

Правительство города Москвы

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

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

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист по хирургии и эндоскопии Департамента здравоохранения города Москвы

Шабунин А.В.



«10» мая 2020 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы №3



«13» апреля 2020 г.

Эндосонография с контрастным усилением в диагностике солидных новообразований поджелудочной железы

Методические рекомендации № 30

Москва 2020

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

Пронина Галина Михайловна - младший научный сотрудник, аспирант отделения 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

Носкова Карина Кадиевна - кандидат медицинских наук, заведующая отделом научных и клинических лабораторных исследований 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:

1. Коржева И. Ю. - д.м.н., заведующая эндоскопическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

2. Малихова О. А. - д.м.н., профессор, заведующая эндоскопическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Методические рекомендации предназначены для использования в практической работе эндоскопистов, врачей ультразвуковой диагностики, а также врачей смежных специальностей.

Методические рекомендации являются собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежат тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут ответственность за представленные данные в методических рекомендациях.

Содержание

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Методика контрастного усиления под контролем эндоскопической ультрасонографии	
1.1 История внедрения метода в клиническую практику.....	6
1.2 Характеристика ультразвукового контраста (Sonovue).....	7
1.3 Подготовка инъекции контрастного вещества.....	11
1.4 Настройка ультразвукового процессора для проведения контрастного усиления	12
1.5 Фазы контрастного усиления в диагностике заболеваний поджелудочной железы.....	13
1.6 Показания к проведению контрастного усиления при ЭУС.....	14
Глава 2. Контрастное усиление при эндоскопическом ультразвуковом исследовании солидных новообразований поджелудочной железы	
2.1 Литературные данные.....	15
2.2 Дифференциальная диагностика воспалительных изменений паренхимы поджелудочной железы при контрастировании под контролем ЭУС.....	16
2.3 Дифференциальная диагностика опухолевого поражения поджелудочной железы при контрастировании под контролем ЭУС.....	18
2.4 Дифференциальная диагностика вторичного поражения поджелудочной железы при контрастировании под контролем ЭУС.....	20
2.5 Контрастное усиление при проведении тонкоигольной пункции под контролем эндоУЗИ.....	22
2.6 Собственные данные.....	23
2.7 Практические рекомендации.....	24
Заключение.....	25
Список литературы.....	26

Список сокращений

ЭУС, ЭндоУЗИ, Эндосонография - эндоскопическая ультрасонография

ПЖ – поджелудочная железа

НЭО – нейроэндокринные опухоли

КУ-ЭУС – контрастное усиление при эндосонографии

КУ- контрастное усиление

МИ – механический индекс

ЭУС-ТИП - тонкоигольная пункция под контролем ЭУС

ИЦХ - иммуноцитохимия

ИГХ – иммуногистохимия

ПКР- почечно-клеточный рак

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) при обследовании пациентов с заболеваниями панкреатобилиарной зоны является методом уточняющей диагностики. Отсутствие интерпозиции воздухосодержащих органов и близость расположения датчика к исследуемому объекту позволяет получать изображения высокого качества. Эндосонография с контрастированием (КУ-ЭУС) является принципиально новым методом сонографической диагностики, что позволяет значительно улучшить диагностическую точность метода.

Не смотря на достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности метода ЭУС (87 – 99 % и 62 - 98 % соответственно) до настоящего времени остается проблемой дифференциальная диагностика псевдотуморозного панкреатита и очаговых поражений поджелудочной железы, определения резектабельности опухоли поджелудочной железы, а также улучшение результатов тонкоигольной пункции под контролем ЭУС (ЭУС-ТИП).

Степень контрастирования, скорость накопления и вымывания контрастного вещества являются критерием дифференциальной диагностики аденокарциномы поджелудочной железы. А одновременное использование ЭУС-ТИП и КУ-ЭУС, увеличивает диагностическую точность пункции, определяя направление иглы в диагностически значимую для пункции зону.

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. Claude Jouner заметил необычное увеличение сигнала при проведении исследования аорты в М-режиме в ходе ангиографических процедур непосредственно в момент введения рентгенконтрастного вещества [1]. Усиление ультразвукового 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 использованием химических веществ.

В 1990 году появилось первое поколение ультразвуковых аппаратов с контрастным усилением для исследования брюшной полости [3]. Первые положительные результаты использования контраста при УЗИ печени дали начало активного применения этой технологии для других паренхиматозных органов [4].

Газовые пузырьки контрастного препарата первого поколения не были 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) [5].

В 2005 году Dietrich и соавт. сообщили о первом использовании контрастного усиления при эндосонографии с низким механическим индексом у шести пациентов [7]. Первый опыт с использованием нового линейного прототипа эхоэндоскопа сообщили Kitano и соавт в 2008 г. [8]. Первоначально они проводили эксперименты в пробирке, затем в естественных условиях провели эксперименты на собаках и, в конце концов, на двух пациентах, один с раком поджелудочной железы, а другой с гастроинтестинальной стромальной опухолью. Был сделан вывод о возможной роли контрастного усиления (КУ) при исследовании некоторых патологий пищеварительного тракта. Далее те же авторы провели второе исследование, чтобы оценить потенциал КУ-ЭУС в клиническом применении [9]. В

общей сложности исследование было проведено на 104 пациентах. После чего было сделано заключение, что КУ-ЭУС является перспективным не инвазивным методом для оценки перфузии и микроциркуляции в паренхиме поджелудочной железы, 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 представляет 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 ультразвука. Эти колебания становятся особенно сильными, если частота излучаемой ультразвуковой 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 механического индекса (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 ультразвуковых волн, что приводит к появлению эхо-сигнала (контрастное усиление).

