

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр имени
А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
по хирургии и эндоскопии
Департамента здравоохранения
города Москвы
проф. Шабунин А.В.

« 7 » _____ 2020г.



РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы

« 20 » _____ 2020г.



**Эндосонография с контрастным усилением в диагностике
кистозных новообразований поджелудочной железы**

Методические рекомендации № 120

УДК 616.37

ББК 54.13

ЭНД.64

Учреждения разработчики:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Авторы:

Быстровская Елена Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая отделением диагностической эндоскопии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Коваленко Дарья Дмитриевна – врач-эндоскопист, аспирант отделения диагностической эндоскопии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Пронина Галина Михайловна – младший научный сотрудник, аспирант отделения диагностической эндоскопии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Орлова Юлия Николаевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения диагностической эндоскопии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Рецензенты:

Коржева Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Годжелло Элина Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней №1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», ученый секретарь диссертационного совета Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН.

Методические рекомендации предназначены для использования в практической работе эндоскопистов, ультразвуковых диагностов, врачей смежных специальностей.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежат тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут ответственность за представленные данные в методических рекомендациях.

Список сокращений

ВПМН – внутрисекреторная папиллярная муцинозная неоплазия

КНПЖ – кистозные новообразования поджелудочной железы

КУ – контрастное усиление

МИ – механический индекс

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЦА – муцинозная цистаденома

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ПЖ – поджелудочная железа

СППО – солидная псевдопапиллярная опухоль

СЦА – серозная цистаденома

УЗ – ультразвуковой

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

ЭУС-КУ – контрастное усиление под контролем эндосонографии

Введение

На современном этапе все более весомое значение в диагностике кистозных новообразований поджелудочной железы принадлежит эндоскопической ультрасонографии (эндосонография, ЭУС). Благодаря близости расположения ультразвукового датчика с поджелудочной железой ЭУС позволяет получить изображения высокого качества с детальным разрешением для оценки стенок, перегородок, содержимое кистозных новообразований, а также выявления солидного компонента.

Эндосонографию рекомендуется выполнять в качестве метода уточняющей диагностики в тех случаях, когда возникают сложности в интерпретации данных ультразвукового исследования (УЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), или необходимость более детальной оценки структуры новообразования и при подозрении на его злокачественный характер [1].

Одна из сложных тем в медицине на сегодняшний момент – это дифференциальная диагностика и тактика ведения пациентов с кистозными новообразованиями поджелудочной железы (ПЖ). Сама проблема является относительно новой. Лишь в конце 1970-х впервые были выявлены различия между серозными и муцинозными кистозными новообразованиями, и только около 20 лет назад в гастроэнтерологии стали использовать такой диагноз, как внутрипротоковая папиллярная муцинозная неоплазия (ВПМН). До этого кистозные новообразования поджелудочной железы (КНПЖ) считались

крайне редкими (принято считать, что большинство кистозных поражений поджелудочной железы являются псевдокистами и лишь <10% новообразованиями) [2].

Развитие лучевых методов диагностики и их совместное использование во многих клинических случаях привело к увеличению и лучшей диагностики кистозных образований поджелудочной железы. Крупные исследования показали, что общая распространенность случайно найденных КНПЖ (у лиц без клиники и при отсутствии заболевания ПЖ по данным анамнеза) колеблется от 2,6 до 15%, цифра увеличивается до 37% для пациентов старше 80 лет [3, 4].

С целью расширения возможностей ЭУС современные технологии последних лет позволили разработать дополнительные методики улучшения диагностической точности проводимых процедур. Эндосонография с контрастным усилением (ЭУС-КУ) является принципиально новым методом сонографической диагностики, позволяющим оценить характер васкуляризации выявленного образования, что упрощает постановку точного диагноза непосредственно в процессе проведения ЭУС.

Немногочисленные результаты зарубежных исследователей свидетельствуют о перспективе использования ЭУС-КУ для дифференциальной диагностики кистозных образований ПЖ. Указанный метод дает возможность оценить васкуляризацию структур кистозных образований (капсула, перегородки, тканевой компонент) ПЖ, в то время как содержимое кист (сгустки крови, «сладж» и муцин) не контрастируются [5, 6, 7, 8]. Несомненно, оценка такого объективного параметра, как накопление контраста, улучшит диагностику псевдокист и дифференциальную диагностику доброкачественных и потенциально злокачественных кистозных неоплазий.

В методической рекомендации предоставлены показания, методика проведения контрастного усиления при ЭУС в диагностике КНПЖ, а также интерпретацию и описание полученных данных.

Методические рекомендации опубликованы в рамках темы НИР: «Оценка информативности новых эндоскопических технологий в диагностике заболеваний поджелудочной железы».

Глава 1

Методика контрастного усиления под контролем эндоскопической ультрасонографии

1.1 История внедрения метода в клиническую практику

Впервые применение ультразвукового (УЗ) контрастного вещества было описано в 1969 году, когда кардиолог Claude Jouner заметил необычное увеличение сигнала при проведении исследования аорты в М-режиме в ходе ангиографических процедур непосредственно в момент введения контрастного вещества [9]. Усиление УЗ сигнала было обусловлено присутствием свободных микропузырьков газа, образующихся в момент инъекции, а также содержащихся в растворе препарата. Но лишь в 1980 году в клиническую практику стал внедряться метод контрастирования с помощью химических средств.

Практическое использование контрастов для усиления эхосигнала началось в 1982 году в эхокардиографии [10]. В 1990 году появилось первое поколение ультразвуковых аппаратов с контрастным усилением для исследования брюшной полости [11]. Первые положительные результаты использования контраста при УЗИ печени дали начало активного применения этой технологии для других паренхиматозных органов [12].

Газовые пузырьки контрастного вещества первого поколения не были достаточно устойчивыми для непрерывного ультразвукового сканирования. В 2001-2002 гг. было введено в использование новое поколение контрастных веществ на основе высокоплотных газов (Sonovue и др.), обладающих

значительной проникающей способностью (образующиеся микропузырьки настолько малы, что проникают через эндотелий в интерстициальное пространство) [13]. В последующем на основе биополимеров (Sonovist) были разработаны препараты третьего поколения, состоящие из заполненных газом микросфер, средний диаметр которых составляет 1 мкм. Оболочка микропузырька представляет собой тончайший слой саморазрушающегося полимера. Препарат стабилен в течение нескольких часов и избирательно накапливается в печени и селезенке.

Поскольку при обычной частоте ультразвуковой волны разрушение микропузырьков происходило очень быстро, производители УЗ аппаратуры предусмотрели специальный режим получения изображений при низком механическом индексе (МИ) для использования контрастного вещества [14]. Этот режим позволил поддерживать колебания микропузырьков и визуализировать их в паренхиматозной ткани в режиме реального времени. Благодаря возможности непрерывного УЗ сканирования в период притока контрастного вещества и его распределения в тканях оценивается динамика контрастного усиления.

В 2005 году Dietrich и соавт. сообщили о первом использовании контрастного усиления при эндосонографии с низким механическим индексом у шести пациентов [15]. Первый опыт ЭУС-КУ с использованием нового линейного прототипа эхоэндоскопа сообщили Kitano и соавт. [16]. Они сделали вывод о возможной роли ЭУС-КУ при исследовании некоторых патологий пищеварительного тракта. Далее те же авторы провели второе исследование, чтобы оценить потенциал ЭУС-КУ в клиническом применении [17]. В общей сложности исследование было проведено на 104 пациентах. После чего был сделан вывод, что ЭУС-КУ является перспективным неинвазивным методом для оценки перфузии и микроциркуляции в паренхиме ПЖ, что играет важную роль в дифференциальной диагностике.

