

# ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ

Богданова Е.М., Орлова Л.П., Трубачева Ю.Л., Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России  
(ул. Саяма Адилы, д. 2, г.Москва, 123423, Россия)

*ЦЕЛЬ:* оценка диагностических возможностей ультразвукового исследования (УЗИ) с контрастным усилением в диагностике эпителиальных опухолей прямой кишки.

*ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:* в исследование включено 15 пациентов, всем проведены эндоректальное УЗИ и трансвагинальное УЗИ с контрастным усилением. Все больные оперированы.

*РЕЗУЛЬТАТЫ:* при морфологическом исследовании в 9 случаях выявлены аденомы, в 6 случаях – аденокарциномы различной глубины инвазии. При анализе характера контрастирования опухолей были получены статистически значимые различия времени наступления контрастирования, при этом контрастное усиление аденокарцином наступало достоверно быстрее ( $p=0,036$ ). Установлены обратные корреляционные связи пиковой интенсивности контрастирования гипоэнхэнсированных зон в аденокарциноме с индексами T ( $r_{xy}=-0,781$ ;  $p=0,001$ ) и N ( $r_{xy}=-0,519$ ;  $p=0,047$ ) и прямая корреляционная связь со степенью дифференцировки опухоли ( $r_{xy}=0,742$ ;  $p=0,002$ ). Также выявлена обратная связь времени начала контрастирования с индексом T ( $r_{xy}=-0,552$ ;  $p=0,033$ ).

*ЗАКЛЮЧЕНИЕ:* ультразвуковое исследование с контрастным усилением представляет собой метод визуализации, позволяющий в режиме реального времени проводить качественную и количественную оценку перфузии опухолевой ткани. Метод не является стандартизованным, однако, может стать полезным неинвазивным методом оценки кровоснабжения опухолей прямой кишки на предоперационном этапе, а также имеет потенциал в оценке факторов риска лимфогенного метастазирования.

**[Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным усилением, рак прямой кишки, аденома прямой кишки]**

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Для цитирования:* Богданова Е.М., Орлова Л.П., Трубачева Ю.Л., Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г. Первый опыт применения ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике эпителиальных опухолей прямой кишки. *Колопроктология*. 2020; т.19, №4, с.57-70. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-57-70>

## THE FIRST EXPERIENCE OF CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND IN EPITHELIAL RECTAL TUMORS

Evgeniya M.Bogdanova, Larisa P.Orlova, Yuliya L.Trubacheva, Evgeniy A.Khomyakov, Evgeniy G.Rybakov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

*AIM:* to evaluate the diagnostic capabilities of contrast-enhanced ultrasound for the diagnostics of epithelial rectal tumors.

*PATIENTS AND METHODS:* the study included 15 patients, who underwent endorectal ultrasound and transvaginal contrast-enhanced ultrasound. All the patients underwent surgery.

*RESULTS:* morphology revealed adenomas in 9 cases, and adenocarcinomas with different invasion depth in 6 cases.

When analyzing the tumors contrast, significant differences in arrival time of contrasting between adenomas and adenocarcinomas were obtained ( $p = 0.041$ ), and the contrast enhancement of adenocarcinomas was faster ( $p = 0.036$ ).

Negative correlations of peak intensity of contrast enhancement of hypoenhanced zones in adenocarcinoma with indices T ( $r_{xy} = -0.781$ ;  $p = 0.001$ ) and N ( $r_{xy} = -0.519$ ;  $p = 0.047$ ) and a positive correlation with the tumor differentiation degree ( $r_{xy} = 0.742$ ;  $p = 0.002$ ) were established. Also, the negative correlation of the arrival time with the index T ( $r_{xy} = -0.552$ ;  $p = 0.033$ ) was found.

*CONCLUSION:* contrast-enhanced ultrasound is an imaging technique that allows real-time qualitative and quantitative assessment of tumor tissue perfusion. The method is not standardized, but it can be a useful non-invasive method for assessing the blood supply of rectal tumors at the preoperative stage, and also has the potential to assess risk factors for lymphogenic metastasis.

[Key words: contrast-enhanced ultrasound, rectal cancer, rectal adenoma]

**CONFLICTS OF INTERESTS:** The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Bogdanova E.M., Orlova L.P., Trubacheva Yu.L., Khomyakov E.A., Rybakov E.G. The first experience of contrast-enhanced ultrasound in epithelial rectal tumors. *Koloproktologia*. 2020; v.19, no.4, pp. 57-70. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-57-70>

Адрес для переписки: Богданова Евгения Михайловна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д.2, Москва, 123423, Россия; e-mail: [bogdanova.zh.m@gmail.com](mailto:bogdanova.zh.m@gmail.com)

Address for correspondence: Bogdanova E.M., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: [bogdanova.zh.m@gmail.com](mailto:bogdanova.zh.m@gmail.com)

Дата поступления – 22.07.2020  
Received – 22.07.2020

После доработки – 17.09.2020  
Revised – 17.09.2020

Принято к публикации – 09.12.2020  
Accepted for publication – 09.12.2020

## ВВЕДЕНИЕ

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ) является новым методом оценки васкуляризации опухолей различной локализации, основанным на применении препаратов стабилизированных микропузырьков газа и зависимости интенсивности изображения от концентрации пузырьков в сосудистой сети.