Интенсивность сигнала контрастного вещества зависит от характеристик излучаемой волны и концентрации микропузырьков. Устанавливая определенные параметры ультразвуковой 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 гексафторид серы (SF₆) 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).

Безопасность

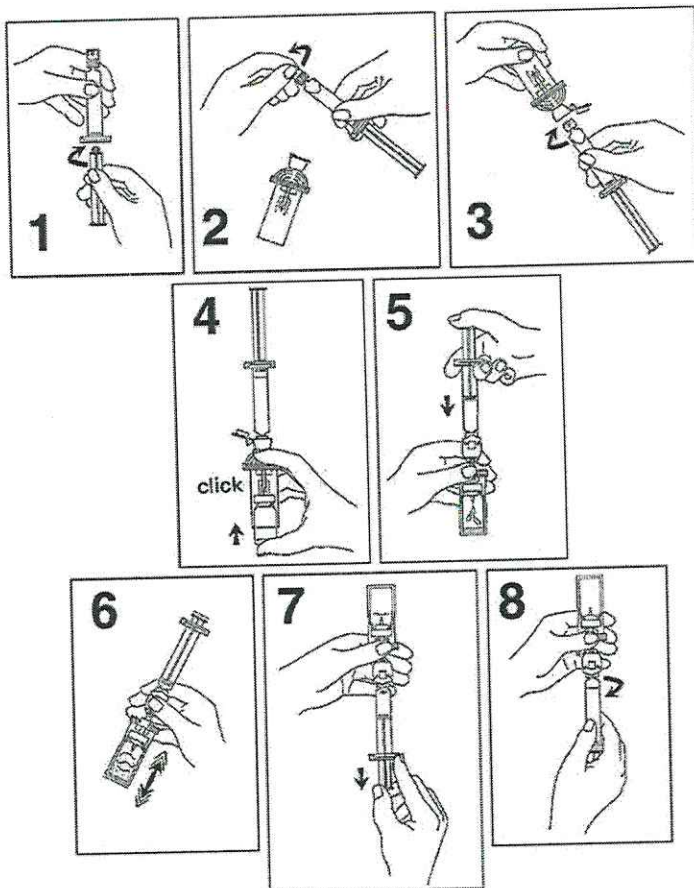
Обычные токсикологические и фармакологические исследования, а также исследования тератогенности не выявили рисков, связанных с применением Sonovie у людей. Данный препарат не нарушает функцию щитовидной железы, не обладает нефротоксичностью и может применяться независимо от степени снижения функции почек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

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

- 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 вещества

Sonovie 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.



Инструкция по использованию адаптера:

1. По часовой стрелке вкрутить стержень поршня в шприц.
2. Открыть блистер адаптера и снять колпачок шприца.
3. Открыть крышку адаптера и присоединить шприц, прикрутив его по часовой стрелке.
4. Удалить стекло защитного диска флакона. Вставить его в прозрачный рукав адаптера и плотно прижать, чтобы зафиксировать флакон на месте.
5. Вылить содержимое шприца во флакон, нажав на шток поршня.

6. Маятникообразными движениями встряхивая флакон в течение 20 секунд для смешивания содержимого (белая молочная жидкость).
7. Осторожно перевернуть адаптер вверх дном для набора Sonovue в шприц.
8. Открутить 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 [10].

1.4. Настройка ультразвукового аппарата перед проведением контрастного усиления

Поскольку при обычной частоте ультразвуковой волны разрушение микропузырьков происходит очень быстро, производители ультразвуковой аппаратуры предусмотрели специальный режим получения изображений при низком механическом индексе (МИ) для использования контрастного вещества [6]. Этот режим позволяет поддерживать колебания микропузырьков и визуализировать их в паренхиматозной ткани в режиме реального времени. Благодаря возможности непрерывного ультразвукового сканирования в период притока контрастного вещества и его распределения в тканях оценивается динамика контрастного усиления.

После полноценного исследования интересующей области в стандартном B-режиме и определении наилучшей позиции можно проводить КУ-ЭУС. Перед

введением контрастного вещества пациенту на ультразвуковом 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» и для получения двойного изображения - «DWW» (стандартное изображение с одной стороны и «режим контраста» с другой). Для упрощения разграничения фаз накопления и вымывания контрастного вещества нажимается кнопка «Counter» - счётчик времени.

При проведении данной методики необходимо помнить о том, что 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 мало информативным.

1.5. Фазы контрастного усиления в диагностике заболеваний поджелудочной железы

После внутривенного введения препарата требуется 10-20 секунд, чтобы наблюдать распределение контрастного вещества в кровеносном русле. Накопление контраста определяется по движению частиц в исследуемом объекте. Артериальная фаза длится до 30-45 сек., в течение которой визуализируется постепенное усиление эхосигнала. После артериальной фазы с 30-45 сек. до 120 сек. наблюдается венозная фаза, в течение которой происходит постепенное вымывание контрастного вещества. Также выделяют позднюю венозную фазу (с 120 сек. и далее), которая может наблюдаться до 4-6 минут, для оценки последующего вымывания контраста. Медленным вымыванием контраста является движение микропузырьков в структуре новообразования более 120 секунд с начала исследования (после артериальной и венозной фазы), быстрым – исчезновение большинства сигналов до 120 секунд (в венозную фазу).

Поскольку именно в артериальную фазу отмечается максимальная концентрация контраста в паренхиме поджелудочной железы, в эту фазу оценивается активность накопления исследуемым новообразованием [11].

