы, находившихся на лечении в отделе абдоминальной хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в период с февраля 2015 года по ноябрь 2017 года. Мужчин было 26 (40%), женщин – 38 (60%) человек. Средний возраст пациентов составил  $53 \pm 10,8$  лет (от 23 до 77 лет). Всем пациентам на дооперационном этапе выполняли комплексное трансабдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы; мультиспиральную компьютерную томографию с контрастным усилением и магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением; гистологическое исследование материала.

Комплексное трансабдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы включало в себя: сканирование в режиме серой шкалы, цветное доплеровское картирование скоростей кровотока и энергии потока, импульсно-волновое доплеровское сканирование.

В процессе работы было проведено 85 ультразвуковых исследований с контрастным усилением и выявлено 65 образований поджелудочной железы. Из них 21 пациенту (30%) дополнительно было проведено интраоперационное ультразвуковое исследование поджелудочной железы с контрастным усилением.

Было выделено 2 группы наблюдений. В 1 группу вошло 55 солидных образований ПЖ, во 2 группу – 10 кистозных образований ПЖ.

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением проводили в 2 этапа, по разработанной методике. Первым этапом при введении контрастного вещества гексафторида серы оценивали локализацию, характер перфузионного изображения очагового образования поджелудочной железы в артериальную и венозную фазы контрастного усиления, который сравнивали с перфузионным изображением интактной паренхимы поджелудочной железы. Распространение опухолевого процесса на магистральные сосуды оценивали преимущественно в венозную фазу контрастного усиления, когда происходило контрастирование перинеуральной клетчатки вдоль сосуда.

Для проведения ультразвукового исследования поджелудочной железы с контрастным усилением использовали эхоконтрастный препарат гексафторид серы в двух дозировках: 1,2мл и 2,4мл. В ходе работы было выявлено, что оптимальной дозировкой контрастного вещества гексафторида серы для исследования поджелудочной железы является 1,2 мл. Обусловлено это тем, что в некоторых случаях (у пациентов со сниженной массой тела, с нормальной паренхимой поджелудочной железы) наблюдалось чрезмерное «заливание» железы, вследствие чего качество перфузионного изображения железы ухудшалось. Исследование проводили с использованием низкого механического индекса (MI), равного 0,09-0,1. Оценивали перфузию опухоли и паренхимы поджелудочной железы в артериальную (10-30 сек) и венозную (31 – 120-150 сек) фазы контрастного усиления. Исследование длилось около двух минут, при необходимости в конце венозной фазы исследовали печень на выявление метастазов.

При поиске функционирующих нейроэндокринных опухолей по истечении венозной фазы контрастного усиления дополнительно использовали режим «вспышки» («Flash»), что позволяло разрушить микропузырьки одним нажатием

кнопки, после чего вновь наблюдалось поступление оставшихся микропузырьков в сосуды образования.

В случаях, когда затруднялось определение границ опухоли при контрастном усилении, дополнительно использовали режим максимального усиления контуров («Max Enhance»), что позволяло перейти к визуализации с высоким механическим индексом, благодаря чему происходило суммирование всех сигналов от микропузырьков в образовании.

По завершению первого этапа выявленные солидные образования разделили на подгруппы: 1.1. – гипоконтрастные, 1.2. – изоконтрастные, 1.3. – гиперконтрастные. Во 2 группе определяли ультразвуковую семиотику кистозных опухолей при контрастном усилении.

Вторым этапом по разработанной методике проводили анализ кривых «время – интенсивность» (TIC – анализ), полученных путем постановки области интереса (ROI) на опухоль и на интактную паренхиму при многократном просмотре записанной кинопетли. Оценивали следующие показатели: время поступления контрастного вещества (Arrival time), максимальную интенсивность (Imax), время до пика (Time-to-peak), площадь под кривой (Area under the curve), накопление (Wash in), вымывание (Wash out). Полученные данные выписывали в таблицы, цифровые значения сравнивали между опухолями и интактной паренхимой, а также между опухолями, для определения дифференциально - диагностических критериев.

Интраоперационное ультразвуковое исследование с контрастным усилением проводили также в 2 этапа по разработанной методике:

1. Стандартное ИОУЗИ (B-режим, режим ЦДК/ЭДК)
2. ИОУЗИ с контрастным усилением.

У пациентов с протоковой аденокарциномой, выявленной при дооперационном обследовании, требовалось оценить местную распространенность опухолевого процесса, что позволило уточнить границы резекции опухоли. У пациентов с нейроэндокринными опухолями ПЖ



исследование было ориентировано на топическую диагностику и определение границ образований.

По результатам ультразвукового исследования с контрастным усилением образований 1 группы наблюдения выявлены следующие дифференциально – диагностические критерии протоковой аденокарциномы ПЖ, при сравнении с псевдотуморозной формой хронического панкреатита:

- аденокарциномы, в основном, гипоконтрастные в артериальную и венозную фазы контрастного усиления;
- более длительное время поступления контрастного вещества до начала контрастирования (Arrival time) у аденокарцином ( $20,9 \pm 4,5$  сек), в отличие от псевдотуморозного панкреатита ( $12 \pm 1,4$  сек) ( $P < 0,05$ );
- максимальная интенсивность сигнала от контрастного вещества ( $I_{max}$ ) аденокарцином ниже, чем у псевдотуморозного панкреатита:  $13,2 \pm 4,5$  дБ и  $19,6 \pm 1,2$  дБ, соответственно ( $P < 0,05$ );
- время до пика контрастного усиления (Time-to-peak) аденокарцином длиннее, чем у псевдотуморозной формы хронического панкреатита:  $49,1 \pm 2,4$  сек и  $29,4 \pm 1,8$  сек, соответственно ( $P < 0,05$ );
- площадь под кривой (Area under the curve) у аденокарцином меньше, чем у псевдотуморозного панкреатита:  $617,1 \pm 31,4$  дБ\*сек и  $989 \pm 45,7$  дБ\*сек, соответственно ( $P < 0,05$ );
- накопление контрастного вещества (Wash in) практически не отличалось: у аденокарцином составляло  $48 \pm 6,2$  сек, у псевдотуморозного панкреатита -  $48,9 \pm 3,02$  сек ( $P > 0,05$ );
- вымывание контрастного вещества (Wash out) аденокарцином происходило быстрее ( $58,7 \pm 5,6$  сек), чем у псевдотуморозной формы хронического панкреатита ( $72,4 \pm 3,8$  сек) ( $P < 0,05$ ).

В нашем наблюдении было выявлено 3 типа перфузионных изображения аденокарцином:

- 1 тип – образование оставалось гипоконтрастным все фазы контрастного усиления, в 15 (58%) наблюдениях;
- 2 тип – образование было изоконтрастным в артериальную фазу, и гипоконтрастным в венозную фазу контрастного усиления, в 7 (27%) наблюдениях;
- 3 тип – образование сохраняло изоконтрастность во все фазы контрастного усиления, в 4 (15%) наблюдениях.

Дифференциально – диагностическими критериями нейроэндокринных опухолей ПЖ, в зависимости от степени злокачественности (Grade) являлись:

- все образования в артериальную фазу контрастного усиления гиперконтрастны по отношению к интактной паренхиме;
- время поступления контрастного вещества (Arrival time) при Grade 1 короче, чем при Grade 2 ( $10,1 \pm 0,8$  сек и  $12,2 \pm 0,5$  сек, соответственно) ( $P < 0,05$ );
- максимальная интенсивность сигнала от контрастного вещества (IMAX) при Grade 1 выше (Grade 1 -  $35,7 \pm 3,6$  дБ, Grade 2 -  $28,8 \pm 2,2$  дБ);
- время до пика контрастного усиления (Time-to-peak) при Grade 1 короче, чем при Grade 2:  $17,1 \pm 2,6$  сек и  $23,4 \pm 1,9$  сек, соответственно ( $P < 0,05$ );
- площадь под кривой (Area under the curve) при Grade 1 была меньше, чем при Grade 2:  $1315,9 \pm 27,01$  дБ\*сек и  $1265,9 \pm 51,1$  дБ\*сек, соответственно ( $P < 0,05$ );
- накопление контрастного вещества (Wash in) при Grade 1 происходило несколько быстрее ( $23,1 \pm 1,4$  сек), чем при Grade 2 ( $25,9 \pm 1,1$  сек) ( $P < 0,05$ );
- вымывание контрастного вещества (Wash out) при Grade 1 и Grade 2 происходило практически за одинаковое количество времени ( $73,4 \pm 1,6$  сек и  $73,3 \pm 1,6$  сек, соответственно) ( $P < 0,05$ ).

При сравнительном анализе данных ТИС – анализа нами показано, что для проведения дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы и псевдотуморозной формы хронического панкреатита наиболее достоверными являются показатели «Imax», «TTP», «AT», «wash out» ( $p < 0,01$ ).

Во 2 группе наблюдения выявлены дифференциально - диагностические критерии кистозных опухолей ПЖ. Накопление контрастного вещества капсулой и, самое важное, внутренними включениями (перегородки и узелки в стенках) является диагностическим признаком муцинозной цистаденомы, как потенциально злокачественного новообразования. Данные критерии позволили отличить кистозные опухоли поджелудочной железы от псевдокист.

Таким образом, в результате проведения настоящего исследования была показана целесообразность проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением у пациентов с опухолями поджелудочной железы, дополнения исследования применением количественного анализа перфузии (с построением кривых «время-интенсивность») для дифференциальной диагностики выявленных опухолей, в особенности протоковых аденокарцином и псевдотуморозной формы хронического панкреатита. При интраоперационном ультразвуковом исследовании целесообразно использование контрастного усиления для проведения топической диагностики изоэхогенных функционирующих нейроэндокринных опухолей, оценке границ опухолевого процесса у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы при определении объема оперативного вмешательства.

## ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением, включающее подбор дозировки и способ введения контрастного вещества гексафторида серы, проведение анализа кривых «время – интенсивность» (ТИС-анализа), позволяет получить оптимальные перфузионные изображения образований, вычислить количественные показатели опухолей и интактной паренхимы поджелудочной железы, что способствует стандартизации протоколов ультразвукового исследования.

2. На основании перфузионных изображений и кривых «время – интенсивность» сигнала возможна диагностика и дифференциальная диагностика опухолей ПЖ с оценкой характера накопления контрастного вещества и определения максимальной интенсивности сигнала (IMAX).

Гипоконтрастные образования накапливают контрастное вещество менее интенсивно, чем интактная паренхима ПЖ; максимальная интенсивность сигнала (IMAX) $<90\%$ . Изоконтрастные образования накапливают контрастное вещество идентично интактной паренхиме ПЖ; максимальная интенсивность сигнала (IMAX) варьируется в пределах 90 - 110%. Гиперконтрастные образования накапливают контрастное вещество интенсивнее, чем интактная паренхима ПЖ; максимальная интенсивность сигнала (IMAX) $>110\%$ .