Первым официально зарегистрированным в 1982 году контрастным веществом стал препарат Echovist (Schering, Берлин, Германия), имевший невысокую стабильность микропузырьков и применявшийся, преимущественно, в эхокардиографии. В дальнейшем были разработаны и внедрены в практику препараты с более длительным периодом действия, применяемые теперь и для исследования органов брюшной полости и малого таза, молочной и щитовидной желез, а также используемые при исследовании трансплантатов и при абдоминальных травмах [1]. Кроме того, имеются единичные сообщения о применении КУУЗИ в диагностике новообразований печени, поджелудочной и молочной желез, а также других органов [2-5]. Наиболее широко в настоящее время применяется контрастный препарат второго поколения SonoVue® (Bracco, Милан, Италия), состоящий из перфторуглеродного газа (гексафторида серы), стабилизированного поверхностно-активными веществами. Микропузырьки газа образуются путем смешивания физиологического раствора с лиофилизатом и остаются стабильными во флаконе в течение нескольких часов. Газовой фракцией во флаконе является гексафторид серы, а лиофилизированный порошок изготовлен из комбинации фармацевтически качественного полиэтиленгликоля, фосфолипидов и пальмитиновой кислоты. Благодаря данной комбинации, препарат обладает низкой частотой возникновения побочных эффектов [6]. Разработка препаратов с

более стабильной мембраной микропузырьков продолжается [7].

Применение контрастных препаратов в диагностике колоректального рака до настоящего времени не проводилась.

## ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования является оценка диагностических возможностей ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике эпителиальных опухолей прямой кишки.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В пилотное исследование включено 15 пациенток со средним возрастом  $65 \pm 11$  ( $M \pm \sigma$ ) лет с гистологически подтвержденными железистыми опухолями прямой кишки.

У 3/15 (20%) пациентов опухоль локализовалась в нижне-ампулярном отделе прямой кишки, у 9/15 (60%) – в средне-ампулярном и у 3/15 (20%) – в верхне-ампулярном отделах прямой кишки. Среднее расстояние опухоли от наружного края анального канала ( $M \pm SD$ ) составило  $9,6 \pm 4,1$  см, а средний размер опухоли ( $M \pm SD$ ) –  $44 \pm 15$  мм в диаметре.

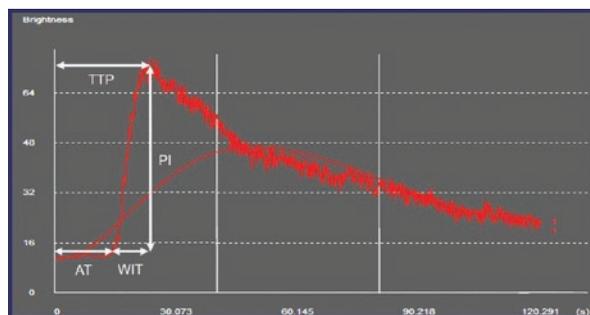
Всем пациенткам на предоперационном этапе проведено мультипараметрическое эндоректальное ультразвуковое исследование (ЭРУЗИ) и трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) с контрастным усилением. Критериями исключения были рецидивный характер новообразования и проведенная на предоперационном этапе химиолучевая терапия. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

УЗИ проводили на приборе HiVision Preirus (Hitachi,

Япония) с предустановленным программным обеспечением для исследования с контрастным усилением. ЭРУЗИ выполняли при помощи мультисигментного бипланового ректального датчика с частотой 5-10 МГц, трансвагинальное УЗИ - с помощью внутривлагалищного миниинвазивного датчика с частотой 4-8 МГц. Предварительно проводили очищение просвета кишки малообъемными клизмами.