- **изоусиление («isoenhancing»)** – накопление как в окружающей неизменной паренхиме поджелудочной железы

- 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

1.6 Показания к проведению контрастного усиления под контролем ЭУС

1. Дифференциальный диагноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и воспалительных заболеваний ПЖ.
2. Дифференциальный диагноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и нейроэндокринных опухолей.
3. Дифференциальный диагноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и метастатического поражения ПЖ.
4. Определение резектабельности опухоли ПЖ (определение размеров и границ новообразования, включая отношение к прилежащим сосудам).
5. Определение эпицентра опухоли и выбора места пункции при проведении ЭУС-ТИП.

Глава 2. Контрастное усиление при эндоскопическом ультразвуковом исследовании солидных новообразований поджелудочной железы

2.1 Литературные данные

Несмотря на достижения в визуализации, остается актуальной проблема дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний поджелудочной железы.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУС) превосходит все другие методы визуализации в выявлении мелких панкреатических злокачественных новообразований. Но его возможности ограничены: карциномы, нейроэндокринные опухоли, воспалительные инфильтраты и псевдоопухоли, как правило, представлены гипоехогенными новообразованиями. Контрастное усиление способствует объективизации диагностики и верификации солидных новообразований поджелудочной железы.

Fusaroli и соавт. связали гиповаскуляризацию протоковой аденокарциномы с наличием диспластических изменений (чувствительность 96% и специфичность 82%). Нейроэндокринные опухоли в 9 из 11 случаев были гипervasкулярны, в то время как васкуляризация хронического панкреатита в большинстве случаев была эквивалентна нормальной паренхиме [12]. При исследовании 10 пациентов Носке М и соавт. сделали вывод, что зоны аутоиммунного воспаления также как и визуально неизменная паренхима гипervasкулярны при КУ-ЭУС [13].

Ishikawa с соавторами исследовали роль КУ-ЭУС в определении локализации нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы и дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных НЭО. КУ-ЭУС показало высокую чувствительность (95,1%) в определении нейроэндокринных опухолей по сравнению с МСКТ (80,6%) и УЗИ (45,2%). К наиболее важному фактору злокачественности опухоли они отнесли гетерогенную эхоструктуру опухоли [14].

По данным нескольких исследователей (Fussaroli **РОшибка! Закладка не определена.**, Napoleon B, Kitano M, Gincul R и соавт.) гиповаскуляризация при КУ-ЭУС расценивалась как признак злокачественности новообразования с высокой

чувствительностью (89%-96%), специфичностью от 65% до 94%, достоверностью от 82% до 94% [12, 15, 16,17].

María-Victoria Alvarez-Sánchez и Bertrand Napoléon провели исследование, по результатам которого аденокарцинома при КУ-ЭУС была представлена как неоднородное гиповаскулярное новообразование с высокой чувствительностью (89%-95%) и специфичностью (64% -89%), в то время как нейроэндокринная опухоль выглядела гиперваскулярной также с высокой чувствительностью и специфичностью (79% и 99% соответственно) [18].

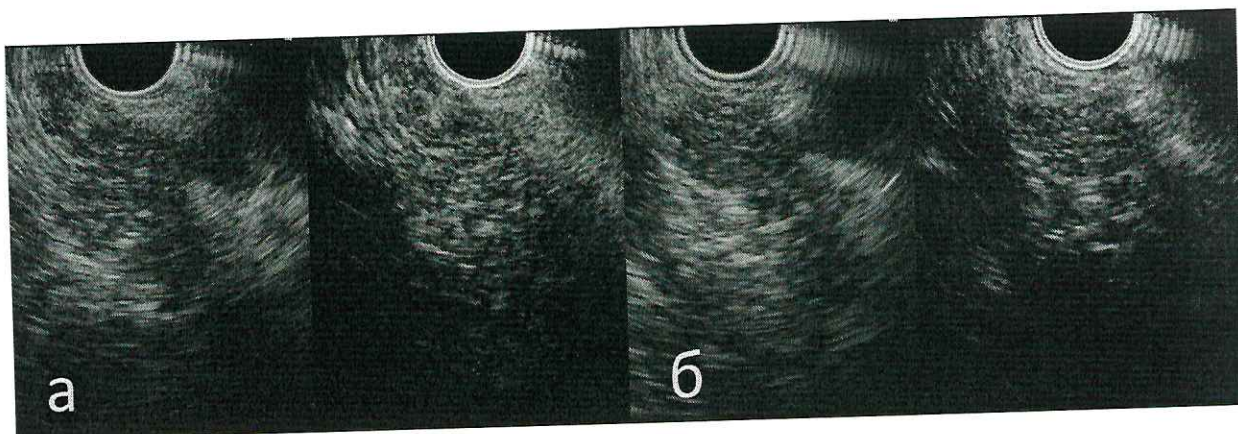
Kitano M и соавт. обнаружили, что КУ-ЭУС является более точным методом в диагностике небольших новообразований поджелудочной железы (протоковых аденокарцином и мелких нейроэндокринных опухолей), чем МСКТ [16]. Для выявления небольших карцином с помощью КУ-ЭУС, чувствительность и специфичность составили 91,2% и 94,4% соответственно. Гиперваскулярное новообразование при КУ-ЭУС было расценено как нейроэндокринная опухоль с чувствительностью и специфичностью 78,9% и 98,7% соответственно. В результате, при КУ-ЭУС было обнаружено 12 новообразований меньше 2 см, которые не были выявлены при МСКТ (10 аденокарцином и 2 НЭО).

2.2 Дифференциальная диагностика воспалительных изменений паренхимы поджелудочной железы при контрастном усилении при ЭУС

ЭУС с использованием контрастного усиления является наиболее точным методом исследования в дифференциальной диагностике воспалительных изменений поджелудочной железы, в том числе и аутоиммунного панкреатита.

