

Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование: перспективное направление в диагностике хронических вирусных гепатитов

А. В. Тиханкова, аспирант проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»¹

А. В. Борсуков, д. м. н., проф., директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»¹

А. О. Буеверов, д. м. н., проф. кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования²

Т. С. Безменова, студентка VI курса лечебного факультета¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Contrast-enhanced ultrasound in liver diseases: promising direction in gastroenterology

A. V. Tikhankova, A. V. Borsukov, A. O. Buyeverov, T. S. Bezmenova

Smolensk State Medical University, Smolensk, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Russia

Резюме

В статье приведены результаты диагностической эффективности неинвазивных методов оценки состояния паренхимы печени, таких как эластография печени (транзиентная, компрессионная и сдвиговых волн) и современного направления в медицинской визуализации – контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ). Было обследовано 25 человек в возрасте от 31 до 72 лет с хроническими вирусными гепатитами В и С. Всем пациентам проведено мультипараметрическое УЗИ печени: УЗИ в В-режиме, доплеровское исследование сосудов, эластография (транзиентная, компрессионная и сдвиговых волн), КУУЗИ с 1,0 мл контрастного препарата и последующим анализом параметров контрастирования в артериальную, портальную и позднюю венозную фазы. В качестве референтного метода использовалась биопсия печени, которая была проведена в 100 % случаев после получения информированного добровольного согласия.

Ключевые слова: контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, контрастный препарат, эластография, хронические вирусные гепатиты.

Summary

The article presents the results of the diagnostic effectiveness of non-invasive methods for assessing the state of the liver parenchyma, such as liver elastography (transient, strain and 2D shear waves) and the current trend in medical imaging – contrast-enhanced ultrasound (CEUS). 25 people aged 31 to 72 years with chronic viral hepatitis B and C were examined. All patients underwent multiparametric ultrasound examination of the liver: ultrasound in B-mode, color Doppler's mapping of liver vessels, elastography (transient, strain and 2D shear waves), CEUS with 1.0 ml of the contrast agent and subsequent analysis of contrast parameters in the arterial, portal and late venous phases. The liver biopsy was used as a reference method, which was performed after receiving voluntary informed consent in 100 % of cases.

Key words: contrast-enhanced ultrasound, contrast agent, elastography, chronic viral hepatitis.

В настоящее время в диагностическом алгоритме патологии печени имеется тенденция к переходу от инвазивных методов оценки к неинвазивным [1, 8], поскольку проведение биопсии сопряжено с рядом трудностей, таких как болевой синдром, риск развития осложнений – кровотечений, инфекций и т. д., а также с ограниченным объемом материала, доступным для анализа [1, 7, 8, 12].

Первым этапом такого перехода стало проведение эластографии печени при диффузных заболеваниях, где оценивается степень поражения паренхимы печени путем анализа скорости распространения создаваемых механических колебаний в окружающих тканях при проведении транзиентной эластографии или оценки степени смещения и деформации отдельных тканевых структур при компрессионной и эластографии сдвиговых волн [1].

Следующим этапом стало применение контрастных препаратов, которые позволили повысить диагностическую ценность ультразвукового метода исследования печени. Ультразвуковые контрастные препараты (УЗКП) представляют собой микропузырьки диаметром от 2 до 7 микрон, благодаря чему они проникают в сосуды самого маленького калибра, такие как капилляры, что позволяет оценивать паренхиматозную микроциркуляцию [2, 6, 9, 10, 11, 13] и обойти ограничения стандартных УЗ-методов диагностики, когда о состоянии органа судят по участкам, доступным для визуализации, а при диффузных заболеваниях печени, таких как хронические вирусные гепатиты, процесс патологической трансформации протекает в разных участках неравномерно, поэтому так важна комплексная оценка органа [7, 8, 12]. Кроме того, УЗКП состоят из инертного газа, который выделяется с выдыхаемым воздухом, а фосфолипидная

Таблица 1
Общая характеристика обследованных пациентов

Группы	Всего		Женщины		Мужчины		Средний возраст, лет
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
I – минимальное клиническое течение (виремия менее 10 ³ МЕ/мл; АЛТ, АСТ менее 5N)	13	52	8	57	5	45	47 ± 1,3
II – выраженное клиническое течение (виремия более 10 ⁵ МЕ/мл; АЛТ, АСТ более 5N)	12	48	6	43	6	55	55 ± 2,3
Всего	25	100	14	56	11	44	51 ± 1,8

Примечание: различия между подгруппами по всем параметрам не имеют статистической значимости; $p \geq 0,05$.

