

На правах рукописи

САВЕЛЬЕВА АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ
КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРВАСКУЛЯРНЫХ ОЧАГОВЫХ
ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Красноярск 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент **Протопопов Алексей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Синицын Валентин Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Бахтиозин Рустам Фаридович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры лучевой диагностики ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д.001.027.02 при ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (119991, Москва, Абрикосовский пер., 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (119991, Москва, Абрикосовский пер., 2) и на сайте www.med.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Очаговые образования печени широко распространены среди населения всех стран мира и представляют собой разнообразную группу заболеваний. По данным Всемирной Организации Здравоохранения за 2018 год рак печени находится на четвертом месте в структуре смертности от онкологических заболеваний и составляет 782 тысячи человек в год (8,2% от общего числа смертности по причине онкологического заболевания) [Fischbach F., 2018].

Своевременная и точная диагностика очагового поражения печени, даже при всем имеющемся арсенале модальностей современного лучевого обследования (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ), до сих пор остается сложной задачей. Несмотря на бурный прогресс и появление новых технологических возможностей УЗИ и МРТ, синтез новых радиофармпрепаратов при ПЭТ-КТ, наиболее часто используемым методом дифференциальной диагностики очаговых образований печени остается компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением. Это объясняется тем, что компьютерная томография отличается доступностью, относительно невысокой стоимостью, быстротой сканирования и получения результатов.

Недостатком КТ является низкое тканевое разрешение, нередко даже при внутривенном контрастном усилении метод не позволяет увидеть образование, особенно малого диаметра, оценить характер контрастирования. Особую трудность представляют очаги, имеющие атипичный характер контрастного усиления, а также сочетание множественных образований различного генеза, очаг на фоне диффузного поражения печени и структурные изменения органа, имитирующие новообразования (очаговый жировой гепатоз, регенераторные узлы при циррозе). К сожалению, до настоящего времени существует проблема дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных гиперваскулярных образований печени, в частности, это относится к дифференцированию фокальной нодулярной гиперплазии и гепатоцеллюлярного рака. В таких случаях назначение дополнительных методов исследования: МРТ, ПЭТ-КТ повышает стоимость диагностики, а самое главное - увеличивает время до начала лечения, что может ухудшить прогноз заболевания [Тулин П.Е., 2015, Багненко С.С., 2016, Туманова У.Н., 2016, Ломовцева, К.Х., 2018, Чернов В.И., 2019].

В связи с этим в клинической практике актуальной остается задача повышения точности дифференциальной диагностики гиперваскулярных

очаговых образований печени в рамках одного метода, не прибегая к использованию всего комплекса лучевых модальностей (МРТ, ПЭТ-КТ), динамическому наблюдению и необоснованным биопсиям.

В последние годы растет интерес к использованию новых современных технологий, к примеру, КТ-перфузии (ПКТ), двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) для дифференциальной диагностики очаговых образований печени. Методика двухэнергетического сканирования дает возможность получения не только принципиально новых серий компьютерно-томографических изображений, но и позволяет проводить количественный анализ полученных изображений, в частности, измерить концентрацию йода в образовании. В многочисленных зарубежных публикациях продемонстрированы преимущества ДЭКТ в диагностике опухолей поджелудочной железы, почек, надпочечников, прямой кишки и легких [Grajo J.R., 2016, Laroia S.T., 2016, Lee H.A., 2016, Gore R.M., 2017, Gong B., 2017, Kartalis N., 2017, De Cecco C.N., 2018, Angelo T.D', 2019, Yang Z., 2019].

В последние годы появились научные работы по применению ДЭКТ и изучению ее потенциала в патологии печени, часть из них посвящена использованию ДЭКТ в дифференциальной диагностике гиперваскулярных доброкачественных и злокачественных новообразований печени. Несмотря на то, что авторы указывают на ряд преимуществ метода ДЭКТ в дифференцировании очаговых поражений печени, относительно традиционной КТ, в большинстве работ представлен анализ относительно небольших групп - в пределах 30 человек, используют для анализа режим двухэнергетического сканирования либо только в артериальную, либо в порто-венозную фазу контрастирования [Yu Y., 2013, Wang Q., 2014, Lago K.N., 2017, Lenga L., 2018, Mulé S., 2018, Patel B. N., 2018, Pfeiffer D., 2018, Yeoh E., 2019]. Практически отсутствуют публикации, где бы проводился комплексный анализ различных качественных характеристик и количественных параметров ДЭКТ в обе фазы контрастного усиления для выявления и дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени и их сравнение с традиционной КТ.

Таким образом, изучение возможностей метода ДЭКТ может внести новые параметры томографической визуализации в решение проблемы дифференциальной диагностики гиперваскулярных новообразований печени, сделать более точным процесс диагностики в пределах метода компьютерной томографии, уменьшить необходимость в дополнительных методах исследования и способствовать оптимизации тактики ведения пациента.

Цель исследования. Доказать эффективность двухэнергетической компьютерной томографии в дифференциальной диагностике гиперваскулярных образований печени.

В соответствии с данной целью поставлены следующие **задачи**:

1. Сравнить чувствительность виртуальных монохроматических и традиционных полихроматических изображений в выявлении гиперваскулярных образований печени в разные фазы сканирования.
2. Проанализировать различные количественные показатели ДЭКТ для гиперваскулярных образований печени в артериальную и порто-венозную фазы сканирования.
3. Обосновать выбор наиболее значимых параметров двухэнергетической компьютерной томографии для дифференциальной диагностики гиперваскулярных новообразований печени.
4. Разработать протокол анализа двухэнергетической компьютерной томографии для дифференциальной диагностики гиперваскулярных новообразований печени.

Научная новизна исследования

Установлено, что виртуальные монохроматические изображения повышают чувствительность метода ДЭКТ в обнаружении гиперваскулярных новообразований печени, по сравнению с традиционной компьютерной томографией.

Впервые на основании комплексного анализа количественных параметров доказана эффективность метода ДЭКТ в дифференциальной гиперваскулярных злокачественных и доброкачественных новообразований печени с диагностической точностью 98%.

Впервые предложен и клинически апробирован протокол анализа ДЭКТ для диагностики гиперваскулярных образований печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан оптимальный протокол анализа ДЭКТ для диагностики гиперваскулярных образований печени, который позволяет, с учетом высокой чувствительности виртуальных монохроматических изображений на низких энергетических уровнях и максимальной информативности коэффициента «контраст-шум» йодных карт в ПВФ сканирования, повысить эффективность поиска и дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований.

Результаты научного исследования показали, что наиболее значимым количественным параметром для дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени является коэффициент «контраст-шум» йодных карт в ПВФ сканирования, рассчитанный как разница

нормализованных по аорте концентраций йода в очаге и окружающей паренхиме. Определено пороговое значение коэффициента «контраст-шум» йодных карт, равное 0,3, которое рекомендуется использовать в качестве диагностической границы для дифференцирования доброкачественных и злокачественных гиперваскулярных новообразований печени.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Анализ виртуальных монохроматических изображений на низких энергетических уровнях (55 кэВ, 40 кэВ) способствует повышению чувствительности метода, относительно традиционной КТ, в выявлении гиперваскулярных очагов в печени.
2. Качественный и количественный анализ виртуальных спектральных кривых повышает специфичность метода в дифференциальной диагностике ГЦР и гиперваскулярных метастазов от ФНГ и гемангиом.
3. Использование йодных карт позволяет повысить чувствительность и специфичность дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени до 98,7% и 97,2% соответственно.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.13 - «Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)» диссертационная работа является прикладным исследованием возможностей двухэнергетической компьютерной томографии в дифференциальной диагностике гиперваскулярных очаговых образований печени.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии по внутренним болезням и кардиологии «Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, что подтверждает протокол заседания проблемной комиссии №4 от 24.12.2019 года. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивая достоверность результатов исследования и сформулированных выводов.