Ткань поджелудочной железы при воспалительных изменениях равномерно накапливает контрастное вещество всей паренхимой ПЖ в артериальную фазу (30-45 сек) с последующим медленным его вымыванием в венозную фазу (120 сек), рисунок 1.

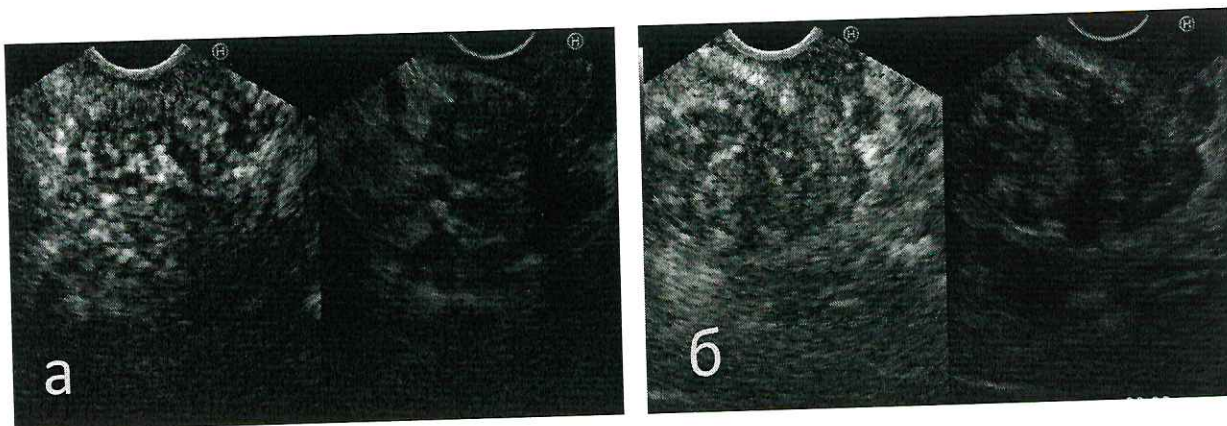
Рис 1. Эндосонограмма при хроническом панкреатите с контрастным усилением: а – артериальная фаза; б – венозная фаза.



Аутоиммунный панкреатит – редкая патология ПЖ, которая может имитировать рак поджелудочной железы. Немецкие ученые во главе с Носке М., обследовали 10 пациентов с аутоиммунным панкреатитом, с использованием контрастного усиления при эндосонографии. У данных пациентов при КУ-ЭУС была выявлена уникальная картина васкуляризации, которая позволяет легко дифференцировать аутоиммунный панкреатит и рак поджелудочной железы. Повреждения, вызванные аутоиммунным панкреатитом и окружающей тканью поджелудочной железы, как правило, были гипervasкуляризированы, тогда как повреждения, вызванные раком поджелудочной железы, были гиповаскулярны. Окончательный диагноз устанавливался либо при чрескожной биопсии, либо при сочетании эндоскопической тонкоигольной пункции (ЭУС-ТИП) с определением IgG4 [13].

Накопление контрастного препарата тканью ПЖ при аутоиммунном панкреатите будет неоднородно равномерным с быстрым накоплением в артериальную фазу (30-45 сек) с последующим медленным его вымыванием в венозную фазу (120 сек), рисунок 2.

Рис. 2. Эндосонограмма при аутоиммунном панкреатите с контрастным усилением:
а - артериальная фаза; б - венозная фаза.



2.3 Дифференциальная диагностика опухолевого поражения поджелудочной железы при контрастировании под контролем ЭУС

Контрастное усиление (КУ-ЭУС) позволяет дифференцировать злокачественный характер солидного новообразования ПЖ, при котором отмечается:

- слабое накопление контраста (гипоусиление), а в некоторых случаях изоусиление с очагами гипоусиления, в артериальную фазу (30-45 сек), с последующим быстрым вымыванием контрастного вещества в венозную фазу (120 сек), рисунок 3,4.

Рис. 3. Эндосонограмма при аденокарциноме с контрастным усилением: а - артериальная фаза; б - венозная фаза.