3. Точность и специфичность ультразвукового исследования с контрастным усилением при выявлении аденокарциномы поджелудочной железы равна 96,36% и 96,15%, соответственно. При диагностике нейроэндокринных опухолей применение гексафторида серы увеличило чувствительность УЗИ до 98,86%. Данный метод целесообразно применять в качестве уточняющего, для дифференциальной диагностики опухолевого и воспалительного процессов в ПЖ при наличии спорных диагностических вопросов при оценке по другим методам лучевого исследования, а также при наличии противопоказаний к КТ/МРТ исследованиям.

4. На основании данных перфузионных изображений и анализа кривых «время – интенсивность» сигнала при УЗИ с контрастным усилением можно констатировать, что чаще наблюдается преимущественно 1 тип перфузионного изображения (опухоль чаще гипоконтрастна во все фазы контрастного усиления) и более длительное время поступления контрастного вещества до начала контрастирования (Arrival time) ( $20,9 \pm 4,5$  сек), а также низкая максимальная интенсивность сигнала ( $I_{max}$ ) от контрастного вещества ( $13,2 \pm 4,5$  дБ) и более продолжительное время до пика контрастирования (Time-to-peak) ( $49,1 \pm 2,4$  сек), при этом площадь под кривой (Area under the curve) при опухолевом процессе меньше ( $617,1 \pm 31,4$  дБ\*сек), также отмечено быстрое вымывание (Wash out) контрастного вещества ( $58,7 \pm 5,6$  сек).

5. Применение ультразвукового исследования с контрастным усилением в 29% случаев позволило выявить на 20-25% больший объем опухолевой инвазии, чем при стандартном ультразвуковом исследовании.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для эффективного проведения ультразвукового исследования поджелудочной железы с контрастным усилением целесообразно учитывать следующее:

- 1) достаточно вводить 1,2 мл гексафторида серы;
- 2) во избежание чрезмерного разрушения микропузырьков контрастного вещества рекомендуем встряхивать раствор энергично, но поэтапно, выдерживая паузы по 2 секунды, до получения однородной консистенции;
- 3) при проведении ультразвукового исследования с контрастным усилением рекомендуем нахождение врача и медицинской сестры по разные стороны от пациента во избежание неудобств, связанных с введением контрастного вещества и проведением исследования;
- 4) при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением необходимо соблюдать точную последовательность действий: сначала болюсно ввести готовую суспензию контрастного вещества в свободный конец периферического катетера, затем через дополнительный инъекционный порт катетера вводить физиологический раствор. Разница между двумя действиями не должна составлять более 2 секунд;
- 5) для корректировки смещения области интереса рекомендуем проведение анализа кривых «время – интенсивность» (TIC – анализа) с использованием режима «Захват кинопетли» («Cine capture»), который позволяет суммировать все изображения на записанной кинопетле, а также более четко определять миграцию микропузырьков гексафторида серы сосудами опухоли.

2. Для проведения достоверной дифференциальной диагностики гипо-, изо- и гиперконтрастных образований ПЖ необходимо применять количественный анализ перфузии (TIC – анализ).

3. Для повышения информативности ультразвукового исследования в топической диагностике нейроэндокринных опухолей, а также при определении границ опухолевого процесса рекомендуем проведение ИОУЗИ с контрастным

усилением. При операциях на поджелудочной железе по поводу нейроэндокринных опухолей исследовать железу предпочтительно в артериальную фазу контрастного усиления. Для уточнения границ опухолевого процесса при контрастном усилении оценивать область интереса необходимо в артериальную и венозную фазы.

4. При выявлении гипо- и изоконтрастных образований следует думать, в первую очередь, об аденокарциноме поджелудочной железы. При выявлении гиперконтрастных образований - о нейроэндокринных опухолях. Для получения характерных показателей кривых «время – интенсивность» сигнала целесообразно дополнять исследование применением количественного анализа перфузии образований.

5. Оценивать опухолевую инвазию в магистральные сосуды целесообразно в венозную фазу контрастного усиления.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ветшева Н. Н. и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике заболеваний поджелудочной железы //Медицинская визуализация. – 2015. – №. 6. – С. 85-92.
2. Ветшева Н.Н. Инструментальная диагностика солидных опухолей поджелудочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ Н.Н. Ветшева. – М., 2017. – 198 с.
3. Зубарев А. В. и др. Применение эхоконтрастных препаратов в клинике и перспективы синхронизации УЗИ, КТ-и МРТ-изображений (собственный опыт и обзор литературы) //Медицинская визуализация. – 2015. – №. 1. – С. 94-114.
4. Камалов Ю. Р., Сандриков В. А., Гаврилов А. В. Использование ультразвукового контраста Levovist при обследовании больных опухолями печени, портальной гипертензией и при ортотопической трансплантации печени //Клиническая физиология. Диагностика-новые методы. – 1998. – С. 144-149.
5. Лелюк В. Г. Ультразвуковая ангиология/Лелюк ВГ //Лелюк СЭ–М.: Реальное время, 2 3.–324 с. – 2003.
6. Фомина С. В. и др. Контрастные препараты для ультразвукового исследования //Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10. – №. 6.
7. Цвибель В. Д., Пеллерито Д. С. Ультразвуковое исследование сосудов. – 2008.
8. Щербакова С. В. и др. Оценка результатов исследования кровотока у больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы с помощью Левовиста //Клиническая физиология. Диагностика-новые методы. – 1998. – С. 149-150.
- 8\*. Котляров П.М. и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике очаговой патологии молочных желез у женщин и мужчин //Медицинская визуализация. – 2015. - №. 2. – С. 120-128.



