

ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРАСТ-УСИЛЕННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Катрич А.Н.^{1,2}, Фисенко Е.П.³, Польшиков С.В.¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, e-mail: sergey.polshikov@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва

На протяжении ряда лет контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) показало состоятельность в дифференциальной диагностике новообразований печени, методика включена в ряд рекомендаций по диагностике и ведению пациентов с циррозом печени. Нами проанализировано 30 отечественных и зарубежных научных литературных источников, посвященных описанию особенностей контрастирования различных новообразований печени с использованием КУУЗИ. Выявлены отличительные преимущества метода в диагностике новообразований печени: получение информации о кровоснабжении очага без ионизирующего излучения и в реальном времени, минимальное побочное воздействие на пациента. Определены высокая точность в дифференциальной диагностике гемангиом, наличие специфических диагностических критериев фокально-нодулярной гиперплазии и аденом, метастатического поражения и гепатоцеллюлярной карциномы печени. В результате проведенного литературного анализа можно отметить, что КУУЗИ – единственный метод лучевой диагностики с возможностью изучения паренхиматозной микроциркуляции в режиме реального времени, имеющий специфические паттерны контрастирования различных новообразований печени. Преимущества метода существенно расширяют его диагностические возможности. Актуальными задачами являются внедрение метода в повседневную клиническую практику и продолжение изучения его возможностей в дифференциальной диагностике новообразований печени.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, контрастное усиление, новообразования печени.

POSSIBILITIES OF CONTRAST-ENHANCED ULTRASONIC RESEARCH IN DIAGNOSTICS OF LIVER NEW FORMATIONS

Katrich A.N.^{1,2}, Fisenko E.P.³, Polshikov S.V.¹

¹Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, e-mail: sergey.polshikov@mail.ru;

²Kuban State Medical University, Krasnodar;

³B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow

Over the years, contrast-enhanced ultrasound examination (CUES) has shown consistency in the differential diagnosis of liver neoplasms, the technique is included in a number of recommendations for the diagnosis and management of patients with liver cirrhosis. We have analyzed 30 domestic and foreign scientific literary sources devoted to the description of the contrasting features of various liver neoplasms using (CUES). The distinctive advantages of the method in the diagnosis of liver neoplasms were revealed: obtaining information about the blood supply to the focus without ionizing radiation and in real time, minimal side effects on the patient. High accuracy in the differential diagnosis of hemangiomas, the presence of specific diagnostic criteria for focal nodular hyperplasia and adenomas, metastatic lesions and hepatocellular carcinoma of the liver were determined. As a result of the literature analysis, it can be noted that CUES is the only method of radiation diagnostics with the ability to study parenchymal microcirculation in real time, which has specific contrasting patterns for various liver neoplasms. The advantages of the method significantly expand its diagnostic capabilities. An urgent task is to introduce the method into everyday clinical practice and continue studying its capabilities in the differential diagnosis of liver neoplasms.

Keywords: ultrasound examination, contrast enhancement, liver neoplasms.

На протяжении ряда лет методика контраст-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) показала свою состоятельность в дифференциальной диагностике

новообразований печени и на сегодня включена в рекомендации по диагностике и ведению пациентов с циррозом и очаговыми поражениями печени [1–4]. В дифференциальной диагностике новообразований печени применение УЗКП повышает диагностическую точность ультразвукового исследования [5], которая сопоставима с точностью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием, но методика проще и более выгодна с экономической точки зрения [5–8].

Цель: осветить основные физические принципы метода контраст-усиленного ультразвукового исследования, паттернов контрастирования наиболее распространенных новообразований печени.

Материал и методы исследования

Проведен анализ 30 отечественных и зарубежных научных литературных источников, посвященных описанию особенностей контрастирования различных новообразований печени с использованием контраст-усиленного ультразвукового исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. Развитие ультразвукового контрастирования началось в 1960-е гг., когда впервые был описан эффект контрастного усиления при введении индоцианина зеленого в левое предсердие при эхокардиографии, выполненной в М-режиме. Формирование данного эффекта, регистрируемого в последующем при введении любых жидкостей, объяснялось наличием в растворах микропузырьков воздуха. Данный эффект был назван контрастной эхографией [9]. Официально зарегистрированные ультразвуковые контрастные препараты (УЗКП) первого поколения появились в конце прошлого столетия [10]. Современные УЗКП представляют собой суспензию микропузырьков (диаметром около 2,5 мкм), заполненных инертным газом и покрытых оболочкой, обычно состоящей из фосфолипидов или альбуминов. Микропузырьки действуют как резонансные рассеиватели, усиливая отраженный сигнал до 30 дБ [11]. В настоящее время имеется четыре коммерчески доступных на международном рынке УЗКП: Definity/Luminity – Lantheus Medical Imaging, Inc., США; SonoVue/Lumason – Bracco Suisse SA, Швейцария; Optison – GE Healthcare AS, Норвегия; Sonazoid – GE Healthcare AS, Норвегия [12].