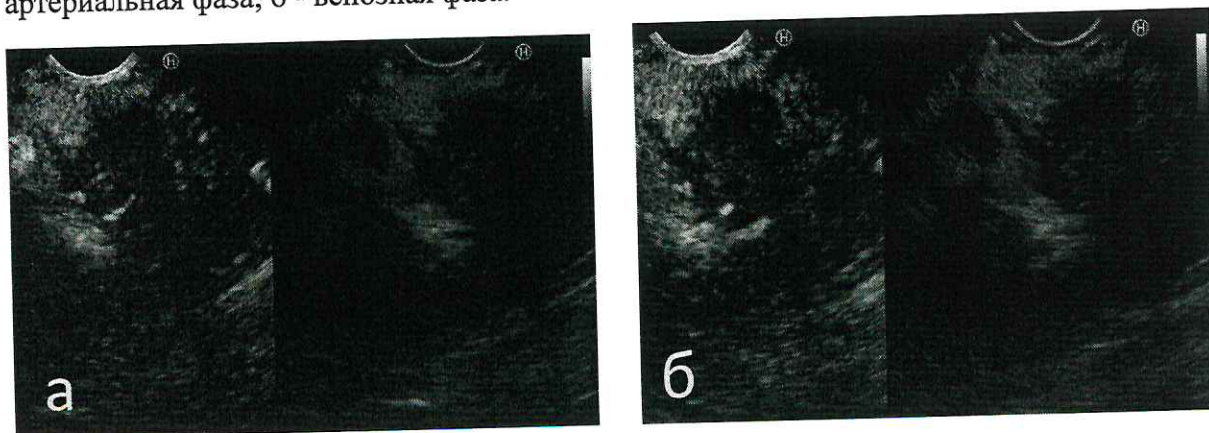
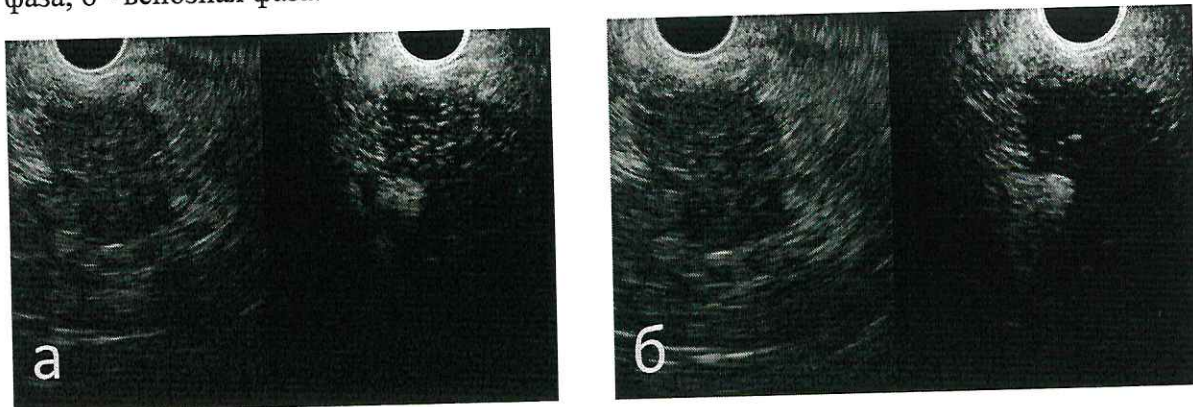


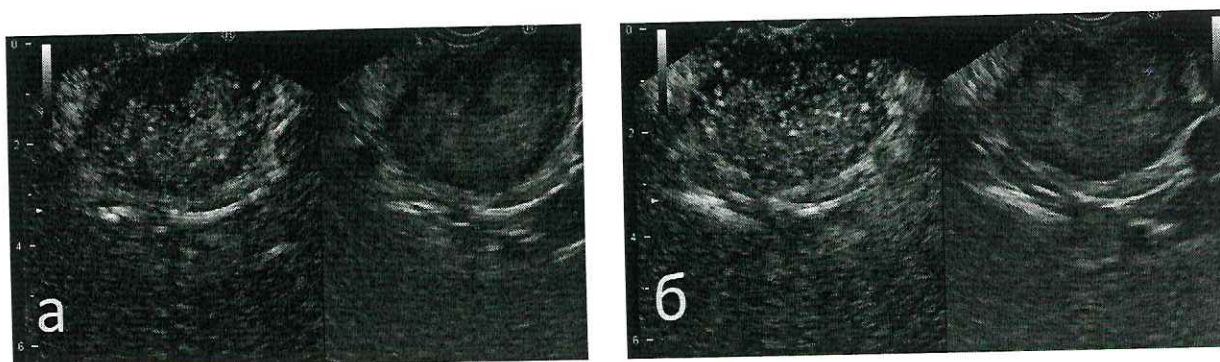
Рис. 4. Эндосонограмма при аденокарциноме с контрастным усилением: а - артериальная фаза; б - венозная фаза.



Нейроэндокринные опухоли в отличие от аденокарцином усиленно накапливают контраст с медленным вымыванием его новообразованием в венозную фазу, таким образом отмечается:

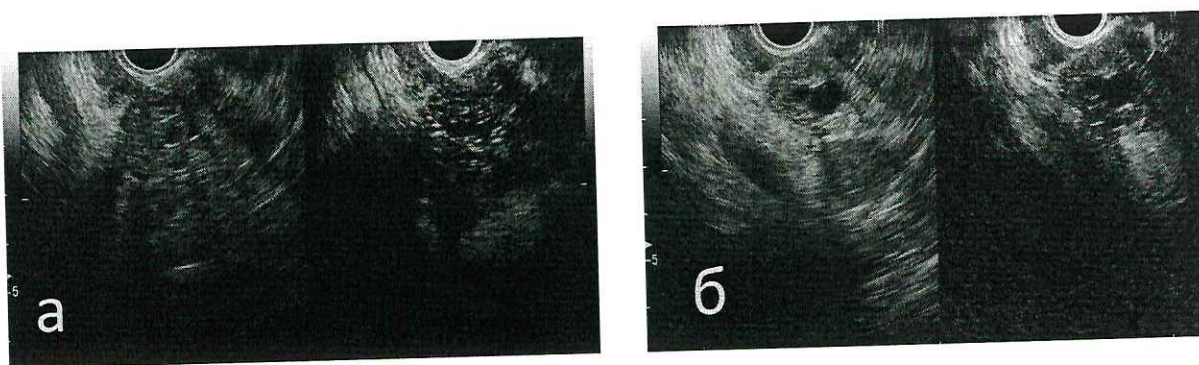
- изо- или гиперусиление в артериальную фазу с последующим медленным вымыванием (>120 секунд) в венозную фазу, рисунок 5.

Рис. 5. Эндосонограмма при нейроэндокринной опухоли с контрастным усилением: а - артериальная фаза; б - венозная фаза.