9. Abbattista T. et al. Diagnosis of liver cirrhosis by transit-time analysis at contrast-enhanced ultrasonography //La radiologia medica. – 2008. – Vol. 113. – №. 6. – P. 860-874.
10. Albrecht T. et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound-january 2004 //Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. – 2004. – Vol. 25. – №. 04. – P. 249-256.
11. Albrecht T. et al. Enhancement of power Doppler signals from breast lesions with the ultrasound contrast agent EchoGen emulsion: subjective and quantitative assessment //Academic radiology. – 1998. – Vol. 5. – P. 195-198.
12. An L. et al. Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma //European journal of radiology. – 2011. – Vol. 80. – №. 3. – P. 675-680.
13. Ardelean M. et al. The value of Contrast-Enhanced Ultrasound in the characterization of vascular pattern of solid pancreatic lesions //Medical ultrasonography. – 2015. – Vol. 17. – №. 1. – P. 16-21.
14. Ardelean M. et al. Contrast Enhanced Ultrasound in the pathology of the pancreas – a monocentric experience //Medical ultrasonography. – 2014. – Vol. 16. – №. 4. – P. 325-331.
15. Ardelean M. et al. The value of Contrast-Enhanced Ultrasound in the characterization of vascular pattern of solid pancreatic lesions //Medical ultrasonography. – 2015. – Vol. 17. – №. 1. – P. 16-21.
16. Ascenti G. et al. Doppler power with contrast media in the characterization of renal masses //La Radiologia medica. – 2000. – Vol. 100. – №. 3. – P. 168-174.
17. Ayida G. et al. Hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) using Echovist®-200 in the outpatient investigation of infertility patients //The British journal of radiology. – 1996. – Vol. 69. – №. 826. – P. 910-913.
18. Beaton C., Cochlin D., Kumar N. Contrast enhanced ultrasound should be the initial radiological investigation to characterise focal liver lesions //European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2010. – Vol. 36. – №. 1. – P. 43-46.

19. Becker D. et al. Echo-enhanced color-and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma //Gastrointestinal endoscopy. – 2001. – Vol. 53. – №. 7. – P. 784-789.
20. Bernatik T. et al. Detection of liver metastases: comparison of contrast-enhanced wide-band harmonic imaging with conventional ultrasonography //Journal of ultrasound in medicine. – 2001. – Vol. 20. – №. 5. – P. 509-515.
21. Bertolotto M. et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography for detecting renal infarcts proven by contrast enhanced CT. A feasibility study //European radiology. – 2008. – Vol. 18. – №. 2. – P. 376-383.
22. Beyer-Enke S. A. et al. Contrast enhanced transabdominal ultrasound in the characterisation of pancreatic lesions with cystic appearance //JOP. Journal of the Pancreas. – 2010. – Vol. 11. – №. 5. – P. 427-433.
23. Blomley M. J. K. et al. Science, medicine, and the future: Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound //BMJ: British Medical Journal. – 2001. – Vol. 322. – №. 7296. – P. 1222.
24. BOGDAHN U. et al. Contrast-Enhanced Transcranial and Extracranial Duplex Sonography: Preliminary Results of a Multicenter Phase II/III Study with SonoVue™ //Echocardiography. – 1999. – Vol. 16. – P. 761-766.
25. Bokor D. et al. Clinical safety of SonoVue™, a new contrast agent for ultrasound imaging, in healthy volunteers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease //Investigative radiology. – 2001. – Vol. 36. – №. 2. – P. 104-109.
26. Bolondi L. et al. New perspectives for the use of contrast-enhanced liver ultrasound in clinical practice //Digestive and liver disease. – 2007. – Vol. 39. – №. 2. – P. 187-195.
27. Brenner D. J., Hall E. J. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure //New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357. – №. 22. – P. 2277-2284.

28. Broillet A. et al. Assessment of myocardial perfusion by intermittent harmonic power Doppler using SonoVue, a new ultrasound contrast agent //Investigative radiology. – 1998. – Vol. 33. – №. 4. – P. 209-215.
29. Brown A. S. et al. Sonovue improves endocardial border detection and variability in assessing wall motion score and ejection fraction during stress echocardiography //Irish journal of medical science. – 2004. – Vol. 173. – №. 1. – P. 13-17.
30. Bulte C. S. E. et al. Contrast-enhanced ultrasound for myocardial perfusion imaging //Anesthesia & Analgesia. – 2012. – Vol. 114. – №. 5. – P. 938-945.
31. Burns P. N., Wilson S. R. Microbubble contrast for radiological imaging: 1. Principles //Ultrasound quarterly. – 2006. – Vol. 22. – №. 1. – P. 5-13.
32. Cagini L. et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma //Critical ultrasound journal. – 2013. – Vol. 5. – №. 1. – P. S9.
33. Chiba Y. //Enhanced ultrasonography in the diagnosis of renal tumors// Nihon Rinsho. – 1998. Vol. 56. - №. 4. – P. 1030–104.
34. Chung Y. E., Kim K. W. Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging //Ultrasonography. – 2015. – Vol. 34. – №. 1. – P. 3.
35. Claudon M. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver–update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS //Ultrasound in medicine & biology. – 2013. – Vol. 39. – №. 2. – P. 187-210.
36. Claudon M. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver–update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS //Ultrasound in medicine & biology. – 2013. – Vol. 39. – №. 2. – P. 187-210.
37. Coppola V. et al. Doppler color ultrasonography with contrast media in the study of eye and orbit neoplasms //La Radiologia medica. – 1997. – Vol. 93. – №. 4. – P. 367-373.