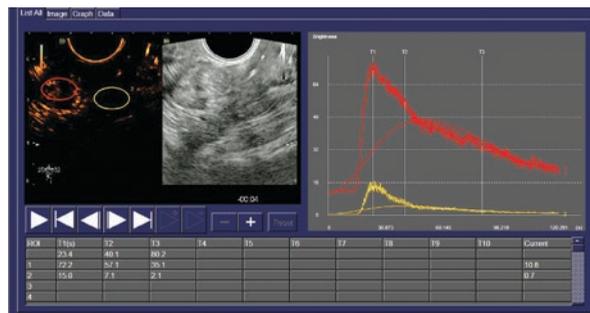
Первым этапом выполняли мультипараметрическое ЭРУЗИ, включавшее оценку опухоли в В-режиме, энергетическую доплерографию и компрессионную эластографию. На данном этапе оценивали локализацию, структуру и форму опухоли, глубину инвазии, сохранность ангиоархитектоники, а также качественную и количественную оценку жесткости ткани новообразования.

Следующим этапом проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование опухоли с внутривенным контрастированием препаратом лиофилизата гексафторидасеры. Через канюлю в кубитальную вену болюсно вводили 2,4 мл контрастного вещества SonoVue® (Bracco, Милан, Италия), затем вводили 10 мл физиологического раствора. Настройки аппаратов были идентичны для каждого пациента с частотой кадров 15 в секунду и механическим индексом 0,07. Проводили запись двух видеопетель по 2 минуты каждая: запись периодов накопления и вымывания контрастного препарата и запись исследования с последовательным включением режимов «вспышка» («Flash») и «максимальное усиление» («IMAX»). Полученные видеопетли сохраняли на жестком диске прибора для последующего качественного и количественного анализа контрастирования опухоли по окончании исследования. Время замеряли от момента инъекции препарата; контрастирование (усиление сигнала) наблюдали в реальном времени. При анализе периодов накопления и вымывания контрастного препарата в ручном режиме проводили выделение областей интереса (ROI, «region of interest») для последующего построения кривой «время-интенсивность» (TIC, «time-intensity curve») и расчёта параметров контрастирования опухоли: максимальная интенсивность (PI, «peak intensity»), время до начала контрастирования (AT, «arrival time»), время до пика (TTP, «time to peak»), время накопления (WIT, «wash-in-time») (Рис.1,2). При анализе записи исследования с применением режимов «Flash» и «IMAX» выполняли оценку контрастирования опухоли по степени (гипо- или гиперконтрастное усиление) и гомогенности (гомогенное или гетерогенное контрастное усиление). Режим «Flash» вызывает одномоментное разрушение микропузырьков и последующее повторное распространение контрастного препарата по сосудам, что впоследствии использовалось для применения режима максималь-



**Рисунок 1.** Кривая зависимости интенсивности контрастирования от времени (TIC, «time-intensity curve») в области интереса (ROI, «region of interest») с учетом параметров: максимальная интенсивность (PI, «peak intensity»), время до начала контрастирования (AT, «arrival time»), время до пика контрастирования (TTP, «time to peak»), время накопления контрастного препарата (WIT, «wash-in-time»).

**Figure 1.** Time-intensity curve (TIC) from region of interest (ROI) within the tumor and the ultrasound TIC parameters. Peak intensity (PI), Arrival time (AT), time to peak enhancement (TTP), wash-in-time (WIT)



**Рисунок 2.** Эхограмма аденокарциномы прямой кишки. Кривые «время-интенсивность» контрастирования в выбранных областях интереса: ROI1 выделена красной фигурой, ROI2 выделена желтой фигурой. В таблице указаны значения контрастного усиления в различные моменты исследования – максимальная интенсивность на 23,4 секунде (PIROI1 72,2dB, PIROI2 15,0dB)

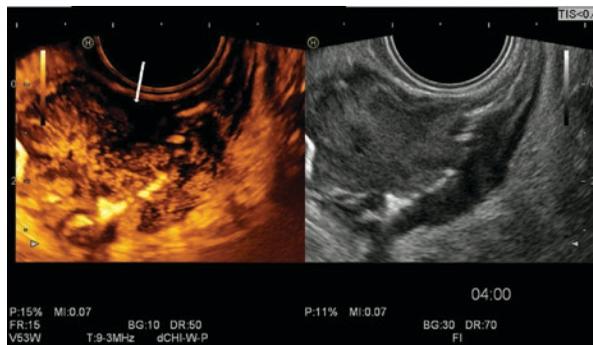
**Figure 2.** Echogram of rectal adenocarcinoma. Time-intensity curves of the selected contrast zones: ROI 1 is highlighted in red, and ROI 2 is highlighted in yellow. The table shows the values of enhancement at various points of the study – the peak intensity at 23.4 seconds (PI ROI1 72.2 dB, PI ROI2 15.0 dB)

ного усиления. «IMAX» режим дает возможность суммирования сигналов от контрастного препарата в течение временного промежутка, пока включен данный режим.