Основные положения диссертации были обсуждены на Конгрессе Российского Общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017 и 2018); заседании кафедры лучевой диагностики ИПО «Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ (Красноярск, 2018); IV Съезде врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа (Омск, 2016).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в научно-практических медицинских журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 27 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 144 источника, из них 41 отечественных и 103 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. В исследование были включены 150 пациентов с гиперваскулярными очаговыми образованиями печени в возрасте от 19 до 91 года, медиана возраста составила 60 [50; 65] лет, среди всех пациентов мужчин было 77 (51,3%), женщин - 73 (48,7%).

Все пациенты, имеющие гиперваскулярные образования в печени, были распределены на две группы: первую группу составили 71 пациент с доброкачественными гиперваскулярными новообразованиями печени, из них 40(26,7%) пациентов с гемангиомами и 31 (20,6%) - с ФНГ; во вторую группу вошли 79 пациентов со злокачественными гиперваскулярными поражениями, из них 42 (28%) - с гепатоцеллюлярной карциномой и 37 (24,7%) - с метастатическим поражением печени (рисунок 1). В первой группе 33 (46,5%) пациента имели морфологическое подтверждение диагноза после биопсии печени и продолжали наблюдаться в онкологическом диспансере: верифицированы все ФНГ (100%) и 2 гемангиомы (5%); 38 пациентам (95%) с гемангиомами были проведены динамические исследования уровня сывороточного альфа-фетопротейна (АФП), УЗИ, ДЭКТ или МРТ. Во второй группе все пациенты имели морфологическое подтверждение диагноза после резекции печени и биопсии (рис. 1).

На базе КГБУЗ «Красноярского краевого клинического онкологического диспансера имени А.И. Крыжановского» всем пациентам проводилась ДЭКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением на 64-срезовом компьютерном томографе «Discovery 750 HD» компании General Electric Healthcare (США), с возможностью двухэнергетического сканирования. Во всех случаях выполнялось 4-фазное КТ-сканирование: нативная и отсроченная фазы в обычном режиме; поздняя артериальная (АФ, на 35 секунде) и порто-венозная фазы (ПВФ, на 70 секунде) в режиме «двух энергий». Для контрастного усиления использовался йодсодержащий контрастный препарат «Омнипак» фирмы GE Healthcare (Ирландия) с дозировкой йода 350 мг/мл в объеме 1,5 мл на 1 кг массы тела пациента, со скоростью введения через кубитальный катетер 3 мл/с.



Распределение пациентов с гиперваскулярными доброкачественными новообразованиями печени (ФНГ, гемангиома) в зависимости от анамнеза представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов с гиперваскулярными доброкачественными новообразованиями печени (ФНГ, гемангиома) в зависимости от анамнеза

	<i>ФНГ</i>		<i>Гемангиомы</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Пациенты без ЗНО в анамнезе</i>	19	61	25	62,5
<i>Пациенты с наличием ЗНО в анамнезе, в том числе</i>	12	39	15	37,5
Опухоли молочных желез	5	16	4	10
Опухоли матки и яичников	3	10	4	10
Опухоль предстательной железы	3	10	-	-
Опухоли толстой кишки	-	-	3	7,5
Другие	1	3	4	10

Группу с верифицированным ГЦР составили 42 пациента, из них у 16 пациентов (38%) опухоль развивалась на фоне цирроза, который был подтвержден патогистологическим заключением и имел типичные признаки компьютерно-томографической визуализации.

37 пациентов из второй группы имели в анамнезе диагноз злокачественного новообразования различной локализации (Таблица 2) с вторичным гиперваскулярным поражением печени.

Таблица 2 – Распределение пациентов с гиперваскулярными метастазами в печень в зависимости от локализации первичной опухоли

<i>Первичная опухоль</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Меланома	8	22
Нейроэндокринные опухоли	5	13
Опухоли ЖКТ (GIST, аденокарцинома)	16	43
Опухоли поджелудочной железы	4	11
Другие опухоли (легких, молочных желез, матки)	4	11
Всего	37	100

Анализ изображений, полученных в артериальную и порто-венозную фазы, осуществлялся на рабочей станции AW Volume Share 5 с помощью специальных программных пакетов GSI Volume Viewer и GSI Viewer.

Алгоритм анализа ДЭКТ включал:

1. Качественный и количественный анализ виртуальных монохроматических изображений (ВМИ) с расчетом коэффициента «контраст-шум» (CNR) для каждой серии ВМИ и обычных КТ-изображений.
2. Качественный и количественный анализ виртуальных спектральных кривых, расчет индекса наклона (ИН) ВСК.
3. Качественный и количественный анализ йодных карт с измерением концентрации йода в гиперваскулярном очаге, ее нормализации по аорте (NIC) и печени (LNR) в АФ и ПВФ контрастного усиления; расчет коэффициента «контраст-шум» (CNR-iodine) йодных карт в обе фазы контрастирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Качественный и количественный анализ виртуальных монохроматических изображений. В результате двухэнергетического сканирования и постобработки полученных данных при помощи специального программного пакета GSI были получены ВМИ при различных энергетических уровнях от 40 до 140 кэВ, в количестве 101 ВМИ для каждого КТ-скана. ВМИ при низких энергетических уровнях (40 кэВ, 50 кэВ, 55 кэВ) обладали высокой тканевой контрастностью, что способствовало лучшему определению гиперденсивного очага в печени, его границ и контуров в АФ (рис. 2), обеспечивали отчетливую визуализацию псевдокапсулы и феномена «вымывания» контрастного препарата образованием в ПВФ по сравнению с традиционными КТ-изображениями (KTsingl).