38. Correas J. M., Quay S. D. EchoGen emulsion: a new ultrasound contrast agent based on phase shift colloids //Clinical radiology. – 1996. – Vol. 51. – P. 11.
39. Correas J. M. et al. Contrast-enhanced ultrasonography: renal applications //Journal de radiologie. – 2003. – Vol. 84. – №. 12 Pt 2. – P. 2041-2054.
40. Correas J. M. et al. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts //European radiology. – 2001. – Vol. 11. – №. 8. – P. 1316-1328.
41. D'Onofrio M. et al. Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS) //European Journal of Radiology. – 2012. – Vol. 81. – №. 4. – P. 630-638.
42. D'Onofrio M. et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and contrast-enhanced endoscopic ultrasound (ECEUS) for the differentiation of pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis //Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. – 2014. – Vol. 35. – №. 06. – P. 515-521.
43. D'Onofrio M. et al. Contrast-enhanced ultrasound of the pancreas //World journal of radiology. – 2010. – Vol. 2. – №. 3. – P. 97.
44. D'Onofrio M. et al. Comparison of contrast-enhanced sonography and MRI in displaying anatomic features of cystic pancreatic masses //American Journal of Roentgenology. – 2007. – Vol. 189. – №. 6. – P. 1435-1442.
45. Bertolotto M. et al. Ultrasonography of the pancreas. 3. Doppler imaging //Abdominal imaging. – 2007. – Vol. 32. – №. 2. – P. 161-170.
46. D'Onofrio M. et al. Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2006. – Vol. 12. – №. 26. – P. 4181.
47. D'Onofrio M. et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma: is the enhancement pattern at contrast-enhanced ultrasonography a pre-operative prognostic factor? //Ultrasound in medicine & biology. – 2009. – Vol. 35. – №. 12. – P. 1929-1937.
48. De Castro S. et al. Harmonic imaging with Levovist for transthoracic echocardiographic reconstruction of left ventricle in patients with post-ischemic left ventricular dysfunction and suboptimal acoustic windows //Journal of the American Society of Echocardiography. – 2000. – Vol. 13. – №. 2. – P. 139-145.

49. Dietrich C. F. et al. EFSUMB guidelines 2011: comments and illustrations //Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. – 2012. – Vol. 33. – №. S 01. – P. S11-S21.
50. Dietrich C. F. et al. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion //Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. – 2012. – Vol. 33. – №. 04. – P. 344-351.
51. Dietrich C. F. et al. Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound //Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – Vol. 6. – №. 5. – P. 590-597.
52. Dietrich C. F. et al. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound //Journal of cancer research and clinical oncology. – 2008. – Vol. 134. – №. 6. – P. 635-643.
53. Dong Y. et al. Early assessment of chronic kidney dysfunction using contrast-enhanced ultrasound: a pilot study //The British journal of radiology. – 2014. – Vol. 87. – №. 1042. – P. 20140350.
54. D'Onofrio M. et al. Neuroendocrine pancreatic tumor //Abdominal imaging. – 2004. – Vol. 29. – №. 2. – P. 246-258.
55. D'Onofrio M. et al. Contrast enhanced ultrasound with quantitative perfusion analysis for objective characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma: A feasibility study //World journal of radiology. – 2014. – Vol. 6. – №. 3. – P. 31.
56. D'Onofrio M. et al. CEUS of the pancreas: Still research or the standard of care //European journal of radiology. – 2015. – Vol. 84. – №. 9. – P. 1644-1649.
57. D'Onofrio M. et al. Comparison between CT and CEUS in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma //Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. – 2013. – Vol. 34. – №. 04. – P. 377-381.
58. D'Onofrio M. et al. Contrast-enhanced ultrasonography better identifies pancreatic tumor vascularization than helical CT //Pancreatology. – 2005. – Vol. 5. – №. 4-5. – P. 398-402.

59. Droste D. W. et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: Comparison of Echovist®-200 and Echovist®-300, timing of the Valsalva maneuver, and general recommendations for the performance of the test //Cerebrovascular Diseases. – 2002. – Vol. 13. – №. 4. – P. 235-241.
60. Droste D. W. et al. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers //Stroke. – 2000. – Vol. 31. – №. 7. – P. 1640-1645.
61. El Mouaaouy A. et al. Intraoperative echo-contrast ultrasound examination of malignant liver neoplasms—initial clinical experience //Surgical endoscopy. – 1991. – Vol. 5. – №. 4. – P. 214-218.
62. Fan Z. et al. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pancreatic lesions—a comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced CT //European journal of radiology. – 2013. – Vol. 82. – №. 9. – P. 1385-1390.
63. Fischer T. et al. Early postoperative ultrasound of kidney transplants: evaluation of contrast medium dynamics using time-intensity curves //RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. – © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York, 2004. – Vol. 176. – №. 04. – P. 472-477.
64. Forsberg F. et al. Breast lesions: imaging with contrast-enhanced subharmonic US—initial experience //Radiology. – 2007. – Vol. 244. – №. 3. – P. 718-726.
65. Forsberg F. et al. Conventional and hypobaric activation of an ultrasound contrast agent //Ultrasound in medicine & biology. – 1998. – Vol. 24. – №. 8. – P. 1143-1150.
66. Gaibazzi N. et al. Safety of contrast flash-replenishment stress echocardiography in 500 patients with a chest pain episode of undetermined origin within the last 5 days //European Journal of Echocardiography. – 2009. – Vol. 10. – №. 6. – P. 726-732.
67. Gauthier T. P., Averkiou M. A., Leen E. L. S. Perfusion quantification using dynamic contrast-enhanced ultrasound: The impact of dynamic range and gain on time-intensity curves //Ultrasonics. – 2011. – Vol. 51. – №. 1. – P. 102-106.
68. Gebel M. et al. A multicenter, prospective, open label, randomized, controlled phase IIIb study of SH U 508 A (Levovist®) for Doppler signal enhancement in the

portal vascular system //Ultraschall in der Medizin. – 1998. – Vol. 19. – №. 04. – P. 148-156.