оболочка метаболизируется по пути эндогенных фосфолипидов, что значительно снижает риск аллергических реакций [9, 13]. Также при проведении контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) имеется возможность оценки патологии в режиме реального времени и при трудных диагностических ситуациях, для более точной и детальной диагностической картины возможно введение контрастного препарата повторно [5, 10, 11, 13].

Цель исследования: оценить диагностическую эффективность неинвазивных методов оценки состояния паренхимы печени при диффузных заболеваниях, таких как эластография и контрастно-усиленное ультразвуковое исследование.

Материалы и методы

В 2019 году в проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета были обследованы 25 пациентов в возрасте от 31 до 72 лет (средний возраст – 51,0±1,8 года).

Критериями включения в исследования являлись возраст старше 18 лет, установленные диагнозы хронических вирусных гепатитов (качественный анализ путем проведения ПЦР и количественный анализ для определения степени вирусной нагрузки, определение генотипа), информированное добровольное согласие на проведение медицинских манипуляций.

Все пациенты были разделены на две группы. Первую составили пациенты с вирусными гепатитами В и С минимальной степени активности (виремия менее 10³ МЕ/мл; АЛТ, АСТ менее 5N, генотипы 3а, 1b) – 13 (52 %) человек, из них 8 (62 %) мужчин и 5 (38 %) женщин. Вторую составили 12 (48 %) пациентов с хроническими вирусными

гепатитами В и С выраженной степени активности (виремия более 10⁵ МЕ/мл; АЛТ, АСТ более 5N, генотипы 3а, 1b) (табл. 1).

Для подтверждения вирусного поражения печени было проведено комплексное инструментально-лабораторное обследование (мультипараметрическое УЗИ; несколько видов эластографии; ПЦР-диагностика; определение вирусной нагрузки, генотипа; биохимический анализ крови – АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, прямой и общий билирубин). Использование нескольких видов эластографии обосновано положением о получении более объективных сравнительных показателей жесткости и эластичности печеночной ткани [1, 4].

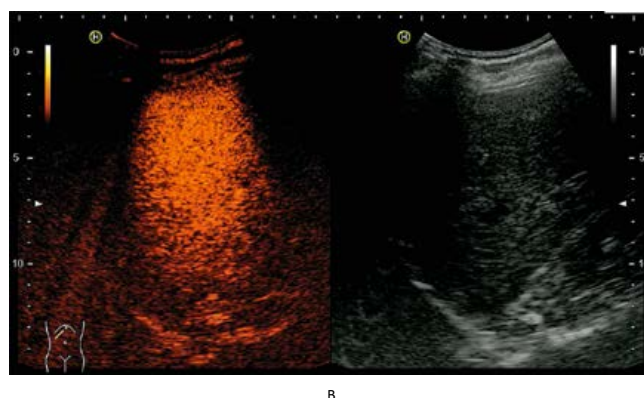
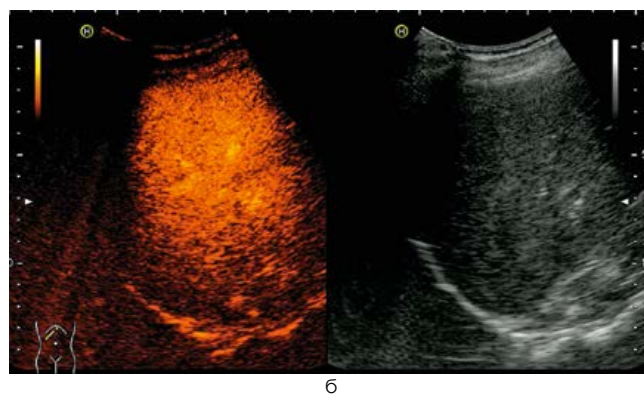
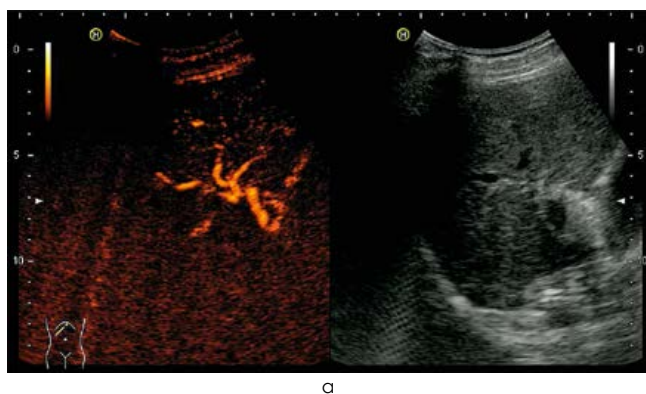
Всем пациентам проведено мультипараметрическое УЗИ печени: 1) В-режим; 2) доплерографическое исследование сосудов для исключения застойных явлений в печени; 3) транзитная эластография; 4) компрессионная эластография; 5) эластография сдвиговых волн (2D-SWE); последним этапом – КУУЗИ с 1,0 мл контрастного препарата SonoVue (Bracco, Suisse, Швейцария) и последующим введением 5,0 мл физиологического раствора для усиления болюсного эффекта.