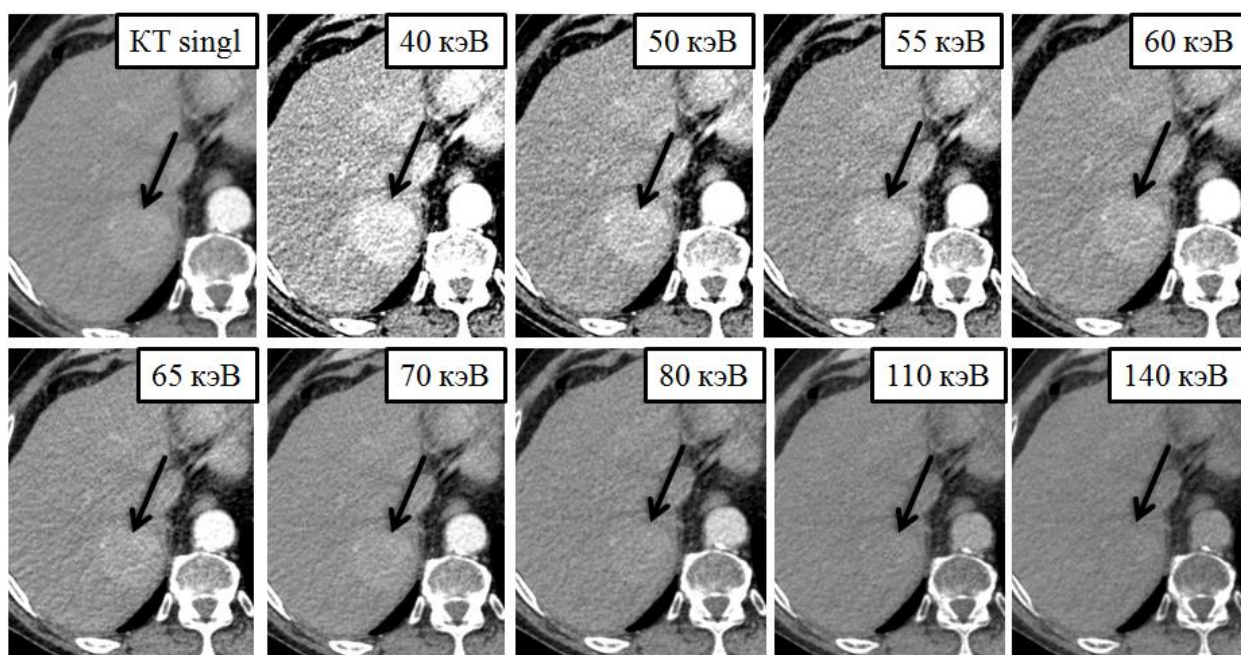


Рисунок 2 – Полихроматическое изображение при традиционной КТ и серия монохроматических изображений на различных энергетических уровнях при ДЭКТ в АФ контрастного усиления у пациента с ГЦР. При энергиях 40-55 кэВ отчетливо видны контуры и границы образования, его гиперденсивность по отношению к окружающей паренхиме печени

Оптимальное соотношение контраст-шум на низкоэнергетических ВМИ позволяло легко идентифицировать образование, определить его границы и контуры, описать характер контрастного усиления. В тех случаях, когда образования, к примеру, ГЦР, слабо накапливали КВ при анализе обычных полихроматических изображений, монохроматические изображения демонстрировали явную гиперденсивность участков накопления по отношению к окружающей паренхиме из-за большей тканевой контрастности изображений, что позволяло с уверенностью высказаться о наличии патологической сосудистой сети. Кроме того, определялись гиперваскулярные участки малого диаметра до 15 мм, которые слабо контурировались или не определялись на обычных КТ-изображениях (рис. 6).

Таким образом, при анализе монохроматических изображений с уровнем энергии 55 кэВ в АФ у пациентов с множественными метастазами в печень были выявлены дополнительные 8 очагов диаметром менее 15 мм.

В ПВФ контрастного усиления монохроматические изображения на низких уровнях энергий также демонстрировали лучшую визуализацию очага и позволяли по его контрастности (плотности) высказаться о «вымывании контраста» образованием или о продолжающемся накоплении КВ (рис. 3). При качественном анализе ВМИ оптимальным по соотношению

«контраст-шум» был энергетический уровень при 60 кэВ, эта серия КТ-изображений позволяла визуализировать псевдокапсулу гепатоцеллюлярной карциномы, визуально оценить снижение контрастности образования по отношению к окружающей паренхиме печени, соответственно высказаться о феномене «вымывания» КВ образованием. В отличие от злокачественных гиперваскулярных новообразований плотность ФНГ по-прежнему оставалась повышенной на низких уровнях энергий по отношению к неизменной паренхиме печени.

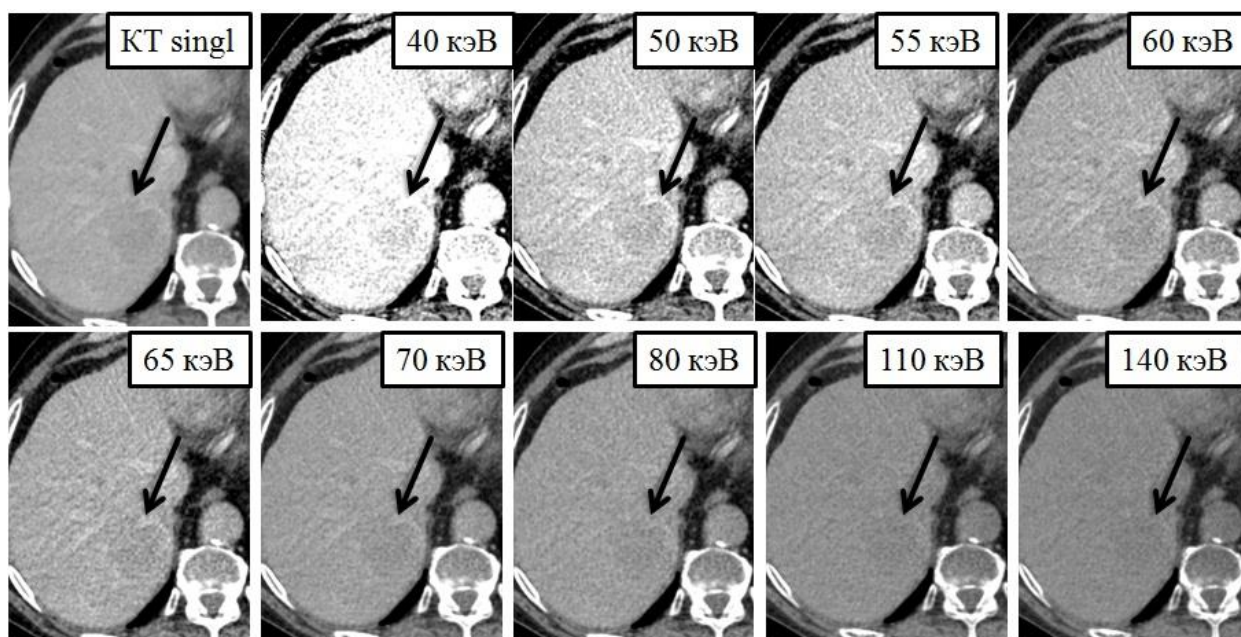


Рисунок 3 – Полихроматическое изображение при традиционной КТ и серия монохроматических изображений на различных энергетических уровнях при ДЭКТ в ПВФ контрастного усиления у пациента с ГЦР. При энергиях 40-55 кэВ отчетливо видны псевдокапсула и феномен «вымывания» контрастного вещества образованием

При гиперваскулярном очаговом поражении печени отношение «контраст-шум» монохроматических изображений при различных энергетических уровнях (40-140 кэВ) показывало определенную закономерность: на низких энергетических уровнях 40-60 кэВ оно было значительно выше, чем на уровнях энергии 70-140 кэВ. Анализ ВМИ с вычислением коэффициента CNR позволил определить оптимальный по соотношению «контраст-шум» энергетический уровень для отчетливой визуализации гиперваскулярных очагов всех исследуемых групп и сравнить его с CNR обычных полихроматических изображений. При помощи ROC-анализа определили пороговые значения коэффициента в АФ и ПВФ контрастного усиления, кроме того, был рассчитан CNRcomb., который

объединяет информацию CNR в обе фазы контрастного усиления в одном соотношении, по формулам предложенным Pfeiffer D. и соавторами (2018):

$$\text{CNR}_a, \text{CNR}_{\text{pv-iodine}} = (\text{NIC}_{\text{tumor}} - \text{NIC}_{\text{liver}}) / C_{\text{noise}},$$

$$\text{CNR}_{\text{comb-iod}} = (|\text{NIC}_{a, \text{tumor}} - \text{NIC}_{a, \text{liver}}|) + (|\text{NIC}_{\text{pv, tumor}} - \text{NIC}_{\text{pv, liver}}|) / C_{\text{noise}},$$

где $\text{NIC}_{\text{tumor}}$, $\text{NIC}_{\text{liver}}$ - нормализованные по аорте концентрации йода в очаге и печени соответственно.