69. Gheonea D. I. et al. Quantitative low mechanical index contrast-enhanced endoscopic ultrasound for the differential diagnosis of chronic pseudotumoral pancreatitis and pancreatic cancer //BMC gastroenterology. – 2013. – Vol. 13. – №. 1. – P. 2.

70. Goetti R. et al. Quantitative perfusion analysis of malignant liver tumors: dynamic computed tomography and contrast-enhanced ultrasound //Investigative radiology. – 2012. – Vol. 47. – №. 1. – P. 18-24.

71. Greis C. Contrast-Enhanced Ultrasound in General Imaging. – 2005.

72. Grossjohann H. S. et al. Usefulness of contrast-enhanced transabdominal ultrasound for tumor classification and tumor staging in the pancreatic head //Scandinavian journal of gastroenterology. – 2010. – Vol. 45. – №. 7-8. – P. 917-924.

73. Grüner C. et al. What is the role of Doppler color sonography associated with echo-signal enhancing levovist in complementary breast diagnosis? //Aktuelle Radiologie. – 1998. – Vol. 8. – №. 2. – P. 58-62.

74. Guazzaroni M. et al. Use of SHU 508 A Levovist contrast media in the characterization of solid lesions of the breast //La Radiologia medica. – 1998. – Vol. 96. – №. 1-2. – P. 35-41.

75. Hocke M., Ignee A., Dietrich C. F. Advanced endosonographic diagnostic tools for discrimination of focal chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma—elastography, contrast enhanced high mechanical index (CEHMI) and low mechanical index (CELMI) endosonography in direct comparison //Zeitschrift für Gastroenterologie. – 2012. – Vol. 50. – №. 02. – P. 199-203.

76. Imai H. et al. Color Doppler signal enhancement with SH/TH-508 in pancreatic tumors //Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine. – 1998. – Vol. 56. – №. 4. – P. 1018-1023.

77. Jakobsen J. Å. et al. Safety of ultrasound contrast agents //European radiology. – 2005. – Vol. 15. – №. 5. – P. 941-945.

78. Correas J. M. et al. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts //European radiology. – 2001. – Vol. 11. – №. 8. – P. 1316-1328.
79. Jung E. M., Clevert D. A., Rupp N. Contrast-enhanced ultrasound with Optison in percutaneous thermoablation of liver tumors //RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. – 2003. – Vol. 175. – №. 10. – P. 1403-1412.
80. Jung E. M. et al. Contrast enhanced harmonic ultrasound for differentiating breast tumors—first results //Clinical hemorheology and microcirculation. – 2005. – Vol. 33. – №. 2. – P. 109-120.
81. Jung E. M. et al. Vascularization of liver tumors—Preliminary results with Coded Harmonic Angio (CHA), phase inversion imaging, 3D power Doppler and contrast medium-enhanced B-flow with second generation contrast agent (Optison®) //Clinical hemorheology and microcirculation. – 2006. – Vol. 34. – №. 4. – P. 483-497.
82. Kaps M. et al. Safety and UltrasoundEnhancing Potentials of a New Sulfur Hexafluoride-Containing Agent in the Cerebral Circulation //Journal of neuroimaging. – 1999. – Vol. 9. – №. 3. – P. 150-154.
83. Karlson B. M. et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis //Radiology. – 1999. – Vol. 213. – №. 1. – P. 107-111.
84. Kawauchi A. et al. Contrast echo imaging on the breast and thyroid cancers //Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine. – 1998. – Vol. 56. – №. 4. – P. 1049-1054.
85. Kersting S. et al. Quantitative perfusion analysis of transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas //Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137. – №. 6. – P. 1903-1911.
86. Kim A. Y. et al. Contrast-enhanced power Doppler sonography for the differentiation of cystic renal lesions: preliminary study //Journal of ultrasound in medicine. – 1999. – Vol. 18. – №. 9. – P. 581-588.
87. King K. G. et al. Quantitative assessment of solid renal masses by contrast-enhanced ultrasound with time–intensity curves: how we do it //Abdominal imaging. – 2015. – Vol. 40. – №. 7. – P. 2461-2471.



88. Kitano M. et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography //The American journal of gastroenterology. – 2012. – Vol. 107. – №. 2. – P. 303.
89. Kitano M. et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography //The American journal of gastroenterology. – 2012. – Vol. 107. – №. 2. – P. 303.
90. Kratzer W. et al. Contrast enhanced power Doppler sonography: comparison of various administration forms of the ultrasound contrast agent Levovist //RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. – 2000. – Vol. 172. – №. 5. – P. 443-448.
91. Kratzer W. et al. Contrast enhanced power Doppler sonography: comparison of various administration forms of the ultrasound contrast agent Levovist //RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. – 2000. – Vol. 172. – №. 5. – P. 443-448.
92. Langholz J. et al. Contrast enhancement in leg vessels //Clinical radiology. – 1996. – Vol. 51. – P. 31.
93. Larsson M. K. et al. Endocardial border delineation capability of a novel multimodal polymer-shelled contrast agent //Cardiovascular ultrasound. – 2014. – Vol. 12. – №. 1. – P. 24.
94. Lassau N. et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) and anti-angiogenic treatments //Discovery medicine. – 2011. – Vol. 11. – №. 56. – P. 18-24.
95. Lassau N. et al. Metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: early evaluation of treatment response using dynamic contrast-enhanced ultrasonography //Clinical Cancer Research. – 2010. – P. 1078-0432.
96. Lee T. Y., Cheon Y. K., Shim C. S. Clinical role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in differentiating solid lesions of the pancreas: a single-center experience in Korea //Gut and liver. – 2013. – Vol. 7. – №. 5. – P. 599.
97. Lefort T. et al. Correlation and agreement between contrast-enhanced ultrasonography and perfusion computed tomography for assessment of liver metastases