Неравномерное гипер/изоусиление солидным компонентом с наличием экзогенных структур, не накапливающих контраст (некроз), медленное вымывание (>120сек) наиболее характерно для солидных псевдопапиллярных опухолей, рисунок 6.

Рис. 6. Эндосонограмма при солидно-псевдопапиллярной опухоли ПЖ с контрастным усилением: а - артериальная фаза; б - венозная фаза.



2.4 Дифференциальная диагностика вторичного поражения поджелудочной железы при контрастировании под контролем ЭУС

Вторичное поражение поджелудочной железы – редкая патология, составляющая от 2% до 5% всех злокачественных новообразований поджелудочной железы [23-25]. Наиболее распространенный первичный рак, который дает метастазы в ПЖ, это почечно-клеточный рак (ПКР) который по данным некоторых авторов, может достигать 62,6% – 70% от всех вторичных поражений поджелудочной железы [26-27]. По данным Sperti С. и др., также источниками метастазов рака в ПЖ относятся меланома (9.1%), колоректальный рак (8.8%), саркома (4.5%), рак молочной железы (4.3%) и рак легкого (3.1%) [27].

Метастазы поджелудочной железы могут быть: единичными в 50% -73% случаев; проявляться диффузным увеличением поджелудочной железы (15% -44%) и

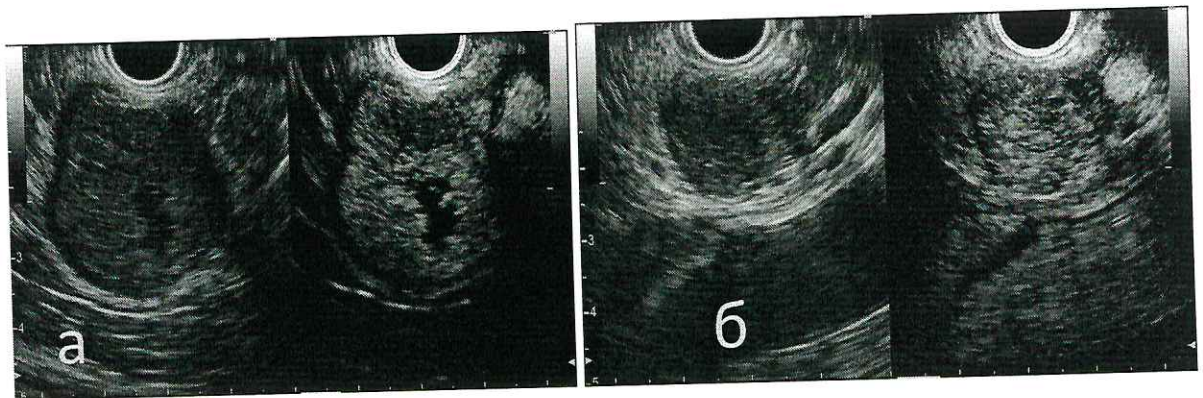
множественными узлами в ПЖ (5% -10%). Нет достоверных данных о том, какой либо отдел ПЖ интактен для метастазов, и чаще всего, картина выявленных изменений на КТ или МРТ, как правило, имитирует первичную опухоль [28-30].

Метастазы легочной, желудочной и колоректальной аденокарциномы обычно гиповаскулярны, однако могут имитировать картину аденокарциномы поджелудочной железы.

Метастазы почечно-клеточного рака как правило, проявляются в виде гиперваскулярного новообразования в артериальную фазу (рисунок 7), которая характеризует жизнеспособную опухоль, с уменьшением или отсутствием перфузии в центре, при наличии некроза- который особенно типичен для первичного почечно-клеточного рака [31].

Равномерное гиперусиление солидного новообразования с последующим медленным вымыванием (>120сек) контрастного вещества и наличие гипоехогенного ободка, не накапливающего контраст, может свидетельствовать в пользу метастаза светло-клеточного рака почки.

Рис. 7. Эндосонограмма солидного новообразования поджелудочной железы (метастаз почечно-клеточного рака) поджелудочной железы с контрастным усилением: а - артериальная фаза; б - венозная фаза.



2.5 Контрастное усиление при проведении тонкоигольной пункции под контролем эндоУЗИ

Тонкоигольная пункция под контролем ЭУС (ЭУС-ТИП) является золотым стандартом в диагностике новообразований поджелудочной железы. Однако материала биопсии иногда бывает недостаточно для соответствующего патологического диагноза, и ложно-отрицательные результаты могут составить до 20-40% случаев [32]. Кроме того, проведение ЭУС-ТИП поджелудочной железы связано с возможными осложнениями (острый панкреатит, кровотечение, присоединение инфекции, перфорация и т.д.) [33].

В настоящее время одной из основных ролей ЭУС-ТИП является уточнение диагностической интерпретации тонкоигольной пункции (ТИП), в частности, когда результаты биопсии оказываются отрицательными. Например, в случаях гипоусиления при контрастировании новообразования ПЖ, характерного для аденокарциномы, и получении отрицательного результата ЭУС-ТИП, появляется еще один аргумент в пользу повторения ЭУС-ТИП. С другой стороны, сочетание изоинтенсивного контрастирования (характерного для доброкачественных изменений) и отрицательного результата ЭУС-ТИП, диагноз доброкачественного поражения ПЖ может быть более убедительным. Также контрастное усиление может помочь в выборе направления иглы в пределах конкретного новообразования.

Некоторыми авторами были проведены исследования, целью которых было изучение эффективности контрастного усиления при ЭУС-ТИП (КУ-ЭУС-ТИП) в сравнении с обычным ЭУС-ТИП для диагностики солидных новообразований поджелудочной железы.