Контрастный препарат вводили через локтевую вену с использованием двухпортового катетера G19–20 для исключения механического воздействия и преждевременного разрушения микропузырьков препарата. Процесс контрастирования в среднем оценивался 6 минут в течение трех фаз – артериальной, портальной и поздней венозной с последующим анализом количественных и качественных параметров контрастирования, критерии оценки которых основаны на европейских и международных рекомендациях [10, 11] (рис. 1).

В качестве референтного метода проводилась трепанобиопсия биопсийным пистолетом (игла G16, L=20 мм) после проведения местной анестезии под УЗ-контролем с последующей окраской гистологического материала гематоксилин-эозином и оценкой патологических изменений по шкале Knodell (1981) с учетом дистрофии, фиброза, некроза и портального воспаления (рис. 2). В 100 % случаев биопсия печени проводилась после получения информированного добровольного письменного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 23.11.2018) в соответствии с Хельсинской декларацией.

Таблица 2
Оценка корреляции неинвазивных методов диагностики и биопсии (коэффициент согласия каппа Кохена)

	Транзитная эластография (TE)	Компрессионная эластография (SE)	Эластография сдвиговых волн (2D-SWE)	КУУЗИ
Биопсия	0,44	0,21	0,65	0,88



Результаты исследования

Для оценки корреляции неинвазивных методов диагностики и биопсии печени использовался коэффициент согласия каппа Кохена (Коуна) [3]. В результате оценки корреляции были получены результаты, приведенные в табл. 2.

Исходя из данных в табл. 2, можно сделать вывод о наибольшей степени согласия между биопсией и эластографией сдвиговых волн, биопсией и КУУЗИ: значительная (0,65) и отличная клиническая значимость (0,88) соответственно (рис. 3). Также имеется умеренная степень согласия между транзиторной эластографией и биопсией – 0,44, и самая низкая степень согласия между компрессионной эластографией и биопсией – 0,21. Также имеется весьма высокая степень согласия между эластографией сдвиговых волн и КУУЗИ: коэффициент каппа Кохена – 0,69, что соответствует значительной клинической значимости.

Клинический пример

Больной Д., 68 лет. В 2016 году установлен диагноз «хронический вирусный гепатит С выраженной степени активности, генотип 3а». АЛТ = 315,0 Ед/л, АСТ = 285,4 Ед/л.

Результаты транзиторной эластографии (ТЕ): эластичность печени – 36,3 кПа; интерквартильная частота – 15,9, что соответствует F4 по шкале METAVIR (рис. 4).