Для наиболее широко распространенного УЗКП (SonoVue™ / Lumason™) достаточная доза для исследования большинства новообразований печени в среднем составляет 2,4 мл [11]. Для оценки тканевой перфузии применяется специальный режим, при котором используются низкие значения механического индекса (MI), что позволяет проводить исследование в реальном времени на протяжении до 6 минут. Изучаются следующие характеристики контрастирования: характер заполнения контрастным

веществом; скорость накопления; время вымывания УЗКП в течение четырех сосудистых фаз – артериальной, портальной, поздней и постсосудистой (данные приведены в таблице 1), а также наличие или отсутствие специфических паттернов контрастирования [12].

Таблица 1

Сосудистые фазы в ультразвуковом исследовании с контрастным усилением печени
(визуализация после инъекций, время в секундах)

Фаза	Начало (секунд)	Конец (секунд)
Артериальная	10–20	30–45
Портальная венозная	30–45	120
Поздняя	>120	исчезновение пузырьков (примерно 240–480 секунд)
Постсосудистая*	>8 минут	около 30 минут

* регистрируется при использовании препарата Sonazoid.

Преимущественной отличительной способностью УЗИ с контрастным усилением является возможность получения информации о характере кровоснабжения новообразований без ионизирующего воздействия и в реальном времени. При использовании УЗКП отсутствует нефро- и гепатотоксичность, а также нет доказательств влияния на функцию щитовидной железы, так как эти вещества не содержат йода [5]. Эти препараты имеют меньшую частоту аллергических реакций, при их использовании порог смертности составляет около 0,0006%, в сравнении с контраст-усиленными МСКТ/МРТ – 0,001%. [13, 14].

В 2020 г. вышла четвертая версия дополненных практических рекомендаций по ультразвуковой эхографии печени с применением УЗКП [12]. Типичные признаки наиболее часто встречающихся солидных новообразований печени представлены в таблице 2.

Таблица 2

Признаки контрастирования очаговых поражений печени без и на фоне цирроза

А. Печень без цирроза				
Поражение	Артериальная фаза	Портальная фаза	Поздняя фаза	Авторы
Гемангиома	Периферическое нодулярное контрастирование	Частичное/полное центростремительное заполнение	Полное контрастирование	Dietrich et al., 2007
ФНГ	Гиперконтрастирование от центра, полное, раннее	Гиперконтрастирование	Изоконтрастирование/ гиперконтрастирование	Dietrich et al., 2005; Piscaglia et al., 2010

ГЦА	Гиперконтрастирование, полное	Изоконтрастирование	Изоконтрастирование	Dietrich et al., 2005
Метастазы	Краевое контрастирование	Гипоконтрастирование	Гипоконтрастирование / отсутствие контрастирования	Dietrich et al., 2006; Ding et al., 2005; Schuessler et al., 2006; Dietrich et al., 2008
ГЦК	Гиперконтрастирование	Изоконтрастирование	Гипоконтрастирование/ отсутствие контрастирования	Мнение эксперта в [Claudon M. et al., 2013]
Б. Печень с циррозом				
ГЦК	Гиперконтрастирование, полное	Изоконтрастирование	Гипоконтрастирование (легкое или средне выраженное)	Boozari et al., 2011; Fan et al., 2006

ФНГ – фокально-нодулярная гиперплазия; ГЦА – гепатоцеллюлярная аденома; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома.