C_{noise} - концентрация йода в подкожной жировой клетчатке, которая использовалась в качестве референсной зоны.

Результаты ROC-анализа количественного параметра «контраст-шум» традиционных КТ изображений (КТ singl) и монохроматических изображений, получаемых при ДЭКТ, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Данные ROC-анализа отношения «контраст-шум» (CNR)

	АФ		ПВФ		АФ+ПВФ (comb.)	
Серия КТ изображений	КТ singl	ДЭКТ 55 кэВ	КТ singl	ДЭКТ 40 кэВ	КТ singl	ДЭКТ 55 кэВ
Площадь под ROC- кривой	0,67	0,79	0,62	0,74	0,71	0,82
Оптимальное пороговое значение	1,73	1,34	1,05	0,64	2,9	2,3
Чувствительность, %	71	83	63	86	75	86
Специфичность, %	54	50	50	50	54	62
<i>p</i>	0,05	0,043	0,05	0,048	0,05	0,041

В результате анализ ВМИ при низких значениях энергии с вычисленными CNR повысили чувствительность метода КТ до 83% в АФ контрастирования при уровне энергии ВМИ 55 кэВ и до 86% в ПВФ при уровне энергии ВМИ 40 кэВ, по сравнению с обычными КТ-изображениями 71% в АФ и 63% в ПВФ. Комбинированный коэффициент «контраст-шум», учитывающий динамику плотностных показателей гиперваскулярного очага и окружающей паренхимы печени в АФ и ПВФ контрастирования показал повышение специфичности ВМИ с уровнем энергии 55 кэВ до 62% против 54% при обычной полихроматической КТ, однако, специфичность оставалась относительно невысокой, а чувствительность коэффициента прежней в равнении с CNR в ПВФ.

Качественный и количественный анализ виртуальных спектральных кривых заключался в визуальной оценке характера кривой зависимости рентгеновской плотности в единицах Хаунсфилда от значений энергии ВМИ для гемангиом, ФНГ, ГЦР и гиперваскулярных метастазов. ВСК для каждой группы гиперваскулярных очаговых образований печени имели вид гиперболы и характеризовались высокими значениями плотности на низкоэнергетических уровнях. С повышением уровня энергии плотность образований уменьшалась и, следовательно, ВСК снижалась, причем наиболее резко - в диапазоне энергий 40-80 кэВ. На уровне энергий 110-140 ВСК образований практически не менялись. В АФ сканирования ВСК для каждой группы гиперваскулярных очагов были схожи между собой, были расположены выше ВСК паренхимы печени и имели различное максимальное пиковое усиление при 40 кэВ (рис. 4). Отличия наблюдались в ПВФ, когда спектральные кривые ГЦР и метастазов максимально приближались к ВСК печени, были схожи с ней и имели более пологий ход. В отличие от спектральных кривых ФНГ и гемангиом, которые по-прежнему располагались выше кривой печени и имели высокое максимальное пиковое усиление при 40 кэВ (рис.5). Качественный анализ ВСК позволил ускорить процесс дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных гиперваскулярных образований печени.

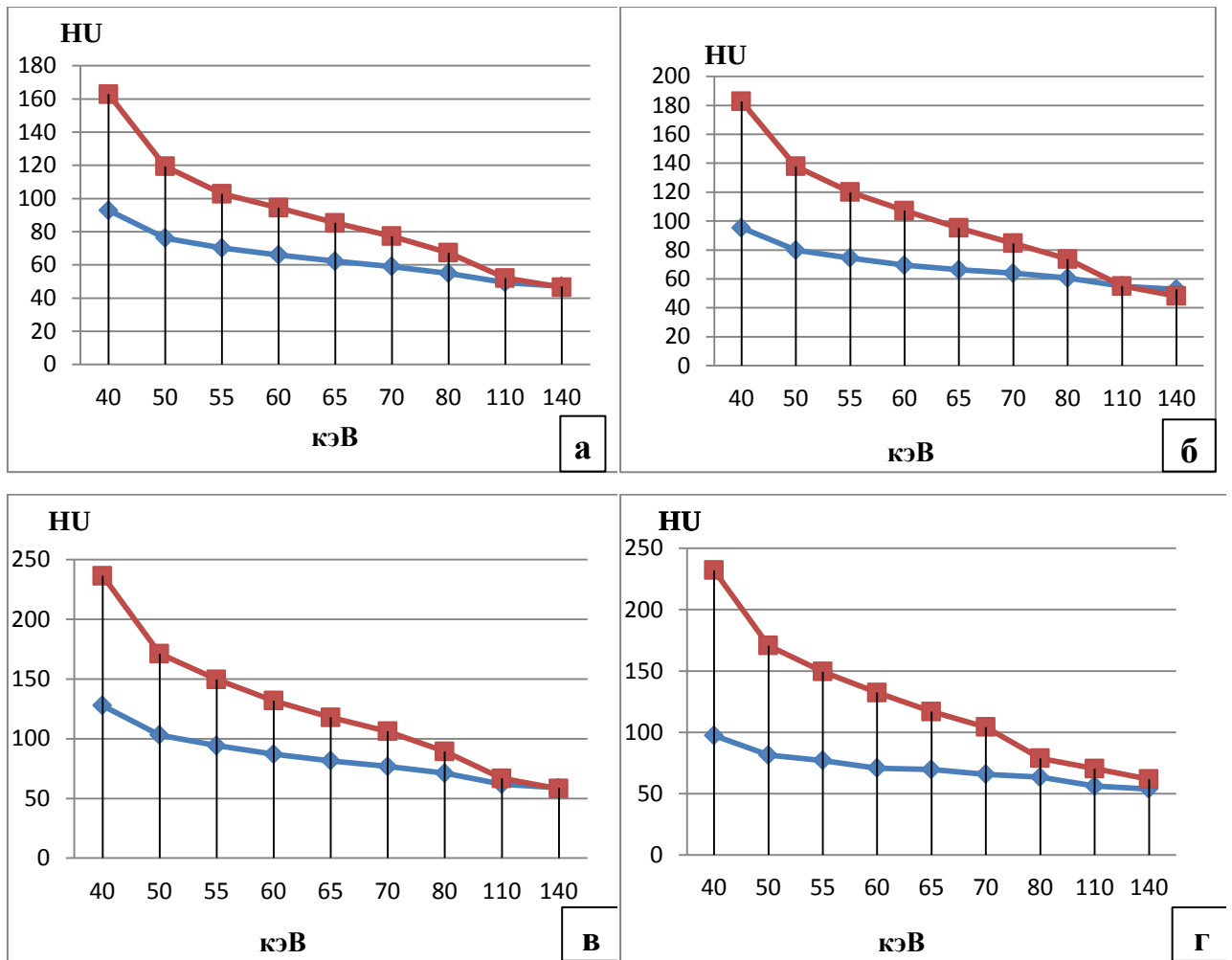


Рисунок 4 – Виртуальные спектральные кривые для гиперваскулярных образований и печени в артериальную фазу контрастирования, где кривая синего цвета - кривая печени, красного цвета - кривая ГЦР (а), гиперваскулярных метастазов (б), ФНГ (в), гемангиом (г)