1.2 Характеристика ультразвукового контраста (Sonovue)

Sonovue - один из самых известных контрастных препаратов для УЗИ, разработанный с целью получения оптимального сигнала в широком частотном диапазоне с наилучшими характеристиками стабильности и устойчивости к изменениям давления кровотока. Его использование было одобрено в Европе Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2001 году. С этого времени в мире выполнено более 1,9 миллиона инъекций Sonovue.

Препарат представляют собой суспензию микропузырьков (диаметр 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов. Микропузырьки наполнены инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (гексафторид серы SF₆), который при попадании в кровь остается внутри микропузырьков, но легко диффундирует через мембраны альвеол легких и выделяется с выдыхаемым воздухом. Именно поэтому обеспечивается высокая стабильность микропузырьков в кровотоке, наряду с быстрым выведением через легкие.

Физико-химические свойства

Микропузырьки Sonovue суспендируют в физиологическом растворе (0,9% раствор хлорида натрия). 1 мл готового к применению препарата состоит из 200 миллионов микропузырьков с общим объемом гексафторида серы 8 мкл. Этого небольшого количества газа достаточно для контрастирования всей кровеносной системы в течение нескольких минут.

Акустические характеристики

Мембраны микропузырьков Sonovue служат границей раздела фаз и обладают высоким уровнем сопротивления давлению. Это приводит к сильному обратному рассеиванию ультразвукового сигнала, выражающемуся в высокой эхогенности микропузырьков.

При применении Sonovue во время УЗИ микропузырьки начинают колебаться под воздействием УЗ. Эти колебания становятся особенно сильными, если частота излучаемой УЗ волны соответствует резонансной частоте микропузырьков. Резонанс колебаний в широком диапазоне частот

обеспечивается за счет различных размеров микропузырьков SonoVue таким образом, что препарат дает хороший сигнал во всем частотном диапазоне, используемом для медицинской визуализации (1-40 МГц). При более высоких частотах резонансный эффект немного уменьшается, что обычно приводит к необходимости увеличения дозы контрастного препарата.

Благодаря специальному режиму низкого МИ можно визуализировать колебания микропузырьков в паренхиматозной ткани в режиме реального времени. Колеблющиеся микропузырьки создают определенный эхо-сигнал с нелинейными характеристиками и особыми частотами. Что позволяет эффективно разделять сигнал от контрастного вещества и сигнал от тканей.

Фармакодинамика

SonoVue является инертным веществом и не имеет фармакологического действия. Физический эффект состоит во взаимодействии микропузырьков и УЗ волн, что приводит к появлению эхо-сигнала (контрастное усиление).

Интенсивность сигнала контрастного вещества зависит от характеристик излучаемой волны и концентрации микропузырьков. Устанавливая определенные параметры УЗ волны, можно добиться линейной зависимости между получаемой интенсивностью сигнала и локальной концентрацией контрастного препарата. Это позволяет определить количество контрастного вещества, а значит, объем крови в ткани.

После внутривенного болюсного введения SonoVue микропузырьки быстро распределяются в кровеносном русле, в результате чего наблюдается контрастирование сосудов. Увеличение дозы контрастного препарата сначала приводит к соответствующему увеличению интенсивности сигнала, до тех пор, пока не будет достигнута максимальная концентрация.

Дальнейшее увеличение дозы удлиняет время контрастирования, но может привести к перенасыщению в хорошо перфузируемых тканях.

Именно поэтому в клинической практике максимальная доза составляет 2,0 мл (при эхокардиографии) или 2,4 мл (при исследовании периферических макро- и микрососудов). Это приводит к повышению

контрастности в течение 2 минут (в камерах сердца) или 3-8 минут (в органах). Интенсивность контрастирования снижается по мере вымывания микропузырьков.

Фармакокинетика

Микропузырьки Sonovue перемещаются в организме посредством кровотока. Они свободно попадают в капилляры и распределяются в организме так же, как и эритроциты. Размеры микропузырьков препятствуют их выходу из сосудистого русла (за исключением случаев кровотечений).

Именно поэтому Sonovue является препаратом, контрастирующим исключительно сосуды. Это отличает его от рентгеноконтрастных препаратов и парамагнетиков, которые распределяются во всей межклеточной жидкости.

Выведение действующего вещества Sonovue (гексафторид серы) происходит через легкие. Благодаря своей низкой растворимости в воде, гексафторид серы не выходит из микропузырьков до тех пор, пока они остаются в кровеносной системе организма.

В легких же гексафторид серы из микропузырьков диффундирует в наполненные воздухом альвеолы, что обеспечивает его быстрое выведение из системы кровообращения с выдыхаемым воздухом.

По данным, полученным в результате клинических исследований, проводимых на здоровых добровольцах, средний период полувыведения SF₆ составляет 12 минут (2-33 минуты) при дозе от 0,03 до 0,3 мл/кг массы тела (что соответствует примерно 1 и 10-кратной стандартной клинической дозе).

Через 15 минут весь введенный объем газа элиминируется с выдыхаемым воздухом. Такой же период полувыведения характерен для пациентов с заболеваниями легких (легочный фиброз).

Фосфолипиды мембран, окружающих микропузырьки, являются естественным компонентом клеточных мембран (дистеароилфосфатидилхолин и дипальмитоилфосфатидил-глицерин-Na).

Они метаболизируются в организме эндогенным путем метаболизма фосфолипидов.

Безопасность

Обычные токсикологические и фармакологические исследования, а также исследования тератогенности не выявили рисков, связанных с применением Sonovue у людей. Данный препарат не нарушает функцию щитовидной железы, не обладает нефротоксичностью и может применяться независимо от степени снижения функции почек пациента. Также при его применении крайне редки анафилактические реакции.

В соответствии с действующей инструкцией по медицинскому применению имеются следующие противопоказания для использования Sonovue:

- гиперчувствительность к компонентам препарата,
- острый коронарный синдром,
- клинически нестабильная ишемическая болезнь сердца, включая, инфаркт миокарда, типичную стенокардию покоя в последние 7 дней, значительное ухудшение течения заболевания сердца в последние 7 дней, недавнюю операцию на коронарных артериях или другие факторы, предполагающие клиническую нестабильность (например, недавнее ухудшение показателей ЭКГ, лабораторных или клинических показателей),
- острая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA или тяжелая аритмия,
- тяжелая форма легочной гипертензии (легочное артериальное давление выше 90 мм рт. ст.),
- неконтролируемая артериальная гипертензия и респираторный дистресс-синдром взрослых,
- пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких,
- острый период неврологических заболеваний,
- беременность или период грудного вскармливания,
- детский возраст до 18 лет.

1.3 Подготовка инъекции контрастного препарата

Sonovue состоит из нескольких компонентов и включает в себя флакон с лиофилизатом с соответствующим количеством гексафторида серы, шприц, заполненный 0,9% раствором хлорида натрия, и адаптер для выполнения инъекции. Перед введением флакон необходимо аккуратно встряхивать до получения однородной белой жидкости. Восстановление микропузырьков происходит достаточно быстро, однако для получения наилучшего результата необходимо соблюдать правила подготовки препарата в соответствии с рисунком 1.