Kitano M и соавт. в своем исследовании пришли к выводу, что сочетание КУ-ЭУС и ЭУС-ТИП эффективно для точной диагностики рака поджелудочной железы [34]. При КУ-ЭУС протоковые карциномы, результаты которых при ЭУС-ТИП оказались ложно-отрицательными, были гиповаскулярны, что соответствовало их злокачественности. Использование контрастного усиления при ЭУС-ТИП увеличило чувствительность ЭУС-ТИП от 92,2% до 100%.

Как правило, для получения адекватных проб из опухоли поджелудочной железы необходимо несколько проходов иглы при ЭУС-ТИП из-за частого присутствия фиброза и некроза без каких - либо жизнеспособных клеток. Одновременная визуализация микроциркуляции с помощью КУ-ЭУС может помочь избежать ложно-отрицательных результатов из-за контаминации материала эритроцитами (в хорошо васкуляризованных участках) или из-за некроза или фиброза (в областях без эхо-сигнала).

2.6. Собственные результаты

В работе проанализированы результаты эндосонографии 646 пациентов с солидными новообразованиями ПЖ и панкреатитом. В группу включены 423 пациентов с солидными новообразованиями ПЖ и 223 пациента с панкреатитом. Контрастное усиление под контролем ЭУС было проведено 85 пациентам: 32 пациента с аденокарциномой ПЖ, 34 пациента с НЭО, 3 с СППО, 6 с метастазами в ПЖ, 10 пациентов с панкреатитом.

При изучении контрастного усиления при солидных новообразованиях ПЖ и панкреатитах оценивались накопление и вымывание контрастного вещества патологически измененной тканью, а также степень ее васкуляризации.

При нейроэндокринных опухолях, наблюдается активное накопление контрастного препарата (гиперусиление) в артериальную фазу и медленное его вымывание (> 120 сек) в венозную, это дает основание дифференцировать их от аденокарциномы ПЖ.

Степень контрастирования, скорость накопления и вымывания контрастного вещества являются критерием дифференциальной диагностики аденокарциномы поджелудочной железы и вторичного поражения.

Наиболее сложно дифференцировать НЭО ПЖ от метастатического поражения ПЖ, так как метастазы также хорошо васкуляризованы.

2.7 Практические рекомендации

Для эффективного проведения контрастного усиления под контролем ЭУС солидных новообразований поджелудочной железы следует:

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы современные возможности хирургии и онкологии предъявляют повышенные требования к дооперационному обследованию пациентов, с детальным описанием заболевания, степени изменения пораженного органа и вовлечения окружающих структур, проведения дифференциальной диагностики и предоставления необходимых данных для определения лечебной тактики, планирования типа предстоящего вмешательства и выбора хирургического доступа. В современных российских и зарубежных научных изданиях существует большое количество работ, доказывающих эффективность эндосонографии в диагностике протоковой аденокарциномы и нейроэндокринных опухолей, дифференциальной диагностике первичного и вторичного поражения поджелудочной железы. Наличие в анамнезе внепанкреатической опухоли является основанием для диагностического поиска и исключения вторичного поражения поджелудочной железы.

Основным способом дифференциальной диагностики несомненно является морфологическое исследование биоптата (цитологическое исследование, ИЦХ, гистологическое исследование, ИГХ).

Комплексный подход к изучению полученных результатов исследования позволяют разработать схему предоперационной подготовки а также планирования объема оперативного вмешательства у пациентов с солидными новообразованиями ПЖ, которые включают оценку резектабельности опухолей ПЖ, вовлеченности в опухолевый процесс магистральных сосудов и т.д.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gramiak R, Shah P. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; 3:356–366.
2. Fritzsich T, Hilmann J, Kämpfe M, Müller N, Schöbel C, Siegert J. SH U 508, a transpulmonary echocontrast agent. *Investigative Radiology*. 1990;25(1):S160–S161.
3. Angeli E, Carpanelli R, Crespi G, Zanello A, Sironi S, Del Maschio A. Efficacy of SH U 508 A (Levovist) in color Doppler ultrasonography of hepatocellular carcinoma vascularization. *Radiologia Medica*.1994;87(5, supplement 1):24–31.
4. Arditi M, Brenier T, Schneider M. Preliminary study in differential contrast echography. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 1997;23(8):1185–1194.
5. Dietrich CF, Ignee A, Frey H. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound with low mechanical index: a new technique. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2005;43(11):1219–1223.
6. Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Nakatani T, Maekawa K, Mizuguchi N, Ito Y, Miki M, Matsui U, von Schrenk T. Preliminary study of contrast-enhanced harmonic endosonography with second generation contrast agents. *J Med Ultrasonics*. 2008;35:11–18.
7. Kitano M, Sakamoto H, Matsui U, Ito Y, Maekawa K, von Schrenck T, Kudo M. A novel perfusion imaging technique of the pancreas: contrast-enhanced harmonic EUS. *Gastrointest Endosc*. 2008 Jan; 67(1):141-50.
8. Greis C.H., Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur. Radiol*. 2004; 14 (8): 11–15.
9. Bauer A, Solbiati L, Weissman N. Ultrasound imaging with SonoVue: low mechanical index real-time imaging. *Academic Radiology*. 2002;9(2):S282–S284.