Все больные оперированы в зависимости от местной распространенности опухоли: в 7/15 (46,7%) случаях проведены радикальные абдоминальные операции в объеме низкой передней резекции прямой кишки, восьми пациентам (53,3%) выполнены органосохраняющие операции - диссекция в подслизистом слое или трансанальное эндомиохирургическое удаление.

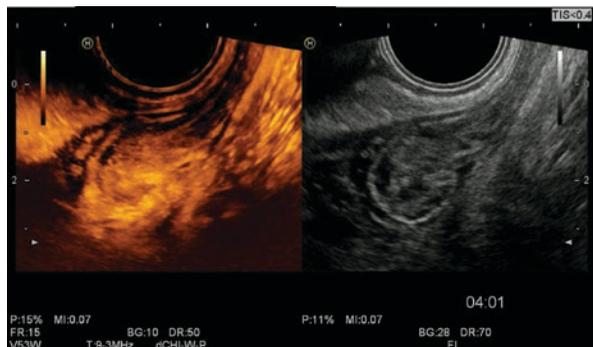
Статистическую обработку данных проводили с использованием программ IBM SPSS v.23.0. Для сравнения бинарных параметров применяли двусторонний точный критерий Фишера, для сравнения медиан U-критерий Манна-Уитни. С целью изучения связи между параметрами, представленными количественными данными, проводился расчет коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми полученные различия признавались при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ



**Рисунок 3.** Эхограмма аденокарциномы прямой кишки при КУУЗИ в режиме «ИМАХ». Отмечено гетерогенное контрастирование тканей с наличием центральной гипо-контрастной зоны (стрелка) и гиперконтрастным усилением периферических областей опухоли

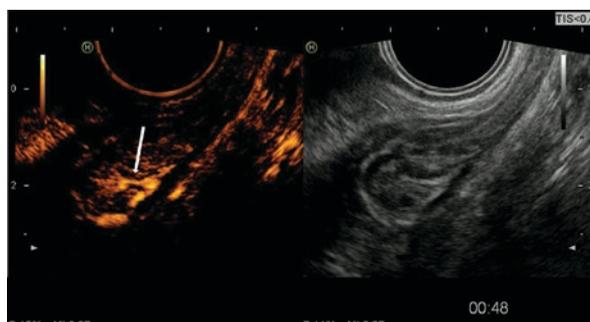
**Figure 3.** Echogram of rectal adenocarcinoma with contrast-enhanced ultrasound in IMAX mode. Heterogeneous contrast was observed with the hypoenhanced central zone (arrow) and the hyperenhanced peripheral areas of the tumor



**Рисунок 4.** Эхограмма аденомы прямой кишки при КУУЗИ в режиме «ИМАХ», отмечается гомогенное гиперконтрастное усиление опухоли

**Figure 4.** Echogram of rectal adenoma with contrast-enhanced ultrasound in IMAX mode, hypercontractive homogeneous enhancement of the tumor marked

В пилотное исследование включено 15 пациенток, ограничения по полу были связаны с техническим обеспечением и возможностью проведения УЗИ с



**Рисунок 5.** Эхограмма аденомы прямой кишки при КУУЗИ. Стрелкой отмечен контрастированный центральный сосуд в ткани опухоли

**Figure 5.** Echogram of rectal adenoma with contrast-enhanced ultrasound. The arrow marks the contrasted central vessel in the tumor tissue

контрастным усилением только при помощи трансвагинального миниконвексного датчика.

При предоперационной биопсии в 9 случаях выявлены признаки аденом, а в 6 случаях – признаки атипичи железистых клеток, характерные для аденокарцином. При окончательном патоморфологическом исследовании операционных препаратов у 9/15 (60%) пациенток выявлены аденомы, которые имели умеренную (6/9 (66,7%) случаев) или тяжелую (3/9 (33,3%) случаев) дисплазию эпителия.

У 6/15 (40%) пациенток диагностированы аденокарциномы, имевшие в 5/6 (83,3%) случаях умеренную дифференцировку и только в 1(16,7%) случае – высокую дифференцировку. В 2/6 (33,3%) случаях при гистологическом исследовании препаратов было отмечено наличие участков некроза опухоли.

При мультипараметрическом ЭРУЗИ в 11/15 (73,3%) случаях было вынесено заключение о наличии злокачественной опухоли, при окончательном патоморфологическом исследовании наличие аденокарциномы подтверждено в 6/15 (40%) случаях. Таким образом, результаты предоперационного УЗИ и послеоперационного патоморфологического исследования не совпали в 33,3% случаев.