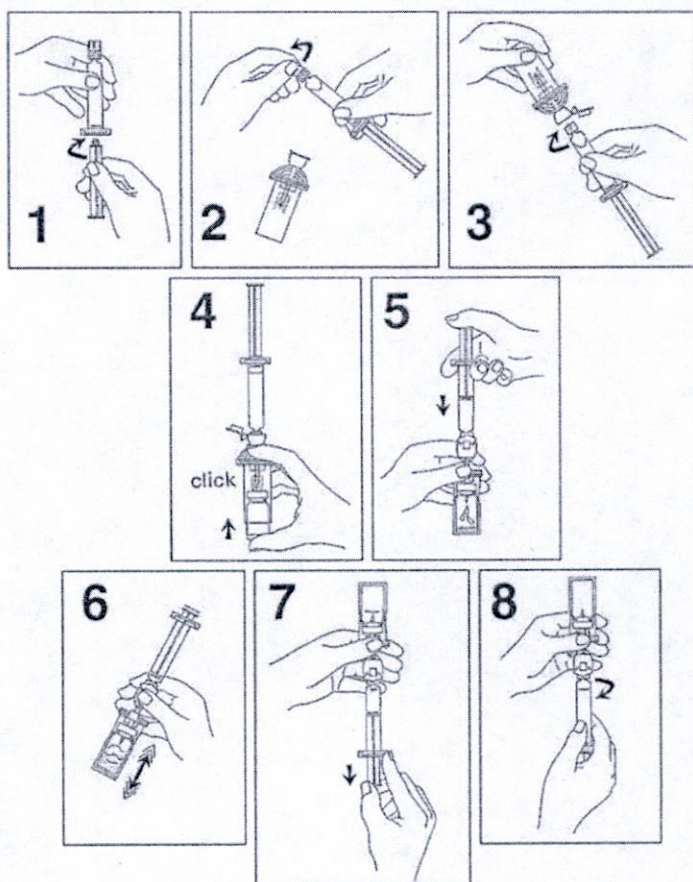


Рисунок 2 – Инструкция по использованию адаптера

- Примечание:* 1. По часовой стрелке вкрутите стержень поршня в шприц.
2. Откройте блистер адаптера и снимите колпачок шприца.
3. Откройте крышку адаптера и подсоедините шприц, прикрутив его по часовой стрелке.

4. Удалите стекло защитного диска флакона. Вставьте его в прозрачный рукав адаптера и плотно прижмите, чтобы зафиксировать флакон на месте.
5. Вылейте содержимое шприца во флакон, нажав на шток поршня.
6. Встряхивайте в течение 20 секунд для смешивания содержимого флакона (белая молочная жидкость).
7. Осторожно переверните адаптер вверх дном для набора SonoVue в шприц.
8. Открутите шприц от адаптера.

SonoVue вводится непосредственно в периферическую вену путем инъекции. После смешивания образуется однородная белая жидкость молочного цвета. Если твердые части лиофилизата не растворились или полученная жидкость не является однородной, то продукт не должен использоваться. Если SonoVue не используется сразу же после разведения, его следует встряхнуть еще раз, прежде чем вводить в шприц. Химическая и физическая стабильность дисперсии микропузырьков сохраняется в течение 6 часов. Флакон предназначен только для одного обследования.

Хотя гибкие микропузырьки SonoVue достаточно устойчивы, следует избегать чрезмерного механического напряжения во время инъекций. Канюля для внутривенного введения должна иметь калибр не менее 20G, шприц должен быть подключен к канюле либо напрямую, либо по прямой линии T-образного соединителя [18].

1.4 Настройка ультразвукового аппарата перед проведением контрастного усиления

После полноценного исследования интересующей области в стандартном В-режиме и определении наилучшей позиции можно проводить ЭУС-КУ. Перед введением контрастного вещества пациенту на УЗ процессоре Hitachi Noblus необходимо перейти в режим контрастного усиления «Contrast-low». Данный режим препятствует разрушению микропузырьков за счет низкого механического индекса. Далее на панели выбирается кнопка «Contrast», при этом на экране визуализируется

стандартное изображение с одной стороны и «режим контраста» с другой. Для упрощения разграничения фаз накопления и вымывания контрастного вещества нажимается кнопка «T.Start» – счётчик времени.

В случае же процессора Hitachi Prosound F75 premier на панели высвечивается кнопка «ExPHD(CE)» для перехода в режим контраста и кнопка «DDM» для визуализации еще и стандартного черно-белого изображения. Для отчета времени используется кнопка «Counter».

При проведении данной методики необходимо помнить о том, в режиме контраста наличие низкого МИ препятствует разрушению микропузырьков контрастного вещества. При потере зоны интереса или при поиске новой позиции следует оставаться в режиме «контрастного усиления», поскольку при выходе в стандартный В-режим происходит быстрое разрушение контраста и дальнейшее исследование может быть малоинформативно.

1.5 Оценка контрастного усиления в диагностике заболеваний поджелудочной железы

После внутривенного введения препарата требуется 10-20 секунд (с.), чтобы наблюдать прибытие контрастного вещества. Накопление контраста определяется по движению частиц в исследуемом объекте. Артериальная фаза длится до 30-45 с., в течение которой визуализируется постепенное усиление эхосигнала. После артериальной фазы с 30-45 с. до 120 с. наблюдается венозная фаза, в течение которой происходит постепенное вымывание контрастного вещества [19]. Также решено было выделить позднюю венозную фазу (с 120 с. и далее), которая может наблюдаться до 4-6 минут, для оценки последующего вымывания контраста. Медленным вымыванием контраста является движение микропузырьков в структуре образования более 120 с.

с начала исследования (после артериальной и венозной фазы), быстрым – исчезновение большинства сигналов до 120 с. (в венозную фазу).

Поскольку именно в артериальную фазу отмечается максимальная концентрация контраста в паренхиме ПЖ, в эту фазу оценивается активность накопления исследуемым новообразованием. Согласно европейским рекомендациям по использованию УЗ контраста для оценки степени васкуляризации паренхимы ПЖ выделены следующие термины [19]:

- изоусиление («isoenhancing») – накопление в окружающей неизменной паренхиме ПЖ,
- гиперусиление («hyperenhancing») – накопление активнее, чем в окружающей паренхиме ПЖ,
- гипоусиление («hypoenhancing») – накопление слабее, чем в окружающей паренхиме ПЖ,
- отсутствие усиления («nonenhancing») – новообразование не накапливает контраст.

Глава 2

Контрастное усиление при эндоскопическом ультразвуковом исследовании кистозных образований поджелудочной железы

2.1 Литературные данные

Кистозные новообразования ПЖ включают в себя большое разнообразие поражений со схожими сонографическими особенностями, но различными морфологическими характеристиками, и их точная предоперационная диагностики остается сложной до настоящего момента.

Проанализированы статьи последних шести лет из баз данных PubMed и Embase с использованием терминов “pancreatic cysts” и “contrast harmonic EUS”. Из них наиболее информативными оказалось 7 статей [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Все исследования, кроме одного, были ретроспективными, и большинство из них были посвящены диагностике солидных узелков кистозных новообразований ПЖ. Только три статьи касались вопроса дифференциальной диагностики КНПЖ.