В целом характеристики динамики контрастного препарата в новообразовании при КУУЗИ и КТ во многом схожи, однако гемангиомы с быстрым кровотоком могут быть пропущены при КТ с болюсным усилением и при этом легко могут быть диагностированы при КУУЗИ [15]. При выполнении КУУЗИ для гемангиом характерны: периферическое кольцевидное усиление в артериальную фазу, частичное или полное центростремительное заполнение в портальной и поздней фазах. Заполнение обычно длится от 2–3 секунд до нескольких минут, в мелких гемангиомах обычно происходит быстрее. По мнению Dietrich S. et al. (2007), сочетание этих признаков высокоспецифично для гемангиом [15]. С помощью КУУЗИ можно верифицировать большинство гемангиом. Нетипичные признаки характерны для мелких (<15 мм) и довольно крупных (>40 мм) гемангиом. Причины этого следующие: высокая объемная скорость кровотока [15], артериовенозные анастомозы бассейна печеночной артерии и воротной вены в очаге [16]. В гемангиомах с высокоскоростным кровотоком наблюдается быстрое однородное гиперконтрастирование в артериальной фазе.

По этому признаку возможно ошибочно спутать с ФНГ с гепатоцеллюлярной аденомой либо с ГЦК [6]. Гемангиомы с тромбозом по причине отсутствия контрастирования в тромбированных участках можно ошибочно спутать по этому признаку со злокачественными новообразованиями. Это свойство гемангиом можно объяснить вымыванием контраста (wash out) [15,17].

Для всех типов фокально-нодулярной гиперплазии (ФНГ) характерны выраженная гиперперфузия в артериальной фазе исследования, быстрое накопление препарата в новообразовании [18]. В венозной паренхиматозной фазе контрастирования новообразование становится изо- или гиперэхогенным. ФНГ в классическом виде контрастирования характеризуется особым типом усиления в виде расходящихся нитей от центра к периферии («колесо со спицами»), чаще в таких новообразованиях присутствует центральный рубец [19]. Эксцентрическая структура нодулярной гиперплазии часто тоже имеет расходящиеся сосуды, но в этом случае точка расхождения эксцентрична, смещена по направлению к периферии очага [13]. Центральный рубец в большинстве случаев практически не накапливает контрастный препарат в артериальной и портальной фазах. Для метастазов и аденом печени не специфично усиление в портальной и паренхиматозной фазах. Вымывание контраста не характерно для ФНГ, что значимо в дифференциальной диагностике [20]. При наличии типичных сосудистых характеристик специфичность КУУЗИ в диагностике ФНГ приближена к абсолютным значениям в 100% [14]. Некоторые авторы в качестве отличающего признака ФНГ отмечают вымывание контраста в позднюю фазу, дифференцируя новообразования с сохраненным контрастированием от новообразований с вымыванием контраста в поздней фазе, что, по мнению авторов, может наблюдаться в старых очагах узловой гиперплазии с дегенеративными изменениями [16]. Явление вымывания можно наблюдать как результат разрушения контраста (при длительном воздействии ультразвука на область интереса) или же по причине дегенеративных изменений в структуре новообразования (у возрастных пациентов). В результате этих изменений возникают облитерация ветвей воротной вены и окклюзия артерий малого диаметра в ткани новообразования. Вымывание контраста в результате несоблюдения техники контраст-усиленного УЗИ или в результате дегенеративных изменений в очаге затрудняет интерпретацию результатов и поэтому не позволяет дифференцировать ФНГ со злокачественными опухолями печени. Во многих случаях окончательный диагноз можно установить только с помощью пункционной биопсии печени под навигационным контролем [21].

При УЗИ с контрастированием для гепатоцеллюлярной аденомы (ГЦА) свойственно быстрое и интенсивное заполнение УЗКП в артериальную фазу исследования. Заполнение

контрастным препаратом чаще происходит интенсивно, гомогенно и от периферии к центру. Это обусловлено большим объемом мелких артерий на единицу площади новообразования в сравнении со структурой сосудов в ФНГ [13, 22]. В случае с ГЦА, как с ФНГ, артериальная фаза достаточно скоротечна, что диктует необходимость постобработки полученного изображения в виде покадровой оценки и количественного анализа перфузии. Характерной особенностью ГЦА, которая отличает ее от ФНГ, является отсутствие признака «колеса со спицами», но точно определить подтип ГЦА этот метод не позволяет [23]. Данные о перфузии опухоли в ранней портальной венозной фазе вариативны. По данным Dietrich CF et al. (2005), для ГЦА в поздней фазе характерно незначительное вымывание контраста, что объясняется отсутствием притока портальной крови [19]. По данным W. Wermke et al. (2006 г), за счет эктазированных синусоид отмечаются удержание контраста и относительное гиперконтрастирование образования в поздних фазах [16]. Самые распространенные типы васкуляризации метастазов отражены в таблице 3 [24].