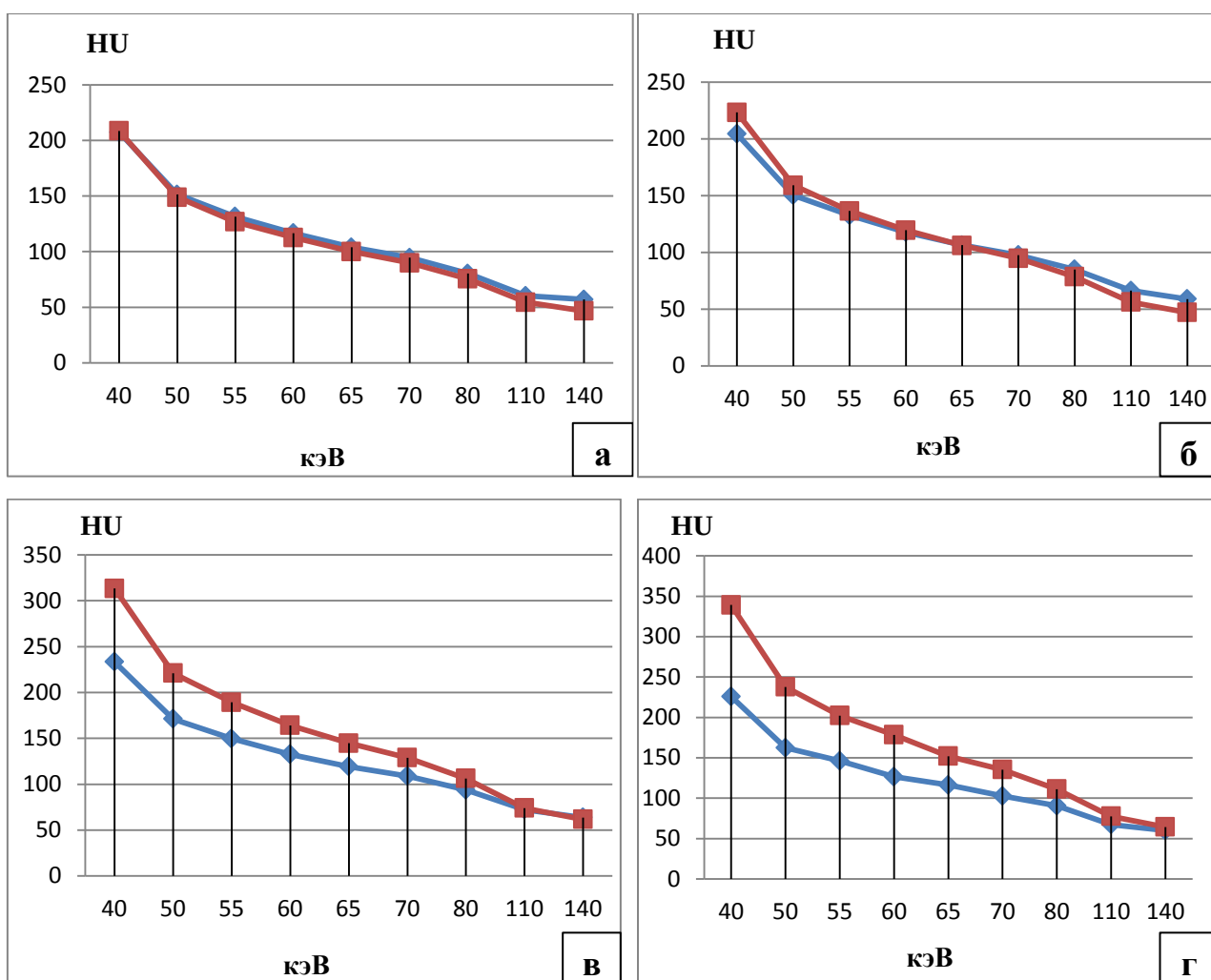


Рисунок 5 – Виртуальные спектральные кривые для гиперваскулярных образований и печени в порто-венозную фазу контрастирования, где кривая синего цвета - кривая печени, красного цвета - кривая ГЦР (а), гиперваскулярных метастазов (б), ФНГ (в), гемангиом (г)

Количественный анализ ВСК в виде вычисления индекса наклона (ИН) спектральных кривых для злокачественной и доброкачественной групп гиперваскулярных очагов в печени по формуле $ИН = (ROI_{40} - ROI_{110}) / 70$, предложенной Wang Q. и соавторами (2014), где ROI_{40} и ROI_{110} - значения плотности в единицах Хаунсфилда, измеренные на 40 кэВ и 110 кэВ монохроматических изображениях соответственно, в АФ и ПВФ контрастирования (Таблица 4).

Таблица 4 – Индекс наклона виртуальных спектральных кривых гиперваскулярных очаговых поражений печени

<i>Вид очага в печени</i>	<i>ИН в АФ</i>	<i>ИН в ПВФ</i>
Злокачественные гиперваскулярные образования	1,63 [1,31; 2,15]	2,21 [1,86; 2,61]
Доброкачественные гиперваскулярные образования	2,29 [1,73; 3,0]	3,44 [2,69; 4,01]
р	<0,001	<0,001

Получили статистически значимые различия индекса наклона виртуальных спектральных кривых между злокачественными и доброкачественными гиперваскулярными образованиями печени в АФ и ПВФ контрастного усиления. Площадь под ROC-кривой для ИН в ПВФ была больше (0,84; $p=0,037$), чем в АФ (0,74; $p=0,047$) контрастного усиления. Чтобы оптимизировать одновременно чувствительность и специфичность в отношении дифференциальной диагностики гиперваскулярных злокачественных и доброкачественных новообразований определили пороговые значения параметра. В АФ пороговая величина ИН=1,65 обладала чувствительностью и специфичностью 82% и 52% соответственно, в ПВФ ИН=2,53 привел к увеличению чувствительности и специфичности до 84% и 74% соответственно. Качественный и количественный анализ ВСК может служить простым и быстрым способом в получении дополнительной информации для дифференциальной диагностики гиперваскулярного новообразования печени.

Качественный и количественный анализ йодных карт. Цветовая шкала и высокий шум карт распределения йода позволяют легко обнаружить участки повышенного содержания йода на фоне его физиологического распределения в печени. При анализе йодных карт в АФ участки гиперваскуляризации, и соответственно, участки высокой концентрации йода обнаруживались в большинстве случаев в каждой группе очагов. Кроме того, определялись очаги малого диаметра (до 10 мм), локализующиеся субкапсулярно, которые плохо визуализировались на стандартных КТ изображениях и воспринимались как перфузионные нарушения. Этот факт позволял высказаться о большем количестве очагов в печени, выявленных за одно исследование, а также позволил провести их дифференциальную диагностику между доброкачественной и злокачественной природой (рис. 6).