По мнению Tanaka M. и соавторов, наличие нодулярного компонента ВПМН является одним из наиболее важных критериев для принятия решений о хирургическом вмешательстве [27]. Позже Американская гастроэнтерологическая ассоциация также отнесла солидный компонент к

одному из трех факторов риска, которые учитываются при резекции кисты [28].

Выполнение МСКТ с контрастным усилением и ЭУС в стандартном В-режиме для дифференциальной диагностики солидного компонента и муцинозных сгустков было неэффективным [29]. Поэтому важными стали результаты первых использований ЭУС-КУ при ВПМН, о которых сообщалось на Digestive Disease Week (DDW) в 2008 и 2009 годах [30, 31]. Были предоставлены результаты использования ЭУС-КУ у 75 пациентов с ВПМН. При исследовании у 28 пациентов было обнаружено усиление контрастности солидного компонента, что по результатам операции соответствовало аденоме или участку малигнизации.

Подтверждение этих данных было получено в проспективном исследовании Yamashita и соавт., проводивших ЭУС-КУ на 17 пациентах (n=17), которые имели ВПМН с нодулярным компонентом [32]. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и достоверность ЭУС-КУ для обнаружения солидного компонента были 100%, 80%, 92%, 100% и 94% соответственно. Также при исследовании было отмечено, что 5 (у 3х из них размеры превышали 10 мм) из 12-ти нодулярных компонентов не были обнаружены при МСКТ, но четко определялись при ЭУС-КУ.

Сопоставимые результаты были найдены в более поздних исследованиях. Fujita M и соавт. отметили, что МСКТ, МРТ и ЭУС-КУ выявляли гистологически подтвержденные солидные компоненты в КОПЖ (n=50) в 86%, 71% и 100% случаев, соответственно [23]. Narima и соавт. в своём исследовании 30 пациентов также показали, что ЭУС-КУ является более точным, чем МСКТ или стандартное ЭУС-исследование, в диагностике пристеночных экзогенных компонентов (точность 98%, 72% и 92% соответственно) [24]. Исследование Kamata и соавт. также показало, что ЭУС-КУ точнее распознает и дифференцирует нодулярные компоненты и сгустки слизи. Кроме этого, в своем проспективном анализе они отметили,

что нодулярный компонент является признаком муцинозного кистозного новообразования (чувствительность 79%, специфичность 96%, точность 84%) [25].

Также значение ЭУС-КУ в диагностике солидных компонентов в ВПМН провели Yamamoto и соавт. В своем исследовании авторы пришли к выводу, что количественная оценка накопления контрастного вещества для ВПМН полезна для дифференциальной диагностики степени дисплазии в солидных компонентах [26].

Носке и соавт. провели ЭУС-КУ у 125 пациентов с кистозными новообразованиями ПЖ. Контрастное усиление стенок, перегородок и солидных узелков наблюдалось во всех подтвержденных КНПЖ, в отличие от 6% не копящих контрастное вещество неопухолевых кистозных поражений (постнекротические кисты) [21]. В аналогичном исследовании Fusaroli и соавт. также пришли к выводу, что ЭУС-КУ эффективна в дифференциальной диагностике псевдокист (стенка и содержимое были гипоэхогенными в 90% случаев) и кистозных неоплазий (стенка и перегородки накапливали контраст в 89% случаев), а также для определения солидного компонента и кистозного содержимого [24].

Таким образом, на сегодняшний день по данным литературы отмечена эффективность ЭУС-КУ в дифференциальной диагностике псевдокист и кистозных неоплазий, а также для определения солидного компонента и кистозного содержимого.

2.2 Собственные результаты

В работе проанализированы результаты эндосонографии 92 пациентов с кистозными новообразованиями ПЖ. В группы исследования включены пациенты с обязательной верификацией исследуемого образования ПЖ по данным морфологического исследования операционного материала или цитологического исследования материала тонкоигольной пункции образования при ЭУС-наведении. В группу включены: 15 пациентов с

серозной цистаденомой (СЦА); 8 с муцинозной цистаденомой (МЦА); 9 с солидной псевдопапиллярной опухолью (СППО); 8 пациентов с внутрипротоковой папиллярной муцинозной неоплазией (ВПМН) с нодулярным компонентом; 11 пациентов с постнекротической кистой; 26 пациентов с цистаденокарциномой, ВПМН с ассоциированной карциномой и аденокарциномой с кистозной трансформацией; 14 пациентов с кистозно-трансформированной нейроэндокринной опухолью (НЭО) ПЖ; 1 пациент с метастазом светлоклеточного рака почки.

При изучении контрастного усиления при кистозных новообразованиях ПЖ оценивались накопление и вымывание контрастного вещества капсулой перегородками, а также нодулярным компонентом кистозного новообразования.

Накопление контраста стенкой и перегородками кистозных неоплазий (СЦА и МЦА) дало основание дифференцировать их от постнекротической кисты, стенка и внутреннее содержимое которой (секвестры) не контрастируются. На *рис. 2* представлены два случая, где в В-режиме (левые изображения) четко визуализируются стенки кистозных новообразований. При контрастном усилении (правые изображения) в случае псевдокисты стенка и пристеночные компоненты не накапливают контрастное вещество. Что касается кистозной неоплазии (в данном случае серозная цистаденома), то определяется активное накопление стенкой контраста, а также накопление перегородкой, которая при стандартном В-режиме четко не определялась.

Псевдокиста



Серозная
цистаденома

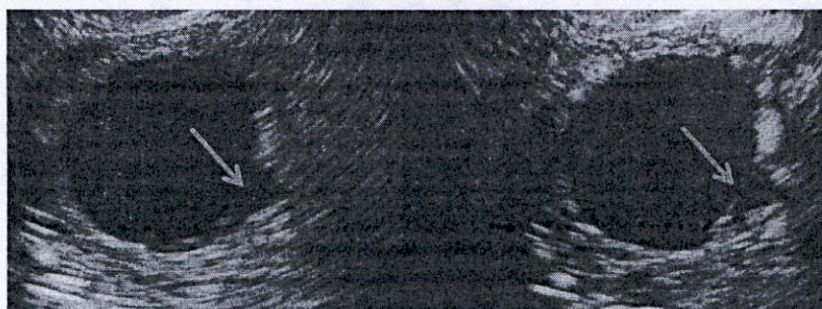


Рисунок 2 – ЭУС-КУ псевдокисты и серозной цистаденомы

При сравнении серозной и муцинозной цистаденом отмечалось более активное накопление стенкой и перегородками (гиперусиление) серозной цистаденомой в отличие от муцинозной, для которой накопление чаще было менее активным (изоусиление), также СЦА медленнее вымывают контрастное вещество (более 3 минут) по сравнению с МЦА (100-140сек) (рис. 3, 4). ЭУС-КУ также был эффективен в дифференциальной диагностике тканевого (солидный компонент) и нетканевого (муцин) пристеночного эхогенного компонента МЦА (рис. 5).