Рисунок 1. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование в норме (по материалам европейских рекомендаций 2012–2017 гг.): а) артериальная фаза (10–20 с – 25–35 с); б) портальная фаза (30–45 с – 120 с); в) поздняя венозная фаза (более 120 с – 240–360 с) [10, 11].

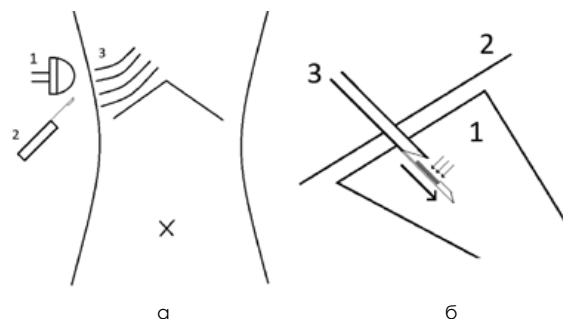


Рисунок 2. Стандартное проведение трепанобиопсии печени под УЗ-контролем (по Kuntz, 2006), схема: а) 1 – УЗ-датчик, 2 – биопсийный пистолет, 3 – VIII–IX межреберья; б) 1 – печень, 2 – поверхность кожи, 3 – пункционная игла [12].

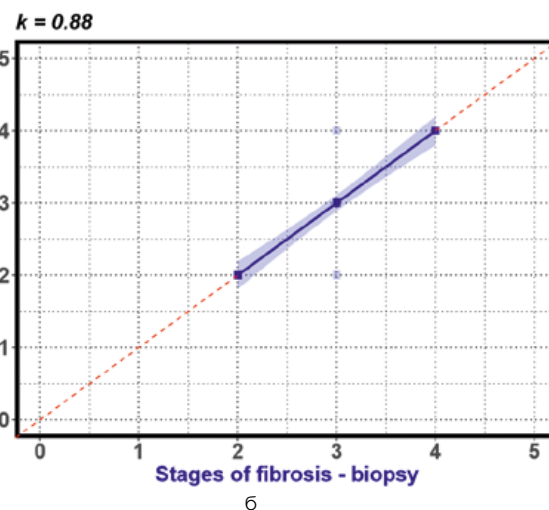
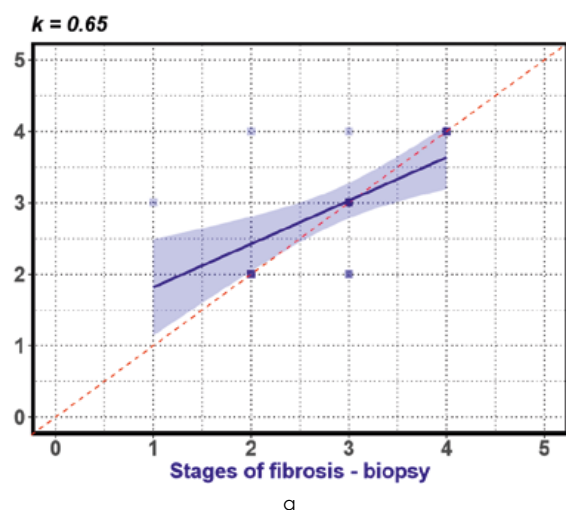


Рисунок 3. Степень корреляции между эластографией сдвиговых волн и биопсией (а), КУУЗИ и биопсией (б).

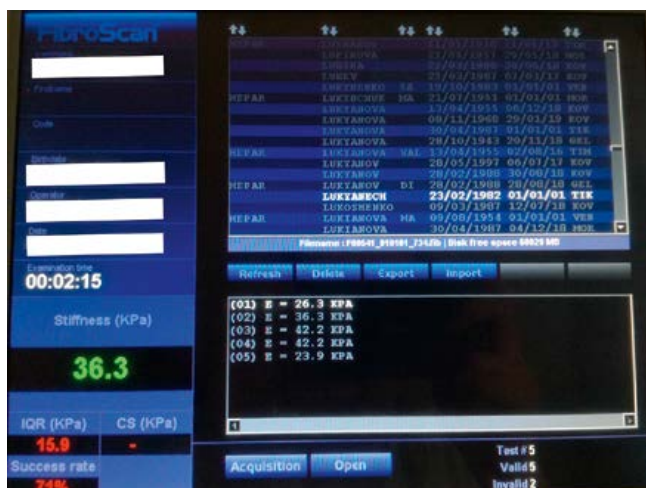


Рисунок 4. Транзиентная эластография: эластичность печени – 36,3 кПа, интерквартильная частота – 15,9 (F4).