При анализе характера контрастирования опухолей в режиме максимального усиления 5(83,3%) из шести аденокарцином имели гетерогенное контрастирование с наличием гиперконтрастной периферической зоны и гипо-контрастной зоны различного размера, расположенной центрально (Рис.3). В 1/6 (16,7%) случае опухоль имела гомогенное контрастирование. Напротив, у 7(77,8%) из 9 пациенток с аденомами опухоль имела гомогенное гиперконтрастное изображение, в 2/9 (22,2%) случаях было получено гетерогенное контрастирование с наличием гипо-контрастной зоны малого размера в области нижнего полюса (Рис.4). При сравне-

**Таблица 1.** Количественные показатели контрастирования опухоли в исследуемых группах.**Table 1.** Quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound in the study groups.

параметры КУУЗИ	аденокарцинома n = 6	аденома n = 9	p
	Me (Q1:Q3)*	Me(Q1:Q3)*	
пиковая интенсивность области интереса 1, dB	66,3 (39,2:72,1)	47,0 (35,0:65,9)	0,6
пиковая интенсивность области интереса 2, dB	14,9 (9,9:15,2)		<0,001
время до начала контрастирования, s	15,0 (14,3:18,0)	23,0 (22,0:23,0)	0,04
время накопления, s	15,2 (12,4:17,4)	14,0 (10,0:24,0)	0,9
время до пика, s	29,7 (25,6:35,4)	39,0 (33,0:47,0)	0,1

\*Me – медиана, Q1-Q3 – 1 и 3 квантили

**Таблица 2.** Корреляционный анализ параметров кривой «время-интенсивность» со степенью дифференцировки опухоли и стадиями T и N.**Table 2.** Correlations time-intensity curve parameters with histologic grade, T and N stage.

Параметры КУУЗИ	степень дифференцировки		pT		pN	
	p*	p	p*	p	p*	p
пиковая интенсивность области интереса 1, dB	- 0,179	0,522	0,097	0,731	0,440	0,101
пиковая интенсивность области интереса 2, dB	0,742	0,002	- 0,781	0,001	- 0,519	0,047
время до начала контрастирования, s	0,358	0,190	- 0,552	0,033	- 0,480	0,070
время накопления, s	0,160	0,570	- 0,166	0,554	- 0,228	0,414
время до пика, s	0,413	0,126	- 0,501	0,057	- 0,445	0,097

p\* – коэффициент корреляции Спирмена

нии аденом и аденокарцином в зависимости от паттерна контрастирования были получены статистически значимые различия ( $p=0,041$ ). В 7/9 аденомах (77,8%) визуализирован гиперконтрастный центральный сосуд, хорошо дифференцируемый на фоне окружающей гиперконтрастной ткани опухоли (Рис.5).

Среди аденокарцином ни в одном случае данного паттерна контрастирования отмечено не было. При сопоставлении полученных данных были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,007$ ).

При анализе количественных показателей контрастного усиления в силу выраженной гетерогенности контрастирования аденокарцином измерение пиковой интенсивности (PI) для последних проводилось дважды - в периферической гиперконтрастной зоне (область интереса 1) и дополнительно - в центральной гипоконтрастной зоне (область интереса 2). Полученные данные представлены в таблице 1. При сравнении групп по количественным параметрам были установлены статистически значимые различия при сопоставлении уровня пиковой интенсивности контрастирования аденом с аналогичным показателем в дополнительной области интереса аденокарцином ( $p < 0,001$ ).

Также были выявлены достоверные различия групп

при их сравнении по показателю AT ( $p=0,036$ ). Контрастирование аденокарцином наступало быстрее, чем контрастирование аденом (медианы составили 15 и 23 секунды, соответственно). Достоверных различий по показателям WIT и TTP между аденомами и аденокарциномами получено не было, однако отсутствие статистической значимости, вероятно, обусловлено малой выборкой больных.

Были установлены статистически значимые обратные корреляционные связи пиковой интенсивности контрастирования в дополнительной зоне интереса с индексами T ( $p=-0,781$ ;  $p=0,001$ ) и N ( $p=-0,519$ ;  $p=0,047$ ) и прямая корреляционная связь со степенью дифференцировки опухоли ( $p=0,742$ ;  $p=0,002$ ) (Табл.2). Чем значительнее глубина инвазии и ниже степень дифференцировки аденокарцином, тем более скудное контрастирование имеют центральные гипоконтрастные зоны опухоли.

Также выявлена статистически значимая обратная связь времени начала контрастирования опухоли (AT) с индексом T ( $p=-0,552$ ;  $p=0,033$ ), то есть, чем значительнее глубина инвазии, тем раньше наступает контрастирование опухолевой ткани. Достоверных корреляционных связей по другим параметрам получено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ангиогенез является критическим процессом роста и метастазирования опухоли, возникающим в результате взаимодействия многочисленных факторов роста и сигнальных молекул, которые приводят к активации эндотелиальных клеток и образованию новых сосудов.