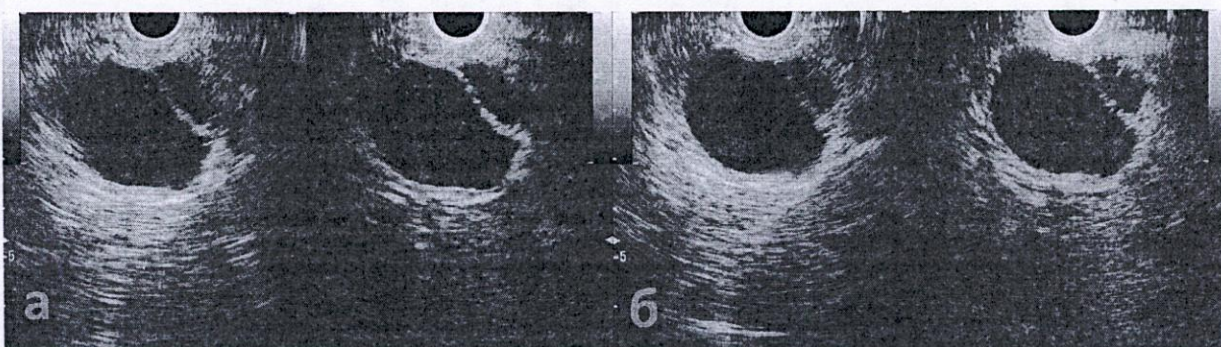


Рис. 3 – ЭУС-КУ серозной цистаденомы: а – артериальная фаза, б – венозная фаза (изображение В-режима слева, режим контрастного усиления – справа).

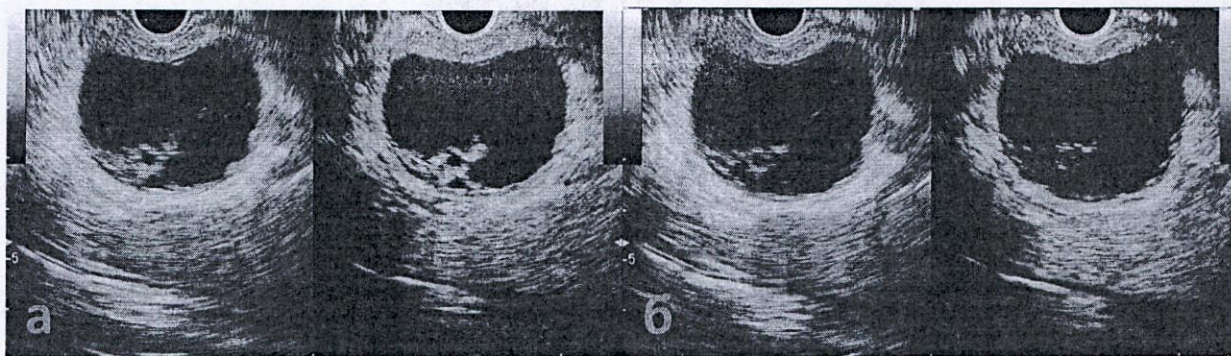


Рис. 4 – ЭУС-КУ муцинозной цистаденомы: а – артериальная фаза, б – венозная фаза (изображение В-режима слева, режим контрастного усиления – справа).

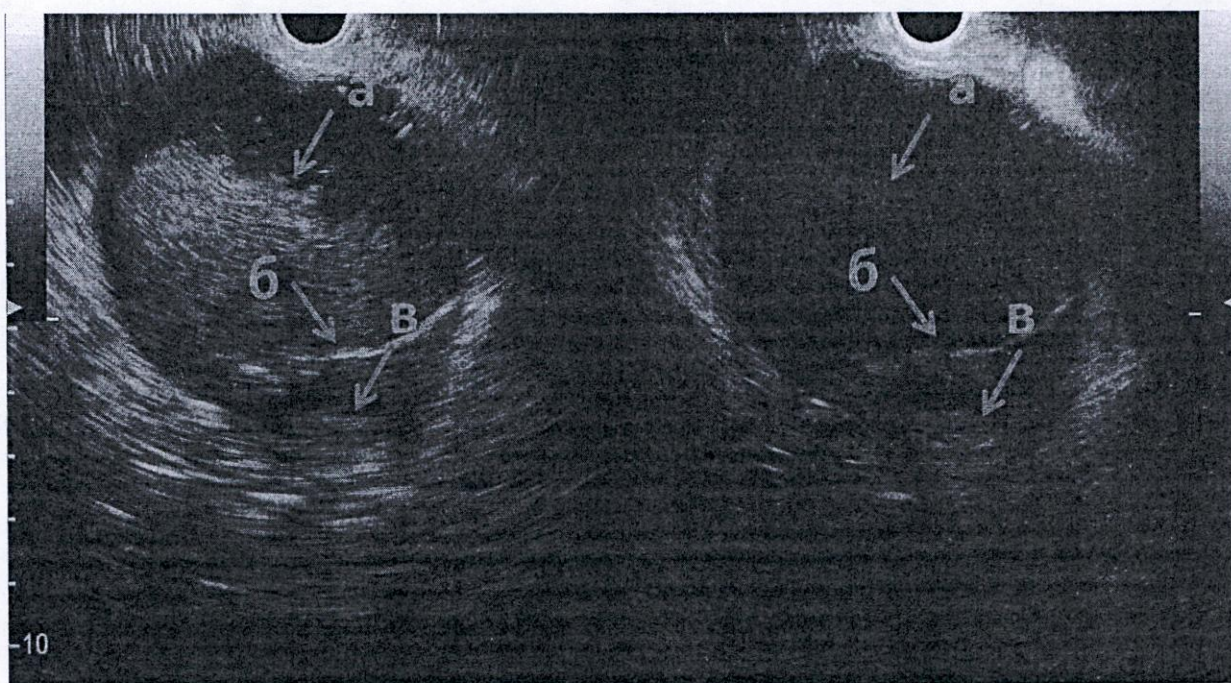


Рис. 5 – ЭУС-КУ муцинозной цистаденомы: а – муцин (не накапливает контраст), б – перегородка (накапливает контраст), в – солидный компонент (накапливает контраст), (изображение В-режима слева, режим контрастного усиления – справа).

В случаях с цистаденокарциномой, ВПМН с ассоциированной карциномой и аденокарциномой с кистозной трансформацией солидные компоненты слабо и неравномерно накапливают контраст или имели зоны гипоусиления, в венозную фазу отмечалось быстрое вымывание контраста злокачественным очагом (рис. 6, 7).

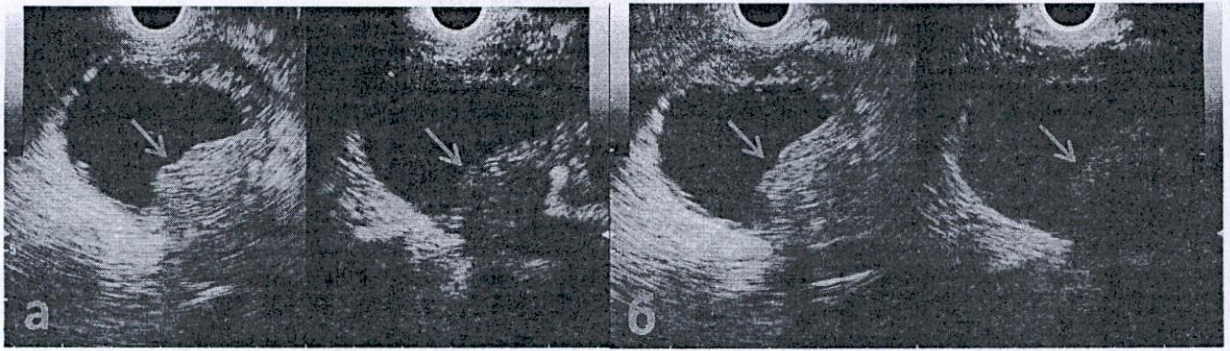


Рис. 6 – ЭУС-КУ аденокарциномы с кистозной трансформацией: а – артериальная фаза, б – венозная фаза (изображение В-режима слева, режим контрастного усиления – справа; солидный компонент указан стрелкой).