По данным рекомендаций WFUMB-EFSUMB от 2012 г., метастазы чаще демонстрируют минимальное контрастирование в артериальной фазе. Кольцевидное усиление в артериальной фазе – это высокоспецифичный симптом. Выявляется в 50% метастазов менее 3,0 см. Независимо от особенностей контрастирования метастазов в артериальную фазу все они гипоехогенны в портальную и позднюю фазы исследования [6]. Точность КУУЗИ (чувствительность – 85–92%, специфичность – 76–83%) в обнаружении вторичных поражений печени превосходит точность традиционного УЗИ и сопоставима с точностью КТ и МРТ с контрастированием [25].

Таблица 3

Типы васкуляризации метастазов

Гиперваскулярные опухоли	Гиповаскулярные опухоли
Нейроэндокринные опухоли	Аденокарциномы (желудочно-кишечного тракта, легких)
Карциноиды	Рак молочной железы
Хорионкарцинома/рак яичников	Плоскоклеточный рак
Рак щитовидной железы	Лимфомы
Рак молочной железы	Меланомы
Почечно-клеточный рак	
Меланома	
Уротелиальная карцинома	
Саркома	

В рекомендациях WFUMB-EFSUMB [6] существуют указания на необходимость описывать характеристики контрастирования новообразований в печени у пациентов с циррозом и без цирроза отдельно, что, по мнению их авторов, обусловлено различными типами новообразований обеих групп пациентов и довольно высокой встречаемостью ГЦК (до 95% среди всех новообразований) у пациентов с циррозом. Преимущественными признаками ГЦК при циррозе являются гиперконтрастирование в артериальную фазу и вымывание препарата в поздней фазе [23]. Специфичность ГЦК в таком случае достигает 97% и более [26, 27]. Для большинства ГЦК в артериальной фазе характерно однородно-усиленное контрастирование; периферическое усиление в виде ободка не специфично для ГЦК [6], однако такая характеристика усиления в артериальной фазе встречается всего до 30% всех случаев ГЦК [28]. Гипоконтрастирование в поздней фазе характеризует практически все злокачественные новообразования печени, является основным признаком для КУУЗИ, КТ и МРТ с контрастным усилением и соответствует вымыванию препарата [6]. Этот симптом в поздней фазе встречается практически в 50% случаев ГЦК [13]. Как известно, вымывание при ГЦК менее выражено, причем начало вымывания отмечается значительно позже в сравнении с другими новообразованиями печени [28]. При ГЦК этот эффект наблюдается не ранее первой минуты от начала КУУЗИ [29]. По данным авторов, примерно в 25% ГЦК может наблюдаться вымывание препарата после третьей минуты [27, 30]. Низкодифференцированная карцинома имеет более ранние характеристики вымывания, существуют данные о вымывании до 60-й секунды исследования [26, 27, 30]. При таких значениях следует рассмотреть возможность альтернативных диагнозов [30].

Заключение. Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что на сегодня КУУЗИ является единственным методом лучевой диагностики, который дает возможность изучения паренхиматозной микроциркуляции в режиме реального времени. Преимущества метода существенно расширяют возможности ультразвуковой диагностики. С целью широкого внедрения КУУЗИ в повседневную клиническую практику и продолжения изучения его возможностей в дифференциальной диагностике новообразований печени изучение характеристик контрастирования ГЦК у пациентов с циррозом печени и без представляется актуальной задачей.