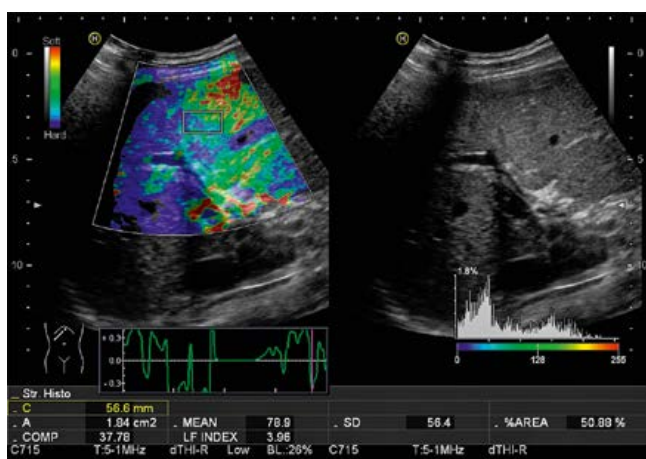


Рисунок 5. Компрессионная эластография: LF Index – 3,96 (F3).

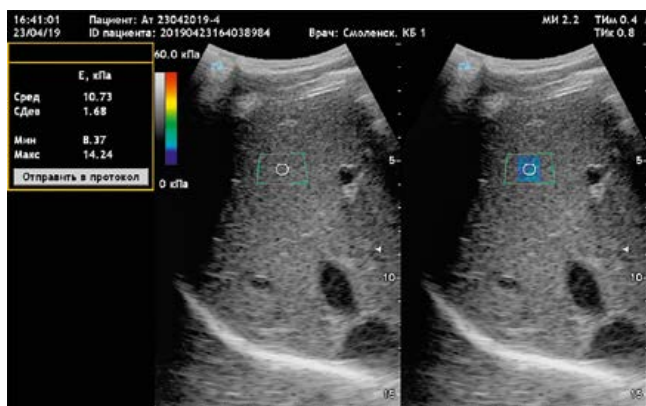


Рисунок 6. Эластография сдвиговых волн: 10,73 кПа; 1,09 м/с (F4).

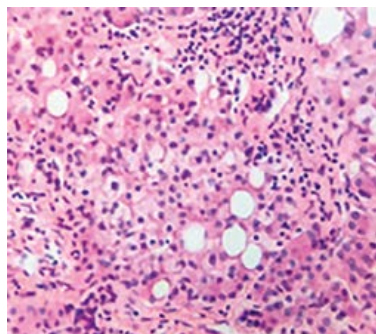
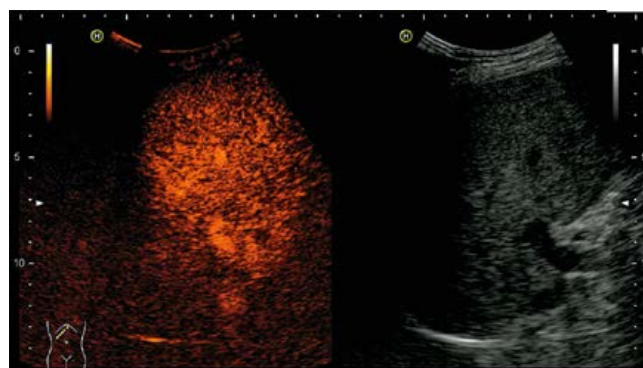