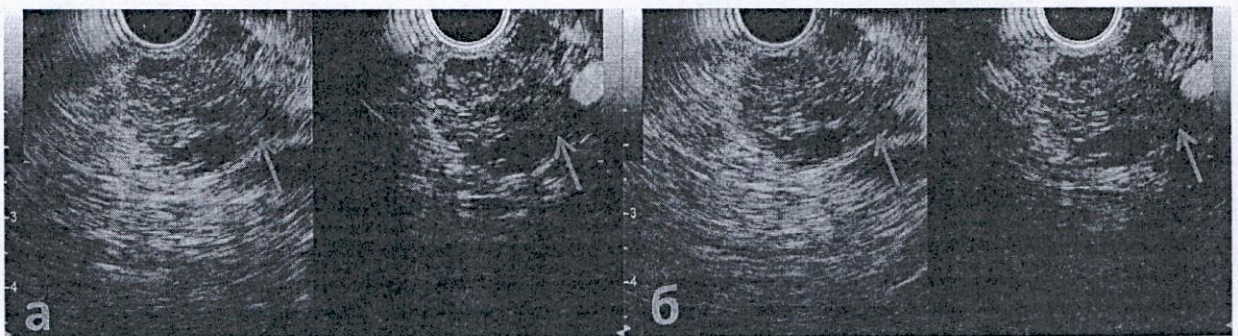


Рис. 7 – ЭУС-КУ цистаденокарциномы: а – артериальная фаза, б – венозная фаза (изображение В-режима слева, режим контрастного усиления – справа; зона гипоусиления солидного компонента указана стрелкой).

В случаях же нейроэндокринных опухолей с кистозной трансформацией солидный компонент усиленно накапливал контрастный препарат (гиперусиление в артериальную и венозную фазы) с последующим медленным вымыванием (рис. 8). Сплошные структуры сплошных псевдопапиллярных опухолей активно и неравномерно накапливали контрастное вещество в артериальную фазу (гиперусиление), но в отличие от НЭО усиление в венозную фазу было менее выраженным (изоусиление) и вымывание происходило быстрее, также отмечались эхогенные структуры, не накапливающие контраст (участки некроза) (рис. 9).

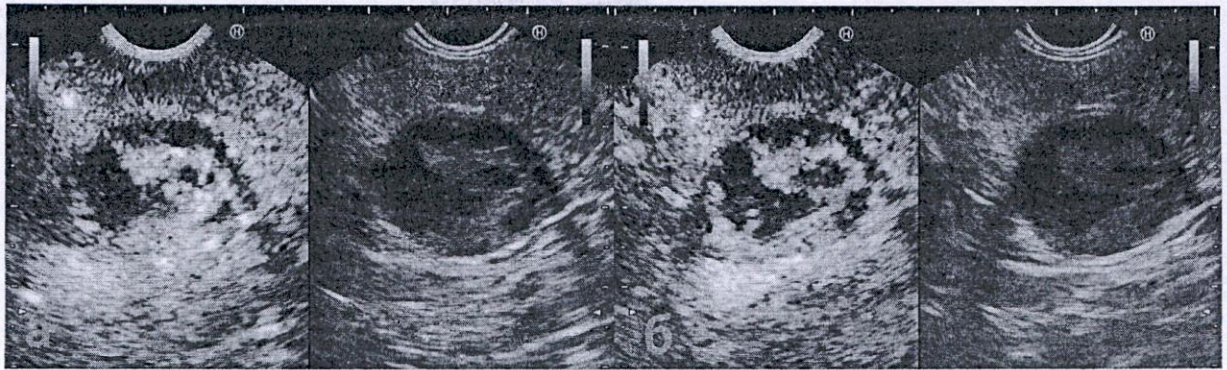


Рис. 8 – ЭУС-КУ нейроэндокринной опухоли с кистозной трансформацией: а – артериальная фаза, б – венозная фаза (изображение В-режима справа, режим контрастного усиления – слева).

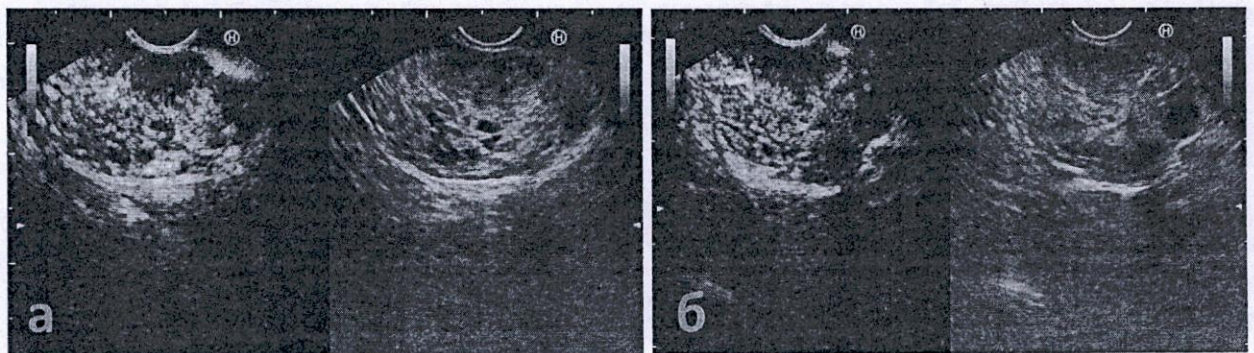


Рис. 9 – ЭУС-КУ солидной псевдопапиллярной опухоли: а – артериальная фаза, б – венозная фаза (изображение В-режима справа, режим контрастного усиления – слева).

С помощью контрастного усиления при ЭУС в пяти случаях удалось верифицировать нодулярный компонент ВПМН, что указывало на высокий риск малигнизации данного новообразования и являлось одним из наиболее важных критериев для определения тактики ведения пациента (рис. 10).