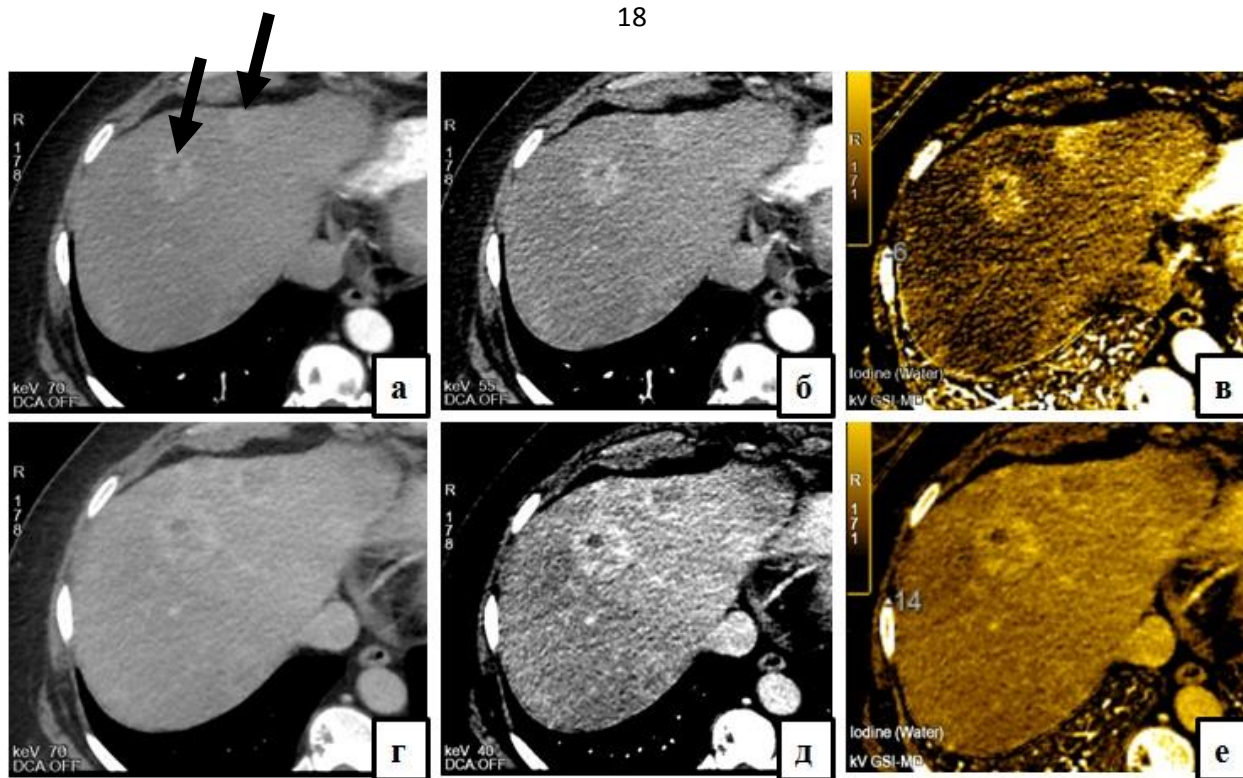


Рисунок 6 – ДЭКТ пациента с метастазами меланомы в печень (указаны стрелками), в АФ (первый ряд изображений) и ПВФ (второй ряд).

Оба образования отчетливо визуализируются на монохроматических низкоэнергетических изображениях: а) 55 кэВ и д) 40 кэВ из-за лучшей контрастности изображений, по сравнению с обычными КТ-сканами (а, г).

Йодные карты (Gold 3D) также демонстрируют два участка гипераккумуляции йода в АФ (в) и феномен «wash out» в ПВФ (е), что подтверждает наличие субкапсулярного очага в IV сегменте, плохо дифференцируемого на обычных КТ-сканах в АФ.

В неоднозначных ситуациях характера контрастирования очагов при обычной КТ, судить о накоплении КВ образованием нам позволяли йодные карты. Псевдокапсула обнаруживалась чаще на йодных картах в ПВФ контрастирования как кольцевидная зона аккумуляции йода по сравнению с окружающей паренхимой.

Йодные карты могут быть представлены в различных цветовых шкалах. Кроме того, визуальная оценка распределения йода всегда подтверждается количественным его определением (круговой областью интереса - ROI, в 100 мг/см^3) в органе и патологическом очаге в АФ и ПВФ контрастирования. (рис.7).

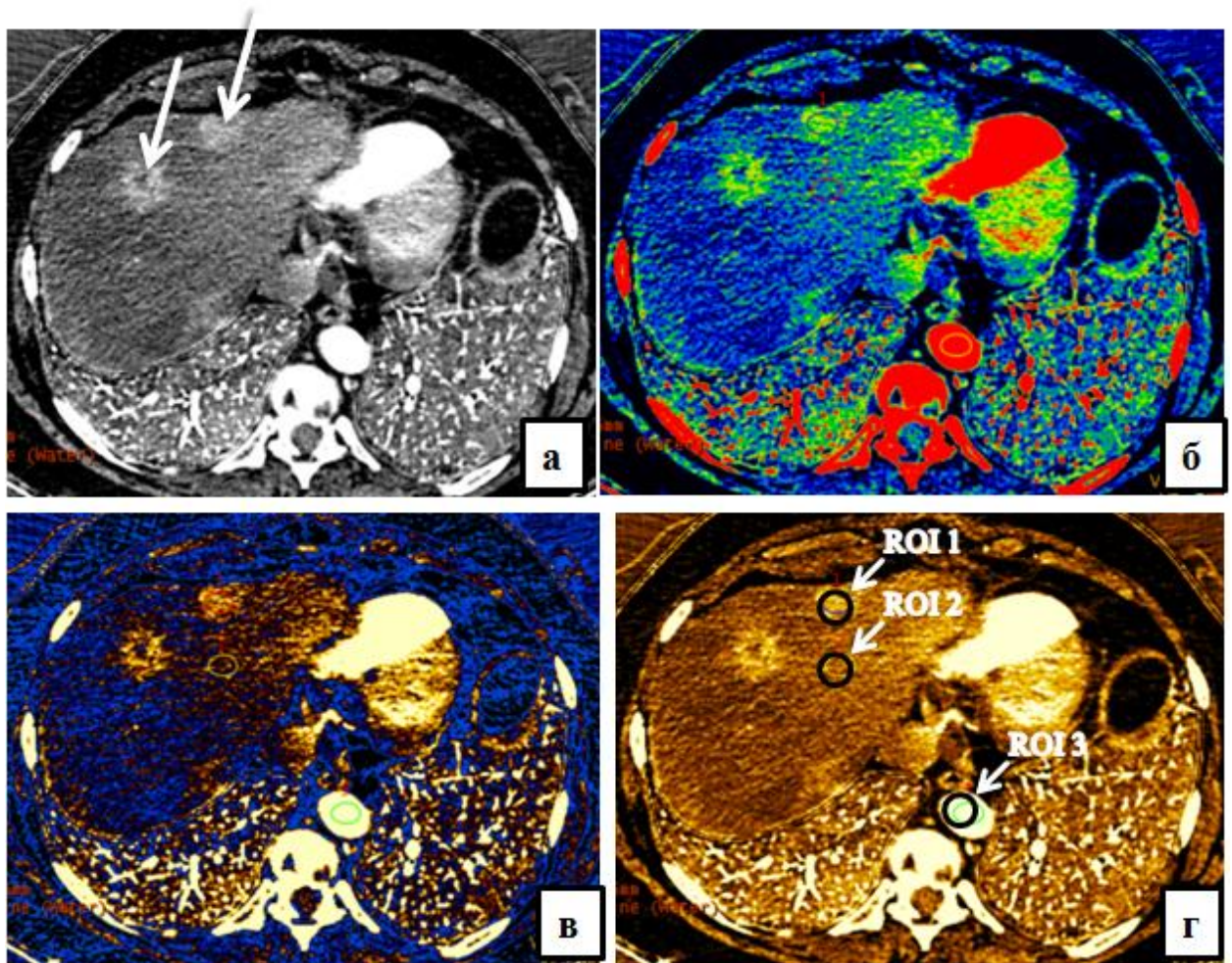


Рисунок 7 – Йодные карты в различных цветовых шкалах в АФ сканирования (продолжение рисунка 6), тот же пациент с метастазами меланомы в печень: а) Liner Gray; б) Rainbow; в) Perfusion; г) Gold 3D с количественной оценкой содержания йода в гиперваскулярном образовании (ROI 1), окружающей паренхиме печени (ROI 2) и аорте (ROI 3).