В настоящее время стандартным методом количественной оценки ангиогенеза является иммунофлуоресцентный анализ внутриопухолевой плотности микрососудов, который определяет количество сосудов на единицу объема.

Позднее, с применением ультразвукового исследования с контрастным усилением стала возможна количественная оценка перфузии, основанная на анализе кривых «время-интенсивность» (ТИС, «time-intensity curve»), которые отображают изменения интенсивности сигнала интересующей области во времени [8]. Методологически ультразвуковое исследование с контрастным усилением может выполняться несколькими способами:

1. После болюсного введения контрастного препарата проводится видеозапись изображения исследуемого объекта в одной плоскости в течение всего периода контрастирования. Далее выполняется анализ параметров кривой «время-интенсивность» (ТИС, «time-intensity curve») одной области интереса [9].

2. Техника проведения контрастирования аналогична первой, однако, кроме основной, выделяется вторая область интереса, выставленная на «контрольную» ткань для последующего сравнения количественных параметров [10].

3. Внутривенное введение препарата с анализом пополнения контрастным веществом зоны интереса: препарат вводится с помощью помпы или капельно в течение 5-20 минут. Сначала контрастирование исследуемого объекта отображается при исходных настройках прибора с низким значением механического индекса (MI, «mechanical index»), затем MI кратковременно увеличивается, вызывая разрушение пузырьков (режим «Flash»). Сразу после этого уровень MI возвращается на исходный уровень для наблюдения пополнения области интереса контрастным препаратом [11].

Наиболее информативными нам представились исследования изображения объекта в одной плоскости в течение периода контрастирования в комбинации с исследованием в режимах «Flash» и «IMAX». Первая часть исследования позволяет получить количественные показатели контрастирования, вторая – детально оценить её характер (получить качественные показатели).

Важно отметить, что метод не стандартизован, поскольку в настоящий момент имеются лишь еди-

ничные публикации о его применении в области диагностики рака прямой кишки. Наиболее часто в соответствующих исследованиях авторы изучают только наиболее контрастные зоны опухоли [12,13], анализ параметров контрастирования гипоконтрастных зон не проводился. В одноцентровом проспективном исследовании Lu M. и соавт., включившем 172 пациента с аденокарциномами и 45 пациентов с аденомами, были выполнены ЭРУЗИ с двойным контрастированием (внутрипросветное и внутривенное) [12]. Результаты исследования показали, что аденокарциномы имеют более быстрое наступление контрастирования и большую интенсивность контрастирования по сравнению с аденомами ( $p < 0,001$ ), что совпадает с полученными нами результатами и указывает на воспроизводимость исследования. Однако авторы интерпретировали гипоконтрастные участки как зоны некроза без указания процента выявленных при окончательном патоморфологическом исследовании некротических изменений. В нашем исследовании наличие центральных гипоконтрастных зон отмечено в 83,3% аденокарцином, в то время как зоны некроза при гистологическом исследовании подтверждены лишь в трети случаев, что может быть объяснено долей больных с распространенными опухолями.

Wang Y. и соавт. также анализировали результаты наиболее контрастных зон аденокарцином 66 пациентов и выявили прямую корреляционную связь пиковой интенсивности с микрососудистой плотностью ( $r = 0,295$ ,  $p = 0,016$ ) и обратную корреляционную связь со степенью дифференцировки ( $r = -0,264$ ,  $p = 0,007$ ) [13]. В ходе проведенного нами пилотного исследования проводился анализ показателей контрастирования как гиперконтрастных периферических зон, так и гипоконтрастных центральных областей опухоли. Были установлены обратные корреляционные связи пиковой интенсивности контрастирования в гипоконтрастных центральных областях (дополнительных областях интереса) с индексами T ( $p = -0,781$ ;  $p = 0,001$ ) и N ( $p = -0,519$ ;  $p = 0,047$ ) и прямая корреляционная связь со степенью дифференцировки опухоли ( $p = 0,742$ ;  $p = 0,002$ ). Отсутствие закономерностей для гиперконтрастных областей более вероятно обусловлено малой выборкой больных, что является основным ограничением нашего исследования.