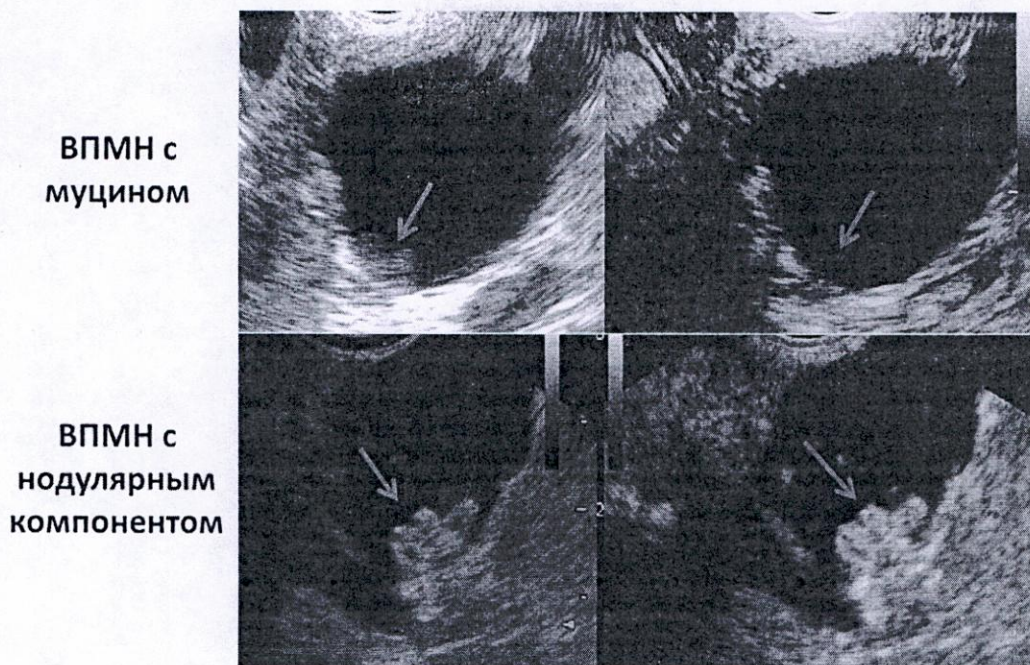


Рис. 10 – ЭУС-КУ ВПМН с муцином в просвете (верхнее изображение, эхогенный компонент указан стрелками). ВПМН с нодулярным компонентом (нижнее изображение, нодулярный компонент указан стрелками). Слева – изображение в В-режиме, справа – в режиме контрастного усиления.

Также в одном случае был диагностирован и морфологически подвержен метастаз светлоклеточного рака почки. При контрастном усилении - активное накопление препарата (гиперусиление) солидным компонентом в артериальную фазу и медленное его вымывание (> 120 сек). Отмечено слабое накопление контрастного препарата по периферии новообразования в виде гипоехогенного «ободка», не накапливающего контраст (рис. 11).

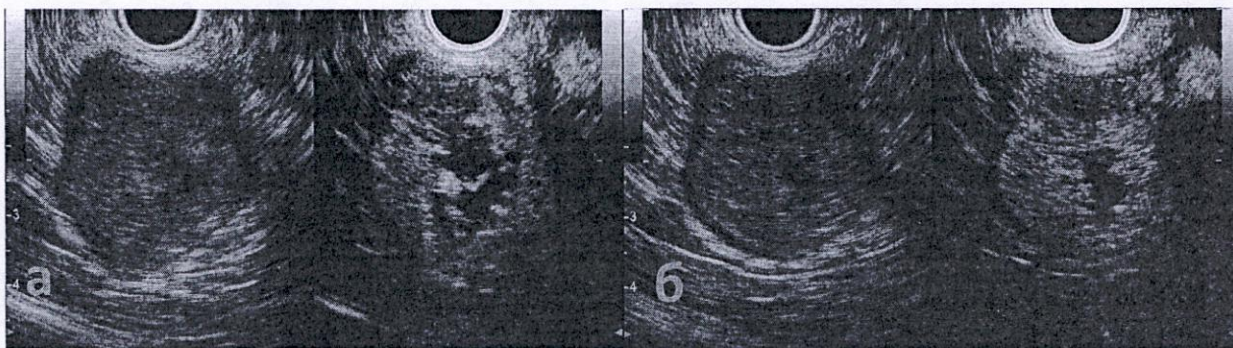


Рис. 11 – ЭУС-КУ метастаза светлоклеточного рака почки: а – артериальная фаза, б – венозная фаза (изображение В-режима слева, режим контрастного усиления – справа).

Обобщённые результаты использования ЭУС-КУ при различных кистозных новообразованиях приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты контрастного усиления под контролем ЭУС различных кистозных новообразований поджелудочной железы

Вид кистозного образования ПЖ	Контрастное усиление (накопление контраста)	Характер распределения	Вымывание
СЦА (n=15)	Активное накопление стенки и перегородок кисты (гиперусиление)	Однородное	> 120сек
МЦА (n=8)	Активное накопление по эпителиальной выстилке и в стенках внутренних кист (изо>гиперусиление) Неравномерная толщина стенки и перегородок, наличие солидного компонента (копит контраст) - предикторы злокачественности	Однородное	100-120сек \ > 120сек
Нейроэндокринная опухоль с кистозной трансформацией (n=14)	Активное накопление (гиперусиление) стенкой и солидным компонентом образования	Однородное > неоднородное	> 120сек
Злокачественные кистозные новообразования* (n=26)	Солидный компонент имеет зоны гипоусиления	Неоднородное	50-80сек (в участках малигнизации)
СППО (n=9)	Активное накопление солидного компонента (гипер>изоусиление), наличие экзогенных структур, не накапливающих	Неоднородное	> 120сек

	контраст		
Нодулярный компонент в ВПМН (n=8)	Солидный компонент (узелок) - Активно (изо>гиперусиление) / слабо накапливает контраст (участки малигнизации)	Однородное/ неоднородное	> 120сек / 80-90сек -участки малигнизации
Постнекротическая киста (n=11)	Стенка кисты не контрастируется Солидный компонент не накапливает контраст (муцин, некротическая ткань)	-	-
Метастаз рака почки (n=1)	Активное накопление солидного компонента (гиперусиление), центрально расположенные кистозные полости, наличие гипоехогенного ободка по контуру образования, не копящего контраст	Однородное	> 120сек

* Цистаденокарцинома, ВПМН с ассоциированной карциномой и аденокарцинома с кистозной трансформацией

Медленное вымывание - больше 120сек

2.3 Практические рекомендации

1. Для эффективного проведения контрастного усиления под контролем ЭУС кистозных новообразований ПЖ следует:

- проводить данное исследование в условиях внутривенной седации;
- на всем протяжении исследования необходимо оставаться в режиме контрастного усиления с низким механическим индексом, который препятствует разрушению микропузырьков контраста;
- рекомендуется производить запись видео с целью повторных пересмотров исследования;

- проведение ЭУС-КУ должно быть целевым: информативно при наличии четко визуализируемой стенки, перегородок, эхогенного компонента;

2. Для оценки полученных данных:

- ЭУС с использованием контрастного усиления является наиболее точным методом исследования в дифференциации васкулярных (солидных) от не васкулярных (муцин) компонентов кистозного новообразования;
- КУ способствует дифференциальной диагностике псевдокист и кистозных неоплазий: стенка и перегородки кистозных неоплазий накапливают контраст в отличие от постнекротических кист, стенка и содержимое которых контраст не копят;
- КУ позволяет дифференцировать доброкачественный и злокачественный характер солидного компонента (наиболее эффективно, если размер $>5\text{мм}$), а также утолщенной стенки и перегородок кистозного новообразования:
 - слабое накопление контраста (гипоусиление) или изоусиление в артериальную фазу с последующим быстрым вымыванием контраста в венозную фазу характерно для злокачественного новообразования,
 - изо- или гиперусиление в артериальную фазу с последующим медленным вымыванием ($>120\text{секунд}$) характерно для доброкачественного новообразования;
- При наличии кистозно-солидного новообразования КУ позволяет выявить место дальнейшей пункции (если есть необходимость): следует пунктировать эхогенную структуру, накапливающую контраст (солидный компонент) для получения материала для цитологического (гистологического) исследования;
- КУ кистозно-солидных новообразований:

– гипоусиление в артериальную фазу с последующим быстрым вымыванием в венозную фазу солидным компонентом (или его части), утолщенной стенки и перегородок характерно для злокачественных новообразований (цистаденокарцинома, ВПМН с ассоциированной карциномой и аденокарцинома с кистозной трансформацией),

– равномерное гиперусиление солидным компонентом с последующим медленным вымыванием (>120сек), центральное расположение кистозных структур наиболее характерно для нейроэндокринных опухолей с кистозной трансформацией. Подобная сонографическая картина может наблюдаться и при метастатическом поражении ПЖ светлоклеточным раком почки: необходимо исключить рак почки в анамнезе пациента, возможно специфичным является наличие гипоехогенного ободка, не накапливающего контраст (всего 1 случай, необходимы дальнейшие исследования),

– неравномерное гипер/изоусиление солидным компонентом с наличием эхогенных структур, не накапливающих контраст (некроз), медленное вымывание (>120сек) наиболее характерно для солидных псевдопапиллярных опухолей.