from endocrine tumors: normalization enhances correlation //Ultrasound in medicine & biology. – 2012. – Vol. 38. – №. 6. – P. 953-961.

98. Lindner J. R., Wei K., Kaul S. Imaging of Myocardial Perfusion with SonoVue™ in Patients with a Prior Myocardial Infarction //Echocardiography. – 1999. – Vol. 16. – P. 753-760.

99. Lopez-Ben R. et al. Doppler sonographic enhancement of hepatic hemangiomas and hepatocellular carcinomas after perflenenon emulsion: preliminary study //Journal of ultrasound in medicine. – 1999. – Vol. 18. – №. 2. – P. 109-116.

100. Madjar H. et al. A new Doppler signal enhancing agent for flow assessment in breast lesions //European journal of ultrasound. – 2000. – Vol. 12. – №. 2. – P. 123-130.

101. Mäkinen K. et al. The growth pattern and microvasculature of pancreatic tumours induced with cultured carcinoma cells //British journal of cancer. – 2000. – Vol. 82. – №. 4. – P. 900.

102. Malagò R. et al. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors //American Journal of Roentgenology. – 2009. – Vol. 192. – №. 2. – P. 424-430.

103. Miszalok V., Fritsch T., Wollensak J. Contrast echography of the eye and orbit //Ophthalmologica. – 1986. – Vol. 193. – №. 4. – P. 231-235.

104. Morel D. R. et al. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue™, a new contrast agent for ultrasound imaging //Investigative radiology. – 2000. – Vol. 35. – №. 1. – P. 80.

105. Mörk H. et al. Analysis of neuroendocrine tumour metastases in the liver using contrast enhanced ultrasonography //Scandinavian journal of gastroenterology. – 2007. – Vol. 42. – №. 5. – P. 652-662.

106. Numata K. et al. Contrast-enhanced sonography of pancreatic carcinoma: correlations with pathological findings //Journal of gastroenterology. – 2005. – Vol. 40. – №. 6. – P. 631-640.

107. Okabayashi T. et al. Diagnosis and management of insulinoma //World journal of gastroenterology: WJG. – 2013. – Vol. 19. – №. 6. – P. 829.

108. Park J. S. et al. Effectiveness of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound for the evaluation of solid pancreatic masses //World journal of gastroenterology: WJG. – 2014. – Vol. 20. – №. 2. – P. 518.
109. Petelska A. D. et al. The effect of contrast medium SonoVue® on the electric charge density of blood cells //The Journal of membrane biology. – 2012. – Vol. 245. – №. 1. – P. 15-22.
110. Piscaglia F. et al. The safety of Sonovue® in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations //Ultrasound in medicine & biology. – 2006. – Vol. 32. – №. 9. – P. 1369-1375.
111. Piscaglia F. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications //Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. – 2012. – Vol. 33. – №. 01. – P. 33-59.
112. Rachdi R. et al. The approach diagnoses of ovarian tumors by echography //La Tunisie medicale. – 2005. – Vol. 83. – №. 12. – P. 764-769.
113. Ragde H. et al. Transrectal ultrasound microbubble contrast angiography of the prostate //The Prostate. – 1997. – Vol. 32. – №. 4. – P. 279-283.
114. Rangasetty U. C., Martinez J. D., Ahmad M. Contrast-enhanced echocardiography in spindle cell sarcoma of the pericardium //Circulation. – 2007. – Vol. 115. – №. 11. – P.
115. Rickes S. et al. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography //Scandinavian journal of gastroenterology. – 2002. – Vol. 37. – №. 11. – P. 1313-1320.
116. Ripollés T. et al. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis //European radiology. – 2010. – Vol. 20. – №. 10. – P. 2518-2523.
117. Rovai D. et al. Echocardiographic contrast imaging of the human right heart: A multicenter study of the efficacy, safety, and reproducibility of intravenous SHU-454 //Journal of clinical ultrasound. – 1991. – Vol. 19. – №. 9. – P. 523-530.