Количественный анализ концентрации йода позволил вычислить нормализованные коэффициенты содержания йода в очаге по отношению к неизменной печеночной паренхиме и аорте, тем самым дополнить и расширить количественный анализ йодных карт. Медиана нормализованных по печени концентраций йода для каждой группы очагов в обе фазы контрастного усиления (LNRa, LNRpv) представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Нормализованная по печени концентрация йода в гиперваскулярных очагах печени в АФ и ПВФ контрастного усиления

	<i>LNR_a</i>	<i>LNR_{pv}</i>
ГЦР	2,96 [1,91; 4,12]	1,05 [0,92; 1,19]
Гиперваскулярные метастазы	4,01 [3,57; 5,11]	1,22 [1,0; 1,46]
ФНГ	3,53 [1,91; 5,71]	1,3 [1,15; 1,67]
Гемангиомы	4,23 [2,54; 6,69]	1,55 [1,21; 1,98]
p	0,203	<0,001

Получили статистически значимые различия рассчитанного коэффициента LNR между группами злокачественных и доброкачественных гиперваскулярных новообразований печени в АФ (p=0,203) и ПВФ (p<0,001) контрастирования.

Медиана нормализованных по аорте концентраций йода и рассчитанный по йодным картам коэффициент «контраст-шум» для каждой группы гиперваскулярных образований печени в АФ и ПВФ контрастного усиления представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Нормализованные по аорте концентрации йода в гиперваскулярных очагах печени и коэффициент «контраст-шум» йодных

	<i>NIC в АФ</i>	<i>NIC в ПВФ</i>	<i>CNR_a-iodine</i>	<i>CNR_{pv}-iodine</i>
ГЦР	0,18 [0,13; 0,25]	0,52 [0,43; 0,63]	0,02 [0,01; 0,02]	0,01 [0,005; 0,04]
Гиперваскулярные метастазы	0,24 [0,19; 0,28]	0,55 [0,45; 0,67]	0,01 [0,009; 0,02]	0,02 [0,01; 0,04]
ФНГ	0,26 [0,21; 0,32]	0,67 [0,62; 0,82]	0,24 [0,18; 0,29]	0,55 [0,49; 0,77]
Гемангиомы	0,27 [0,2; 0,35]	0,87 [0,69; 1,15]	0,25 [0,19; 0,33]	0,8 [0,61; 1,03]
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Разница всех исследуемых количественных параметров в сравниваемых группах гиперваскулярных очагов печени была статистически значимой, наибольшей чувствительностью и специфичностью обладал

коэффициент «контраст-шум» йодных карт в ПВФ контрастирования (CNRpv-iodine). Согласно ROC-анализу коэффициент CNRpv-iodine достоверно отличался в сравниваемых группах, что позволило провести дифференциальную диагностику между злокачественными и доброкачественными гиперваскулярными очаговыми образованиями печени с большей диагностической точностью - 98,0% по сравнению с традиционной КТ (рис. 8).

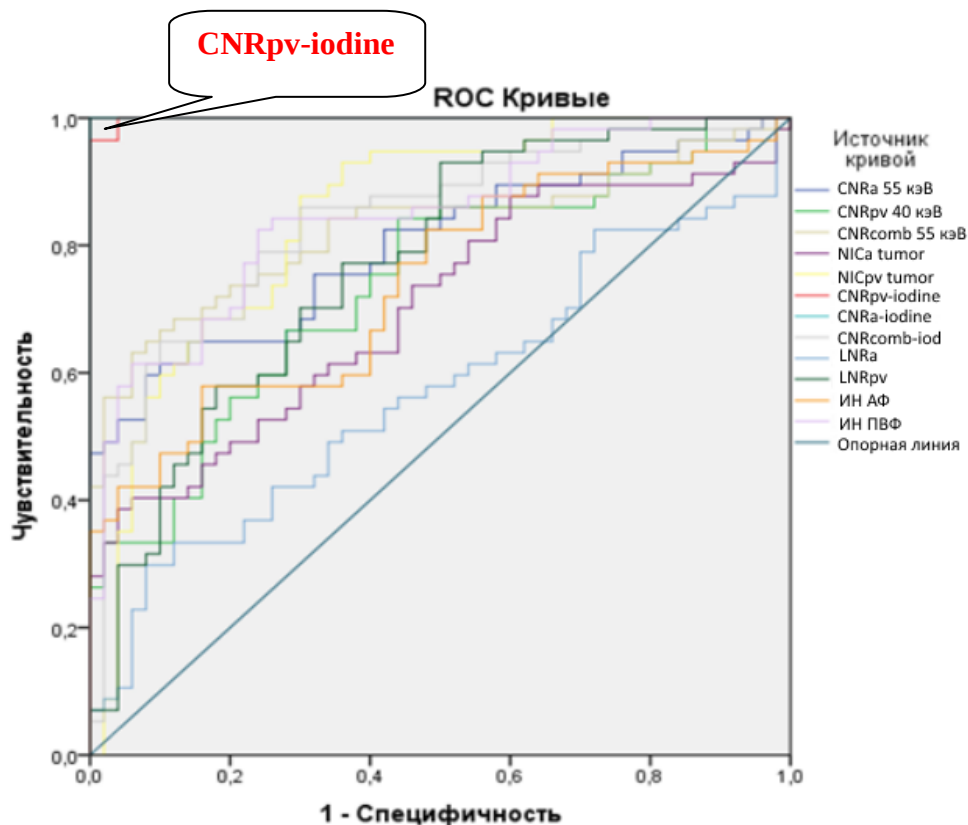


Рисунок 8 – Результаты ROC- анализа всех количественных параметров при ДЭКТ в АФ и ПВФ контрастного усиления

Таким образом, мы определили пороговое значение коэффициента CNRpv-iodine=0,3, которое повышает чувствительность до 98,7% и специфичность до 97,2% метода ДЭКТ в выявлении и дифференциации гиперваскулярных новообразований печени, следовательно, его можно использовать в качестве диагностической границы между злокачественной и доброкачественной этиологией гиперваскулярного поражения печени. Статистический анализ показал высокую прогностическую ценность метода, как положительного, так и отрицательного результата, что является существенным достоинством метода ДЭКТ в дифференциальной диагностике гиперваскулярных очагов печени (Таблица 7).