Перспективным представляется сравнение параметров контрастирования с маркерами ангиогенеза опухоли, полученными из иммуногистохимического и генетического анализа. В исследовании Cârțână ET и соавт., включившем 42 пациента с аденокарциномами, обнаружены положительные корреляционные связи между параметрами кривой «время-интенсивность» и метастазированием в локорегионарные лимфатические узлы ( $p < 0,05$ ) [14]. Других корреляций между параметрами КУУЗИ и глубиной инвазии или

степенью дифференцировки опухоли обнаружено не было. Кроме того, не было обнаружено связи между рассчитанными параметрами кривой и экспрессией гена VEGFR1 или VEGFR2. Однако авторы выявили положительную корреляцию между параметрами WIT и TTP с плотностью сосудистой сети в опухоли, которая была оценена с помощью иммуногистохимического окрашивания CD31 с расчетом площади сосудов ( $r_{xy}=0,415$  и  $r_{xy}=0,421$ , соответственно,  $p<0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением представляет собой метод визуализации, позволяющий в режиме реального времени проводить качественную и количественную оценку перфузии опухолевой ткани. Метод не является стандартизованным, однако, может стать полезным неинвазивным методом оценки кровоснабжения опухолей прямой кишки на предоперационном этапе, а также имеет потенциал в оценке факторов риска лимфогенного метастазирования. Нам представляется перспективным дальнейшее изучение эффективности ультразвукового исследования с контрастным усилением в оценке васкуляризации опухолей, как фактора регионарного и отдаленного метастазирования, влияющего на тактику оператив-

ного лечения пациентов с опухолями прямой кишки.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн: *Богданова Е.М., Трубачева Ю.Л.*  
Сбор и обработка материала: *Богданова Е.М., Орлова Л.П.*

Стат. обработка: *Богданова Е.М., Хомяков Е.А.*  
Написание текста: *Богданова Е.М., Хомяков Е.А.*  
Редактирование: *Рыбаков Е.Г., Трубачева Ю.Л., Хомяков Е.А.*

## THE PARTICIPATION OF THE AUTHORS:

Concept and design of the study: *Bogdanova E.M., Trubacheva Yu.L.*

Collection and processing of the material: *Bogdanova E.M., Orlova L.P.*

Statistical processing: *Bogdanova E.M., Khomyakov E.A.*

Writing of the text: *Bogdanova E.M., Khomyakov E.A.*

Editing: *Rybakov E.G., Trubacheva Yu.L., Khomyakov E.A.*

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

### ORCID

Bogdanova E.M. 0000-0001-7734-3069

Trubacheva Yu.L. 0000-0002-8403-195X

Orlova L.P. 0000-0002-1525-4009

Khomyakov E.A. 0000-0002-3399-0608

Rybakov E.G. 0000-0002-3919-9067

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Ю., Капустин В.В., Васильева Ю.Н., Шумина Я.А. Сравнительная характеристика ультразвуковых контрастных препаратов (обзор литературы). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016; №4; с.73-81.
2. Сенча А.Н., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Пеняева Э.И., и соавт. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов. М.: Видар-М, 2015; 144 с.
3. Аскерова Н.Н., Степанова Ю.А., Тимина И.Е. Количественный анализ перфузии и анализ кривой времени интенсивности (ТИС-анализ) при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых образований поджелудочной железы. Первые результаты. *Медицинская визуализация*. 2017; т.21, №3, с.82-87.
4. Бикеев Ю.В., Сенча А.Н., Родионов В.В., Шубин Л.Б., и соавт. Качественный анализ ультразвукового исследования с применением контрастного препарата в дифференциальной диагностике узловых образований молочной железы. *Медицинская визуализация*. 2019; т.23, №1, с.87-96.
5. Ветшева Н.Н., Фисенко Е.П., Степанова Ю.А., Камалов Ю.Р., и соавт. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением: терминология, технические и методологические аспекты. *Медицинская визуализация*. 2016; №4, с.132-140.
6. Аскерова Н.Н., Кармазановский Г.Г. Контрастное усиление изображения препаратом SonoVue®: пути совершенствования ультразвуковой диагностики очаговой патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства. *Медицинская визуализация*. 2015; №1; с.115-125.
7. DeLeon A, Perera R, Hernandez C, et al. Contrast Enhanced

Ultrasound Imaging by Nature-Inspired Ultrastable Echogenic Nanobubble. *Nanoscale*. 2019; DOI: 10.1039/C9NR04828F

8. Dietrich CF, Averkiou MA, Correas JM, et al. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall Med*. 2012;33:344-51.

9. Peronneau P, Lassau N, Leguerney I, et al. Contrast ultrasonography: necessity of linear data processing for the quantification of tumor vascularization. *Ultraschall Med*. 2010;31:370-378. DOI: 10.1055/s-0029-1245450

10. Averkiou M, Lampaskis M, Kyriakopoulou K, et al. Quantification of tumor microvasculature with respiratory gated contrast enhanced ultrasound for monitoring therapy. *Ultrasound Med Biol*. 2010; 36:68-77. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.07.005

11. Williams R, Hudson JM, Lloyd BA, et al. Dynamic Microbubble Contrast enhanced US to Measure Tumor Response to Targeted Therapy: A Proposed Clinical Protocol with Results from Renal Cell Carcinoma Patients Receiving Antiangiogenic Therapy. *Radiology*. 2011;260:581-590. DOI: 10.1148/radiol.11101893