118. Rovai D. et al. Clinical experience with SonoVue in myocardial perfusion imaging //Echocardiography. – 2000. – Vol. 17. – P. s17-s23.
119. Ryschich E. et al. Expansion of endothelial surface by an increase of vessel diameter during tumor angiogenesis in experimental hepatocellular and pancreatic cancer //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2004. – Vol. 10. – №. 21. – P. 3171.
120. Ryschich E. et al. Different radiogenic effects on microcirculation in healthy pancreas and in pancreatic carcinoma of the rat //Annals of surgery. – 2003. – Vol. 237. – №. 4. – P. 515.
121. Săftoiu A., Dietrich C. F., Vilmann P. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound //Endoscopy. – 2012. – Vol. 44. – №. 06. – P. 612-617.
122. Schlief R., Bauer A. Ultraschallkontrastmittel Neue Perspektiven in der Ultraschalldiagnostik //Der Radiologe. – 1996. – Vol. 36. – №. 1. – P. 51-57.
123. SCHLIEF R. et al. Successful opacification of the left heart chambers on echocardiographic examination after intravenous injection of a new saccharide based contrast agent //Echocardiography. – 1990. – Vol. 7. – №. 1. – P. 61-64.
124. Schmidt J. et al. Vascular structure and microcirculation of experimental pancreatic carcinoma in rats //European Journal of Surgery. – 2000. – Vol. 166. – №. 4. – P. 328-335.
125. Seitz K. et al. 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 in der Medizin. – 2010. – Vol. 31. – №. 5. – P. 492.
126. Shin H. J. et al. Contrast-enhanced ultrasonography for the evaluation of liver fibrosis after biliary obstruction //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2015. – Vol. 21. – №. 9. – P. 2614.
127. SonoVue International non-proprietary name: sulfur hexafluoride. Assessment report. Ed. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)// UK: EMA.- 2014.- Vol. 1. – P. 33.

128. Spinelli A. et al. Intraoperative ultrasound with contrast medium in resective pancreatic surgery: a pilot study //World journal of surgery. – 2011. – Vol. 35. – №. 11. – P. 2521.
129. Strunk H. et al. Native and signal-enhanced power Doppler sonography for characterization of liver lesions //RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. – 1998. – Vol. 168. – №. 4. – P. 344-351.
130. Szymański M. et al. Evaluation of using Levovist in the differential diagnosis of ovarian tumors //Ginekologia polska. – 1999. – Vol. 70. – №. 6. – P. 444-449.
131. Takeda K. et al. Contrast-enhanced transabdominal ultrasonography in the diagnosis of pancreatic mass lesions //Acta Radiologica. – 2003. – Vol. 44. – №. 1. – P. 103-106.
132. Tang S. S. et al. Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas: Contrast-Enhanced Sonographic Features //Journal of Ultrasound in Medicine. – 2012. – Vol. 31. – №. 2. – P. 257-263.
133. Tian H., Wang Q. Quantitative analysis of microcirculation blood perfusion in patients with hepatocellular carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolisation using contrast-enhanced ultrasound //European Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 68. – P. 82-89.
134. Torzilli G. et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases //Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2005. – Vol. 9. – №. 8. – P. 1148-1154.
135. Torzilli G. et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during surgery for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis: is it useful or useless? A prospective cohort study of our experience //Annals of surgical oncology. – 2007. – Vol. 14. – №. 4. – P. 1347-1355.
136. Totaro R., Del M. S., Marini C. Echocontrast agents in neurosonology //Functional neurology. – 1999. – Vol. 14. – №. 4. – P. 235-239.

137. Trillaud H. et al. Characterization of focal liver lesions with SonoVue®-enhanced sonography: International multicenter-study in comparison to CT and MRI //World journal of gastroenterology: WJG. – 2009. – Vol. 15. – №. 30. – P. 3748.
138. Venezia R., Zangara C. Echohysterosalpingography: new diagnostic possibilities with S HU 450 Echovist //Acta Europaea fertilitatis. – 1991. – Vol. 22. – №. 5. – P. 279-282.
139. Vitali F. et al. Quantitative perfusion analysis in pancreatic contrast enhanced ultrasound (DCE-US): a promising tool for the differentiation between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer //Zeitschrift für Gastroenterologie. – 2015. – Vol. 53. – №. 10. – P. 1175-1181.
140. Hartmann F. et al. Contrast-color Doppler echocardiography. Improved right heart diagnosis following intravenous injection of Echovist //Zeitschrift für Kardiologie. – 1989. – Vol. 78. – №. 2. – P. 101-108.
141. von Herbay A., Westendorff J., Gregor M. Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue: Differentiation between benign and malignant focal liver lesions in 317 patients //Journal of Clinical Ultrasound. – 2010. – Vol. 38. – №. 1. – P. 1-9.
142. Wang Y. et al. Contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic carcinoma: Correlation with pathologic findings //Ultrasound in medicine & biology. – 2016. – Vol. 42. – №. 4. – P. 891-898.
143. Wang Z. et al. Role of portal vein tumor thrombosis in quantitative perfusion analysis of contrast-enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma //Ultrasound in medicine & biology. – 2015. – Vol. 41. – №. 5. – P. 1277-1286.
144. Wiersema M. J. Accuracy of endoscopic ultrasound in diagnosing and staging pancreatic carcinoma //Pancreatology. – 2001. – Vol. 1. – №. 6. – P. 625-632.
145. Wilson S. R., Greenbaum L. D., Goldberg B. B. Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles? //American Journal of Roentgenology. – 2009. – Vol. 193. – №. 1. – P. 55-60.

146. Wilson S. R. et al. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis //Radiology. – 2000. – Vol. 215. – №. 1. – P. 153-161.
147. Yamamoto N. et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with time–intensity curve analysis for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas //Endoscopy. – 2016. – Vol. 48. – №. 01. – P. 26-34.
148. Yang Y. L. et al. Correlations between the time–intensity parameters of contrast-enhanced ultrasound and clinical prognosis of hepatocellular carcinoma //Clinical imaging. – 2013. – Vol. 37. – №. 2. – P. 308-312.
149. Gong T., Hu D., Zhu Q. Contrast-enhanced EUS for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis //Gastrointestinal endoscopy. – 2012. – Vol. 76. – №. 2. – P. 301-309.