Список использованных источников

1. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas: European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms // *Gut* 2018; 67: 789–804.
2. Farrell J.J., Castillo C.F. Pancreatic Cystic Neoplasms: Management and Unanswered Questions / J.J. Farrell, C.F. Castillo // *Gastroenterology*, May 2013, Volume 144, Issue 6, Pages 1303–1315.
3. Farrell J.J. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current status and future directions / J.J. Farrell // *Gut Liver* 2015; 9: 571–589.

4. Lee K.S. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging / K.S. Lee, A. Sekhar, N.M. Rofsky et al. // *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2079–2084.
5. Scheiman J.M. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts / Scheiman J.M., Hwang J.H., Moayyedi P. // *Gastroenterology*. 2015 Apr; 148(4):824-48.
6. Yamashita Y. Usefulness of contrast-enhanced endoscopic sonography for discriminating mural nodules from mucous clots in intraductal papillary mucinous neoplasms: a single-center prospective study /Y. Yamashita, K. Ueda, M. Itonaga et al. // *Journal Ultrasound Med*. 2013; 32:61–68.
7. Kamata K. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts / K. Kamata, M. Kitano, S. Omoto // *Endoscopy*. 2016 Jan; 48(1):35-41.
8. Fusaroli P. Contrast Harmonic-Endoscopic Ultrasound Is Useful to Identify Neoplastic Features of Pancreatic Cysts / P. Fusaroli, M. Serrani, R. De Giorgio // *Pancreas*. 2016 Feb; 45(2):265-8.
9. Gramiak R. Echocardiography of the aortic root / R. Gramiak, P. Shah // *Invest Radiol*. 1968; 3:356–366.
10. Armstrong W.F. Assessment of myocardial perfusion abnormalities with contrast-enhanced two-dimensional echocardiography / W.F. Armstrong, T.M. Mueller, E.L. Kinney et al. // *Circulation*. 1982; 66(1):166–173.
11. Fritsch T., Hilmann J., Kämpfe M., Müller N., Schöbel C., Siegert J. SH U 508, a transpulmonary echocontrast agent / T. Fritsch, J. Hilmann, M. Kämpfe et al. // *Investigative Radiology*. 1990; 25(1): S160–S161.
12. Angeli E. Efficacy of SH U 508 A (Levovist) in color Doppler ultrasonography of hepatocellular carcinoma vascularization / E. Angeli, R. Carpanelli, G. Crespi et al. // *Radiologia Medica*. 1994; 87(5, supplement 1):24–31.
13. Arditi M. Preliminary study in differential contrast echography / M. Arditi, T. Brenier, M. Schneider // *Ultrasound in Medicine and Biology*. 1997; 23(8):1185–1194.

14. Bauer A. Ultrasound imaging with SonoVue: low mechanical index real-time imaging / A. Bauer, L. Solbiati, N. Weissman // *Academic Radiology*. 2002; 9(2): S282–S284.
15. Dietrich C.F. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound with low mechanical index: a new technique / C.F. Dietrich, A. Ignee, H. Frey // *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2005; 43(11):1219–1223.
16. Kitano M. Preliminary study of contrast-enhanced harmonic endosonography with second generation contrast agents / M. Kitano, M. Kudo, H. Sakamoto et al. // *J Med Ultrasonics*. 2008; 35: 11–18.
17. Kitano M. A novel perfusion imaging technique of the pancreas: contrast-enhanced harmonic EUS / M. Kitano, H. Sakamoto, U. Matsui et al. // *Gastrointest Endosc*. 2008 Jan; 67(1):141-50.
18. Greis C.H. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan) / C.H. Greis // *Eur. Radiol*. 2004; 14 (8): 11–15.
19. Piscaglia F. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications / Piscaglia F. et al. // *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. – 2012. – Vol. 33. – №. 01. – P. 33-59.
20. Yamashita Y. Usefulness of contrast-enhanced endoscopic sonography for discriminating mural nodules from mucous clots in intraductal papillary mucinous neoplasms: a single-center prospective study / Y. Yamashita, K. Ueda, M. Itonaga et al. // *J Ultrasound Med*. 2013; 32: 61–68.
21. Hocke M. Pancreatic cystic lesions: The value of contrast-enhanced endoscopic ultrasound to influence the clinical pathway / M. Hocke, X.W. Cui, D. Domagk, A. Ignee, C.F. Dietrich // *Endosc Ultrasound*. 2014; 3: 123–130.
22. Harima H. Differential diagnosis of benign and malignant branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography / H. Harima, S. Kaino, S. Shinoda et al. // *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 6252–6260.

23. Fujita M. Effectiveness of contrast-enhanced endoscopic ultrasound for detecting mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and for making therapeutic decisions / M. Fujita, T. Itoi, N. Ikeuchi et al. // *Endosc Ultrasound*. 2016; 5: 377–383.
24. Fusaroli P. Contrast Harmonic-Endoscopic Ultrasound Is Useful to Identify Neoplastic Features of Pancreatic Cysts (With Videos) / P. Fusaroli, M. Serrani, R. De Giorgio et al. // *Pancreas*. 2016; 45:265–268.
25. Kamata K. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts / K. Kamata, M. Kitano, S. Omoto et al. // *Endoscopy*. 2016; 48:35–41.
26. Yamamoto N. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with time-intensity curve analysis for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas / N. Yamamoto, H. Kato, T. Tomoda et al. // *Endoscopy*. 2016; 48:26–34.
27. Tanaka M. International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas / M. Tanaka, C. Fernández-del Castillo, V. Adsay et al. // *Pancreatology*. 2012 May-Jun; 12 (3): 183-97.
28. Scheiman J.M. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts / J.M. Scheiman, J.H. Hwang, P. Moayyedi // *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):824-48.e22.
29. Zhong N. Histologic and imaging features of mural nodules in mucinous pancreatic cysts / N. Zhong, L. Zhang, N. Takahashi et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10:192–198, 198.e1-2.
30. Abstracts of Digestive Disease Week, May 17-22, 2008 and the ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) Postgraduate Course, May 21-22, 2008. San Diego, California, USA. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008 Apr; 67(5): AB57-349.

31. Kitano M.. Dynamic imaging by contrast enhanced harmonic EUS with long-lasting contrast: Role in diagnosis of pancreatic tumors / M. Kitano, T. Takagi, H. Sakamoto et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009; 69: AB235.
32. Yamashita Y. Usefulness of contrast-enhanced endoscopic sonography for discriminating mural nodules from mucous clots in intraductal papillary mucinous neoplasms: a single-center prospective study / Y. Yamashita, K. Ueda, M. Itonaga et al. // *J Ultrasound Med*. 2013; 32: 61–68.