12. Lu M, Yan B, Song J, et al. Double-Contrast-Enhanced Sonography for Diagnosis of Rectal Lesions With Pathologic Correlation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(4):575-583. DOI:10.7863/ultra.33.4.575

13. Wang Y, Li L, Wang YXJ, et al. Time-Intensity Curve Parameters in Rectal Cancer Measured Using Endorectal Ultrasonography with Sterile Coupling Gels Filling the Rectum: Correlations with Tumor Angiogenesis and Clinicopathological Features. *Bio Med Res Int*. 2014; 2014:587806. DOI:10.1155/2014/587806.

14. Cârțână ET, Gheonea DI, Cherciu IF, et al. Assessing tumor

## REFERENCES

1. Vasiliev A.Yu., Kapustin V.V., Vasilieva Yu.N., Shumina Ya.A. Comparison of Ultrasound Contrast Agents (Literature Review). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2016; no.4, pp.73-81. (In Russ.).
2. Sencha A.N., Mogutov M.S., Patrunev Yu.N. et al. Ultrasound examination using contrast agents. Moscow: Vidar-M. 2015; 144 p. (In Russ.).
3. Askerova N., Stepanova Y., Timina I. Quantitative perfusion analysis and time intensity curve analysis in differential diagnosis of solid pancreatic tumors by contrast-enhanced ultrasound. A pilot study. *Medical Vizualization*. 2017; v.21, no.3, pp. 82-87. (In Russ.).
4. Bikeev Yu.V., Sencha A.N., Rodionov V.V. et al. Qualitative analysis of ultrasound using a contrast agent in the differential diagnosis of palpable breast abnormalities. *Medical Vizualization*. 2019, no.1, pp. 87-96. (In Russ.).
5. Vetsheva N.N., Fisenko E.P., Stepanova Yu.A., Kamalov Yu.R., et al. Contrast Enhanced Ultrasound: Terminology, Technical and Methodological Aspects. *Medical Vizualization*. 2016; no.4, pp.132-140 (In Russ.).
6. Askerova N.N., Karmazanovsky G.G. Contrast-Enhanced Imaging with Utilization of SonoVue®: Ways of Improvement of Ultrasonic Diagnosis of Focal Lesions in Parenchymal Organs of Abdominal Cavity and Retroperitoneal. *Medical Vizualization*. 2015; no.1, pp.115-125. (In Russ.).
7. DeLeon A, Perera R, Hernandez C, et al. Contrast Enhanced Ultrasound Imaging by Nature-Inspired Ultrastable Echogenic Nanobubble. *Nanoscale*. 2019; DOI: 10.1039/C9NR04828F
8. Dietrich CF, Averkiou MA, Correas JM, et al. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall Med*, 2012;33:344-51.
9. Peronneau P, Lassau N, Leguerney I, et al. Contrast ultrasonography: necessity of linear data processing for the quantification of tumor vascularization. *Ultraschall Med*. 2010;31:370-378. DOI: 10.1055/s-0029-1245450
10. Averkiou M, Lampaskis M, Kyriakopoulou K, et al. Quantification of tumor microvasculature with respiratory gated contrast enhanced ultrasound for monitoring therapy. *Ultrasound Med Biol*. 2010; 36:68-77. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.07.005
11. Williams R, Hudson JM, Lloyd BA, et al. Dynamic Microbubble Contrast enhanced US to Measure Tumor Response to Targeted Therapy: A Proposed Clinical Protocol with Results from Renal Cell Carcinoma Patients Receiving Antiangiogenic Therapy. *Radiology*. 2011;260:581-590. DOI: 10.1148/radiol.11101893
12. Lu M, Yan B, Song J, et al. Double-Contrast-Enhanced Sonography for Diagnosis of Rectal Lesions With Pathologic Correlation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(4):575-583. DOI:10.7863/ultra.33.4.575
13. Wang Y, Li L, Wang YXJ, et al. Time-Intensity Curve Parameters in Rectal Cancer Measured Using Endorectal Ultrasonography with Sterile Coupling Gels Filling the Rectum: Correlations with Tumor Angiogenesis and Clinicopathological Features. *Bio Med Res Int*. 2014; 2014:587806. DOI:10.1155/2014/587806
14. Cârțână ET, Gheonea DI, Cherciu IF, et al. Assessing tumor angiogenesis in colorectal cancer by quantitative contrast-enhanced endoscopic ultrasound and molecular and immunohistochemical analysis. *Endosc Ultrasound*. 2018;7:175-83. DOI: 10.4103/eus.eus\_7\_17