10. 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.
11. Fusaroli P, Serrani M, De Giorgio R, D'Ercole MC, Ceroni L, Lisotti A, Caletti G. Contrast Harmonic-Endoscopic Ultrasound Is Useful to Identify Neoplastic Features of Pancreatic Cysts. *Pancreas*. 2016 Feb;45(2):265-8.
12. Hocke M, Ignee A, Dietrich CF. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Endoscopy*. 2011;43(2):163–165.
13. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Matsubara H, Itoh Y, Nakamura Y, Nakamura M, Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc*. 2010 May;71(6):951-9.
14. Napoleon B , Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, Pujol B, Lefort C, Lepilliez V, Labadie M, Souquet JC, Queneau PE, Scoazec JY, Chayvialle JA, Ponchon T. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy* . 2010 Jul; 42 (7): 564-70 .
15. Kitano M , Kudo M, Yamao K, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, Kamata K, Imai H, Chiba Y, Okada M, Murakami T, Takeyama Y. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):303-10.
16. Gincul R , Palazzo M, Pujol B, Tubach F, Palazzo L, Lefort C, Fumex F, Lombard A, Ribeiro D, Fabre M, Hervieu V, Labadie M, Ponchon T, Napoléon B. Contrast-harmonic endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a prospective multicenter trial. *Endoscopy* . 2014 May; 46 (5): 373-9 .
17. María-Victoria Alvarez-Sánchez, Bertrand Napoléon. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound imaging: Basic principles, present situation and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014 November 14; 20(42): 15549–15563.
18. Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, De Ruvo N, Montalti R, Longo C, Pecchi A, Giacobazzi P, De Marco G, D'Amico G, Gerunda GE, Di Benedetto F. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World J Gastroenterol* 2011; 17:4747–56.

19. Konstantinidis IT, Dursun A, Zheng H, Wargo JA, Thayer SP, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, Ferrone CR. Metastatic tumors in the pancreas in the modern era. *J Am Coll Surg* 2010; 211:749–53.
20. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1161–8.
21. Adler H, Redmond CE, Heneghan HM, Swan N, Maguire D, Traynor O, Hoti E, Geoghegan JG, Conlon KC. Pancreatectomy for metastatic disease: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40:379–86.
22. Sperti C, Moletta L, Patane G. Metastatic tumors to the pancreas: the role of surgery. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6:381–92.
23. Scatarige JC, Horton KM, Sheth S, Fishman EK. Pancreatic parenchymal metastases: observations on helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176(3):695-9.
24. Muranaka T, Teshima K, Honda H, Nanjo T, Hanada K, Oshiumi Y. Computed tomography and histologic appearance of pancreatic metastases from distant sources. *Acta Radiol.* 1989; 30(6):615-9.
25. Ferrozzi F, Bova D, Campodonico F, Chiara FD, Passari A, Bassi P. Pancreatic metastases: CT assessment. *Eur Radiol.* 1997; 7(2):241-5.
26. Yoshinaga S, Suzuki H, Oda I, Saito Y. Role of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for diagnosis of solid pancreatic masses. *Dig Endosc.* 2011; 23(Suppl. 1):29-33.
27. Iglesias Garcia J, Dominguez-Munoz JE. Endoscopic ultrasound-guided biopsy for the evaluation of pancreatic tumors. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:597–601., DeWitt J, McGreevy K, Sherman S, et al. Utility of a repeated EUS at a tertiary-referral center. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:610–9.
28. Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, et al. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: A prospective evaluation. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:622–9.

29. Kitano M , Kudo M, Yamao K, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, Kamata K, Imai H, Chiba Y, Okada M, Murakami T, Takeyama Y. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 2012 Feb;107(2):303-10.

Рецензия на учебно-методическое пособие

Быстровской Е. В. и соавт.

«Эндосонография с контрастным усилением в диагностике солидных новообразований поджелудочной железы».

На современном этапе диагностики пациентов с опухолевыми заболеваниями органов гепатопанкреатобилиарной зоны эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) является высокоинформативным методом, обеспечивающим точность топической диагностики патологического очага в сканируемом органе, его структуру и взаимосвязь с близлежащими сосудами и органами.

Благодаря современным технологиям последних лет разработаны дополнительные методики улучшения диагностической точности проводимых исследований, а именно эндосонография с контрастным усилением (КУ-ЭУС). Это новый метод эндосонографической диагностики, позволяющий с помощью контрастного вещества оценить скорость накопления и вымывания контраста, а также определить степень васкуляризации патологических новообразований поджелудочной железы, что упрощает постановку точного диагноза непосредственно в процессе проведения ЭУС.

Эндосонография с контрастным усилением (КУ-ЭУС) является эффективным методом дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний поджелудочной железы, а также методом определения резектабельности аденокарциномы поджелудочной железы. Кроме того, КУ-ЭУС позволяет определить точную локализацию злокачественного очага в пораженном органе и выбрать место проведение тонкоигольной пункции в пределах конкретного новообразования. Контрастное усиление способствует объективизации диагностики и верификации солидных новообразований поджелудочной железы.

В рассматриваемом методическом пособии представлены мировые и отечественные литературные данные, описана характеристика контрастного препарата (SonoVue), а также подробно изложена эндосонографическая картина с контрастным усилением различных солидных новообразований поджелудочной железы.

Данное пособие написано на понятном для медицинских работников языке, снабжено достаточным количеством иллюстративного материала; состоит из введения, основной части, заключения, а также списка литературы.

Без сомнения, пособие будет полезно эндоскопистам, специалистам эндосонографии, врачам ультразвуковой диагностики, а также для обучающихся

слушателей на курсах последипломного образования по специальностям «эндоскопия», «ультразвуковая диагностика».

Заведующий эндоскопическим отделением
ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н.

 Коржева И.Ю.

Подпись заведующего эндоскопическим отделением, д.м.н. Коржевой И.Ю. заверяю:

Заместитель главного врача
по кадрам ГБУЗ ГКБ им.С.П.Боткина ДЗМ:



Брызгалова Н.А.