Список литературы

1. Bruix J., Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005. vol. 42. no. 5. P. 1208-1236. DOI: 10.1002/hep.20933. PMID: 16250051.
2. Burak K.W., Sherman M. Hepatocellular carcinoma: consensus, controversies and future directions: a report from the Canadian Association for the Study of the Liver Hepatocellular Carcinoma Meeting. *Can J. Gastroenterol Hepatol*. 2015. vol. 29. no. 4. P. 178-184. DOI: 10.1155/2015/824263.
3. Bolondi L., Cillo U., Colombo M., Craxì A., Farinati F., Giannini E.G., Golfieri R., Levrero M., Pinna A.D., Piscaglia F., Raimondo G., Trevisani F., Bruno R., Caraceni P., Ciancio A., Coco B., Fraquelli M., Rendina M., Squadrito G., Toniutto P. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2013. vol. 45. no. 9. P. 712-723. DOI: 10.1016/j.dld.2013.01.012.
4. Kudo M., Izumi N., Kokudo N., Matsui O., Sakamoto M., Nakashima O., Kojiro M., Makuuchi M.; HCC Expert Panel of Japan Society of Hepatology. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines Proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 Updated Version. *Dig. Dis*. 2011. vol. 29. no. 3. P. 339-364. DOI: 10.1159/000327577.
5. Dietrich C.F., Tana C., Caraianni C., Dong Y. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) imaging of solid benign focal liver lesions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018. vol. 12. no. 5. P. 479-489. DOI: 10.1080/17474124.2018.1464389.
6. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsøe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol*. 2013. vol. 39. no. 2. P. 187-210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002.
7. Cantisani V., David E., Meloni F.M., Dietrich C.F., Badea R., Messineo D., D'Ambrosio F., Piscaglia F. Recall strategies for patients found to have a nodule in cirrhosis: is there still a role for CEUS? *Med. Ultrason*. 2015. vol. 17. no. 4. P. 515-520. DOI: 10.11152/mu.2013.2066.174.rsp.
8. Wang W., Liu J.Y., Yang Z., Wang Y.F., Shen S.L., Yi F.L., Huang Y., Xu E.J., Xie X.Y., Lu M.D., Wang Z., Chen L.D. Hepatocellular adenoma: comparison between real-time contrast-

enhanced ultrasound and dynamic computed tomography. Springerplus. 2016. vol. 5. no.1. P. 951. DOI: 10.1186/s40064-016-2406-z.

9. Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов. От простого к сложному. Под общей редакцией А.Н. Сенча. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 296 с.

10. Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Аскерова Н.Н. История развития контрастного усиления при ультразвуковом исследовании // Медицинская визуализация. 2015. № 2. С. 110-119.

11. Dietrich C.F., Averkiou M., Nielsen M.B., Barr R.G., Burns P.N., Calliada F., Cantisani V., Choi B., Chammas M.C., Clevert D.A., Claudon M., Correas J.M., Cui X.W., Cosgrove D., D'Onofrio M., Dong Y., Eisenbrey J., Fontanilla T., Gilja O.H., Ignee A., Jenssen C., Kono Y., Kudo M., Lassau N., Lyschchik A., Franca Meloni M., Moriyasu F., Nolsøe C., Piscaglia F., Radzina M., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Schreiber-Dietrich D., Sirlin C.B., Stanczak M., Weskott H.P., Wilson S.R., Willmann J.K., Kim T.K., Jang H.J., Vezeridis A., Westerway S. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open*. 2018. vol. 4. no. 1. P. E2-E15. DOI: 10.1055/s-0043-123931.

12. Dietrich C.F., Nolsøe C.P., Barr R.G., Berzigotti A., Burns P.N., Cantisani V., Chammas M.C., Chaubal N., Choi B.I., Clevert D.A., Cui X., Dong Y., D'Onofrio M., Fowlkes J.B., Gilja O.H., Huang P., Ignee A., Jenssen C., Kono Y., Kudo M., Lassau N., Lee W.J., Lee J.Y., Liang P., Lim A., Lyschchik A., Meloni M.F., Correas J.M., Minami Y., Moriyasu F., Nicolau C., Piscaglia F., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Torzilli G., Xie X., Zheng R. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol*. 2020. vol. 46. no. 10. P. 2579-2604. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030.

13. Weskott Hans-Peter. Контрастная сонография, 1-е издание. Бремен: UNI-MED, 2014. 284 с.

14. Vidili G., De Sio I., D'Onofrio M., Mirk P., Bertolotto M., Schiavone C.; SIUMB experts committee. SIUMB guidelines and recommendations for the correct use of ultrasound in the management of patients with focal liver disease. *J. Ultrasound*. 2019. vol. 22. no. 1. P. 41-51. DOI: 10.1007/s40477-018-0343-0.

15. Dietrich C.F., Mertens J.C., Braden B., Schuessler G., Ott M., Ignee A. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology*. 2007. vol. 45. no. 5. P. 1139-1145. DOI: 10.1002/hep.21615.