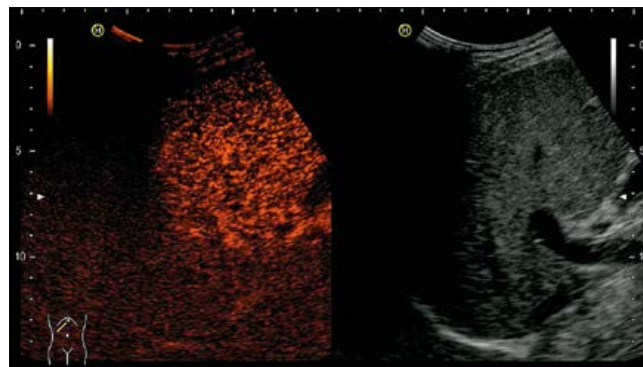
Рисунок 8. Гистологический препарат чрескожной трепанобиопсии печени. Окраска гематоксиллин-эозином. Ув. 40х.



а



б



в

Рисунок 7. Результаты контрастно-усиленного ультразвукового исследования: а) артериальная фаза. Начало артериальной фазы – 9,3 с, асимметричное накопление контрастного препарата, деформация сосудов; б) портальная фаза. Время достижения максимальной интенсивности контрастирования – 85,4 с, максимальная интенсивность контрастирования – 25 дБ, ослабление интенсивности контрастирования паренхимы составляет 15–20 мм от края глиссоновой капсулы, асимметричное снижение интенсивности контрастирования; в) поздняя венозная фаза. Время полувыведения контрастного препарата – 245,2 с, очагов неоднородного вымывания и очагов задержки контрастного препарата более 20.

Результаты компрессионной эластографии (SE): LF Index – 2,96, что соответствует F3 по шкале METAVIR (рис. 5).

Результаты эластографии сдвиговых волн: 2D-SWE – 10,73 кПа; 1,09 м/с, что соответствует F4 по шкале METAVIR (рис. 6).

Результаты контрастно-усиленного ультразвукового исследования соответствуют циррозу печени [2, 6]:

1) количественные параметры:

- начало артериальной фазы – 9,3 с,
- время достижения максимальной интенсивности контрастирования – 85,4 с,

- максимальная интенсивность контрастирования – 25 дБ,
 - время полувыведения контрастного препарата – 245,2 с;
- 2) качественные параметры – сумма баллов равна 26 (рис. 7).

Гистологический препарат чрескожной трепанобиопсии печени под УЗ-контролем (ИГА – 13): жировая дистрофия, разрастание соединительной ткани в портальных трактах, формирование ложных долек, инфильтрация в портальных трактах лимфоцитами, плазмócитами (рис. 8).

Заключение

Современные методы диагностики тяготеют к уходу от инвазивности, и, несмотря на ряд ограничений, биопсия остается «золотым стандартом» в оценке патологии печени [12], но при невозможности ее проведения в результате абсолютных (низкие показатели свертывающей системы крови, сосудистые опухоли печени и др.) или относительных противопоказаний (асцит, правосторонний плеврит и др.) имеется возможность проведения высокоинформативных неинвазивных методов, таких как эластография и КУУЗИ, которые в комплексе дают объективную информацию о состоянии паренхимы печени, способствующую прогнозированию дальнейшего течения заболевания и подбору эффективной терапевтической тактики [9, 13].

При этом к оценке данных эластографии печени при ХВГ необходимо подходить осторожно, с учетом уровня биохимических маркеров цитолиза, приводящих к ложноположительным или ложноотрицательным результатам, – важен временной фактор заболевания [1]. Также имеются ограничения достоверной оценки глубоко расположенных участков паренхимы, здесь учитываются как конституциональные особенности пациента, так и технологические характеристики аппарата, – методический фактор исследования [4].

При диагностически неясных случаях во время острого воспалительного процесса на начальных этапах развития ХВГ методом выбора является КУУЗИ, которое является не столько диагностическим методом (так как диагностика гепатита – это прежде всего лабораторные методы), сколько прогностическим. КУУЗИ дает обширную картину гемодинамики как магистральных сосудов, где возможно использование доплерографических методов, так и сосудов самого маленького калибра [5], где и кроется первоначальное звено осложненного течения ХВГ – тромбозы, участки ишемии, патологические изменения в стенке сосудов, нарушения ламинарного кровотока и т.п. [7, 8, 12]. Кроме того, процесс патологических изменений, с морфологической точки зрения, протекает неравномерно, и для более достоверных выводов о состоянии паренхимы необходима комплексная оценка печени,

как органа [7, 12], что и позволяет проведение КУУЗИ с учетом количественных и качественных параметров контрастирования. Также, учитывая хорошую переносимость контрастного препарата, можно повторно ввести препарат и увеличить длительность наблюдения, что уменьшит число субъективных ошибок [10, 11].