Таблица 7 – Диагностическая эффективность метода ДЭКТ для дифференциальной диагностики гиперваскулярного очагового поражения печени

<i>Параметр</i>	<i>%</i>	<i>95% доверительный интервал</i>	
		<i>Нижняя граница</i>	<i>Верхняя граница</i>
Чувствительность	98,7	94,3	99,9
Специфичность	97,2	92,3	98,5
Точность	98,0	93,4	99,3
Прогностическая ценность положительного результата	97,5	93,2	98,7
Прогностическая ценность отрицательного результата	98,6	93,6	99,9

По результатам исследования был составлен оптимальный протокол анализа ДЭКТ для лучшей выявляемости и дифференциальной диагностики гиперваскулярных очаговых образований печени:

1. При подозрении на гиперваскулярный очаг в печени целесообразно проводить двухэнергетическое сканирование в АФ и ПВФ контрастного усиления.

2. При спектральном анализе, в первую очередь, следует просмотреть виртуальные монохроматические изображения на низких уровнях энергий, включая серии при 55 кэВ в АФ и 40 кэВ в ПВФ контрастирования. В сомнительных диагностических случаях оптимальное соотношение контраст-шум монохроматических низкоэнергетических изображений позволит лучше визуализировать очаг, определить его контуры и границы, высказаться о характере накопления контрастного вещества и, возможно, найти новые очаги, недифференцируемые при обычной КТ.

3. Для наглядной оценки характера накопления и «вымывания» КВ образованием следует построить спектральные кривые для очага и неизменной паренхимы. Характер кривой образования, ее расположение относительно кривой печени и рассчитанный индекс наклона кривой в большинстве случаев позволят ответить на вопрос: в ПВФ контрастного усиления образование продолжает накапливать контрастное вещество или же вымывает его. График ВСК в ПВФ позволит быстро и наглядно определить феномен «вымывания» КВ образованием, относительно контраст-усиленной паренхимы печени.

4. Анализ йодных карт в ПВФ и измерение концентрации йода в области интереса (в образовании, паренхиме печени, аорте и подкожном

жире) позволят вычислить коэффициент вымывания KB, который необходимо сравнить с пороговым значением коэффициента (CNR_{pv-iodine}). Если рассчитанный коэффициент меньше 0,3 с большей уверенностью можно высказаться о злокачественном поражении, если равен или больше 0,3 - наиболее вероятна, доброкачественная этиология гиперваскулярного образования.

ВЫВОДЫ

1. Виртуальные монохроматические изображения при низких уровнях энергий повышают чувствительность метода ДЭКТ в обнаружении гиперваскулярных образований печени с 71% до 83% в АФ и с 63% до 86% в ПВФ, по сравнению с традиционной компьютерной томографией.

2. Индекс наклона виртуальных спектральных кривых, коэффициенты концентрации йода в гиперваскулярном образовании статистически значимо отличаются в группах злокачественных и доброкачественных новообразований печени в обе фазы контрастного усиления.

3. Показано, что наиболее значимым для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований печени является коэффициент «контраст-шум» йодных карт в ПВФ, пороговое значение которого равно 0,3 приводит к повышению чувствительности и специфичности метода ДЭКТ до 98,7% и 97,2% соответственно.

4. Разработан оптимальный протокол анализа ДЭКТ для диагностики гиперваскулярных поражений печени, включающий сканирование в режиме ДЭКТ в АФ и ПВФ контрастирования, анализ низкоэнергетических монохроматических изображений с построением виртуальных спектральных кривых; анализ йодных карт с расчетом коэффициента «контраст-шум» в ПВФ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью оптимизации диагностического поиска, повышения эффективности дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени и сокращения сроков диагностики пациентам с подозрением на наличие гиперваскулярного новообразования печени рекомендуется:

1. На этапе уточняющей диагностики целесообразно выполнять ДЭКТ в режиме двухэнергетического сканирования в АФ и ПВФ контрастного усиления.

2. Для определения характера контрастирования выявленного очага, его контуров и границ, а также поиска мелких очаговых образований печени

следует проанализировать виртуальные монохроматические изображения на низких энергетических уровнях (55 кэВ в АФ и 40 кэВ в ПВФ).

3. Построить виртуальные спектральные кривые для гиперваскулярного образования и паренхимы печени, определить характер кривой образования и ее расположение относительно кривой печени в ПВФ контрастирования.

4. Если предыдущие шаги не позволили убедиться в этиологии гиперваскулярного очага необходимо проанализировать йодные карты в ПВФ контрастного усиления, измерить концентрации йода в образовании, паренхиме печени и аорте, рассчитать коэффициент «контраст-шум» и сравнить его с пороговым значением равным 0,3. Если рассчитанный коэффициент меньше 0,3 с большей уверенностью можно высказаться о злокачественном поражении печени, если равен или больше 0,3 - наиболее вероятна, доброкачественная этиология образования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможности двухэнергетической компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очаговых образований печени / А.С. Савельева, Е.А. Карлова, А.В. Протопопов и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – Т. 9, №4. – С.13-20.
2. Изменение концентрации йода в гиперваскулярных образованиях печени в разные фазы сканирования при двухэнергетической компьютерной томографии / Е.А. Карлова, А.С. Савельева, А.В. Протопопов и др. // Человек и его здоровье: конгр. Рос.о-ва рентгенол. и радиолог. – СПб., 2018. – С. 64
3. Возможности двухэнергетической компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очаговых образований печени / Е.А. Карлова, А.С. Савельева, С.И. Жестовская и др. «МЕДИ Экспо» – 2017 // Радиология. – 2017. – М., 2017. – С.151-152.
4. Виртуальные неконтрастные изображения в оценке плотности паренхимы печени / Е.А. Карлова, А.С. Савельева, С.И. Жестовская и др. // Человек и его здоровье: конгр. Рос.о-ва рентгенолог. и радиолог. – СПб., 2017. – С.78-79.
5. Применение двухэнергетической компьютерной томографии в дифференциальной диагностике очаговых образований печени / Е.А. Карлова, С.И. Жестовская, Н.А. Меркулова и др. // IV Съезд врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа: матер. – Омск: Омск. Гос. Мед.ун-т, 2016. – С. 89.
6. Предварительные результаты использования двухэнергетической компьютерной томографии для дифференциальной диагностики очаговых

образований печени / Е.А. Карлова, А.С. Савельева, Н.А. Меркулова и др. // Мед.визуализация. – 2016. – №1. – С. 47-54.

7. Применение двухэнергетической компьютерной томографии для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у пациентки с циррозом печени: случай из клинической практики / Е.А. Карлова, А.С. Савельева, Н.А. Меркулова и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – №4. – С. 69-74.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФ – артериальная фаза
 АФП – альфа-фетопротейн
 ВМИ – виртуальные монохроматические изображения
 ВСК – виртуальная спектральная кривая
 ГГ – гемангиома
 ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
 ДВИ – диффузно-взвешенные изображения
 ДЭКТ – двухэнергетическая компьютерная томография
 ИН – индекс наклона
 КВ – контрастное вещество
 КТ – компьютерная томография
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ПВФ – порто-венозная фаза
 ПЭТ-КТ – совмещенная позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией
 РФП – радиофармпрепарат
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФНГ – фокальная нодулярная гиперплазия
 CNR – contrast-to-noise ratio
 CNRcomb – contrast-to-noise ratio combined
 LNR – lesion-normal parenchyma iodine concentration ratio
 NIC – normalized iodine concentration
 ROC – receiver operating characteristic
 ROI – Region of interest