16. Wermke W. Sonographische Differenzialdiagnose-Leberkrankheiten: Lehrbuch und systematischer Atlas; Grauwertbild, Farb-/Power-Doppler, gepulster Doppler, Echosignalverstärker. Deutscher: Ärzteverlag, 2006. 440 p.

17. Klinger C., Stuckmann G., Dietrich C.F., Berzigotti A., Horger M.S., Debove I., Gilot B.J., Pauluschke-Fröhlich J., Hoffmann T., Sipos B., Fröhlich E. Contrast-enhanced imaging in hepatic epithelioid hemangioendothelioma: retrospective study of 10 patients. *Z Gastroenterol.* 2019. vol. 57. no. 6. P. 753-766. DOI: 10.1055/a-0886-0081.
18. Piscaglia F., Venturi A., Mancini M., Giangregorio F., Vidili G., Magnolfi F., Mirarchi M., Fornari F., Bolondi L. Diagnostic features of real-time contrast-enhanced ultrasound in focal nodular hyperplasia of the liver. *Ultraschall Med.* 2010. vol. 31. no. 3. P. 276-282. DOI: 10.1055/s-0028-1109852.
19. Dietrich C.F., Schuessler G., Trojan J., Fellbaum C., Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J. Radiol.* 2005. vol. 78. no. 932. P. 704-707. DOI: 10.1259/bjr/88181612.
20. Bleuzen A., Tranquart F. Incidental liver lesions: diagnostic value of cadence contrast pulse sequencing (CPS) and SonoVue. *Eur Radiol.* 2004. vol. 14. no. 8. P. 53-62. DOI: 10.1007/s10406-004-0079-0.
21. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В.В. Митькова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Издательский дом Видар, 2019. 756 с.
22. Dietrich C.F., Tannapfel A., Jang H.J., Kim T.K., Burns P.N., Dong Y. Ultrasound Imaging of Hepatocellular Adenoma Using the New Histology Classification. *Ultrasound Med Biol.* 2019. vol. 45. no. 1. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.06.015.
23. D'Onofrio M., Crosara S., De Robertis R., Canestrini S., Mucelli R.P. Contrast-Enhanced Ultrasound of Focal Liver Lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2015. vol. 205. no. 1. P. 56-66. DOI: 10.2214/AJR.14.14203.
24. Прокоп М., Галански М., Спиральная и многослойная компьютерная томография, 2-й том. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 712 с.
25. Bernatik T., Schuler A., Kunze G., Mauch M., Dietrich C.F., Dirks K., Pachmann C., Börner N., Fellermann K., Menzel J., Strobel D. Benefit of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Follow-Up Care of Patients with Colon Cancer: A Prospective Multicenter Study. *Ultraschall Med.* 2015. vol. 36. no. 6. P. 590-593. DOI: 10.1055/s-0041-107833.
26. Fan Z.H., Chen M.H., Dai Y., Wang Y.B., Yan K., Wu W., Yang W., Yin S.S. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology. *AJR Am J. Roentgenol.* 2006. vol. 186. no. 6. P. 1512-1519. DOI: 10.2214/AJR.05.0943.
27. Boozari B., Soudah B., Rifai K., Schneidewind S., Vogel A., Hecker H., Hahn A., Schlue J., Dietrich C.F., Bahr M.J., Kubicka S., Manns M.P., Gebel M. Grading of hypervascular

hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography - a prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011. vol. 43. no. 6. P. 484-490. DOI:10.1016/j.dld.2011.01.001.

28. Xu H.X., Xie X.Y., Lu M.D. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma \leq 2 cm. *J. Clin. Ultras.* 2008. vol. 36. no. 5. P. 257-266. DOI: 10.1002/jcu.20433.

29. Wang J.Y., Feng S.Y., Xu J.W., Li J., Chu L., Cui X.W., Dietrich C.F. Usefulness of the Contrast-Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System in Diagnosing Focal Liver Lesions by Inexperienced Radiologists. *J Ultrasound Med.* 2020. vol. 39. no. 8. P. 1537-1546. DOI: 10.1002/jum.15242.

30. Chen L.D., Xu H.X., Xie X.Y., Xie X.H., Xu Z.F., Liu G.J., Wang Z., Lin M.X., Lu M.D. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: differential diagnosis with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol.* 2010. vol. 20. No. 3. P. 743-753. DOI: 10.1007/s00330-009-1599-8.