Данные предположения требуют подтверждения с учетом больших выборки и длительности наблюдения. Однако можно с уверенностью говорить о КУУЗИ как об объективном способе прогнозирования клинического течения ХВГ.

Выводы

1. КУУЗИ – неинвазивный объективный метод диагностики хронических вирусных гепатитов путем оценки гемодинамики не только крупных и средних сосудов, но и микроциркуляторного русла в сегментах печени.
2. Использование КУУЗИ для постановки заключительного диагноза необходимо в формате комплексного лабораторно-инструментального обследования.

Список литературы

1. Бугеров А. О. Эластография – новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени // Гепатологический форум. 2007. № 2. С. 14–18.
2. Борсуков А. В., Бугеров А. О., Тиханкова А. В. / Возможности контрастно-усиленного ультразвукового исследования в диагностике цирроза печени // Медицинский алфавит. Серия «Современная функциональная диагностика». 2019. Т. 3. 29 (404). С. 26–30.
3. Роберт И. Кабаков. R в действии. Анализ и визуализация данных в программе R / пер. с англ. Полины А. Волковой. М.: ДМК Пресс, 2014. 588 с.: ил.
4. Камалов Ю. Р., Хуторной И. В., Крыжановская Е. Ю., Филин А. В., Морозова М. М. Точечная эластография сдвиговой волной (ARFI-эластометрия) при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии. / Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2018. № 4, с. 33–45.
5. Сенча А. Н., Моргунов М. С., Патрунов Ю. Н., и др. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов. М.: Видар-М; 2015. 144 с.
6. Тиханкова А. В., Борсуков А. В., Бугеров А. О., Иванов В. В., Иванов Ю. В. Усовершенствованная методика контрастно-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах / Клиническая практика. 2019; 10 (1): 4–9. DOI: 10.17816/clinpract1014–9.
7. Цыркунов В. М. HCV-инфекция: монография / В. М. Цыркунов, Н. В. Матиевская, С. П. Лукашик; под ред. В. М. Цыркунова. Минск: Асар, 2012. 480 с.
8. Шифф Юджин Р. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. / Под ред. Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Пер. с англ. под ред. В. Т. Ивашкина и др. Серия «Болезни печени по Шиффу». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 408 с.
9. Cosgrove DO. Contrast-enhanced ultrasound of liver lesions. *Ultrasound Med Biol.* 2010; 36 (12): 2146; author reply 2146–2147. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.011.
10. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, 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 Med Biol.* 2013; 39 (2): 187–210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002.
11. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Клинические рекомендации по ультразвуковому исследованию печени с применением контрастных препаратов. Пересмотр от 2012 г. Инициатива WFUMB-EFSUMB с представителем AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS и ICUS. Перевод на русский язык Д. А. Николайчука, А. Р. Бергман. Под редакцией д.м.н. профессора В. В. Миткова. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 1. С. 81–116.
12. Kuntz E, Kuntz H-D. *Hepatology: principles and practice: 2nd edition.* Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006. 902 p.
13. Weskott H-P. Контрастная сонография. 1-е изд. Бремен: UNI-MED, 2014. 284 с.

Для цитирования: Тиханкова А. В., Борсуков А. В., Бугеров А. О., Безменова Т. С. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование: перспективное направление в диагностике хронических вирусных гепатитов. Медицинский алфавит. 2020; (17): 39–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-39-43>.

For citation: Tikhankova A. V., Borsukov A. V., Buyeuerov A. O., Bezmenova T. S. Contrast-enhanced ultrasound in liver diseases: promising direction in gastroenterology. *Medical alphabet.* 2020; (17): 39–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-39-43>.