

Халиф И.Л., Шапина М.В., Орлова Л.П., Евграфов П.Г.

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

## ULCERATIVE COLITIS TREATMENT EFFICIENCY ASSESSED BY ULTRASONOGRAPHY WITH CONTRAST ENHANCEMENT

Khalif I.L., Shapina M.V., Orlova L.P., Evgrafov P.G.

FSBI «A.N. Ryzhykh State scientific center of coloproctology» of Ministry of health of Russian Federation (Moscow, Russia)

**Для цитирования:** Халиф И.Л., Шапина М.В., Орлова Л.П., Евграфов П.Г. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в оценке эффективности консервативной терапии больных язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 32–37.

**For citation:** Khalif I.L., Shapina M.V., Orlova L.P., Evgrafov P.G. Ulcerative colitis treatment efficiency assessed by ultrasonography with contrast enhancement. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 32–37.

**Халиф Игорь Львович**  
Khalif Igor L.

**Халиф И.Л.** — ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, руководитель Отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, профессор, д.м.н.

**Шапина М.В.** — ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, старший научный сотрудник Отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, к.м.н.

**Орлова Л.П.** — ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, руководитель Отдела ультразвуковой диагностики, профессор, д.м.н.

**Евграфов П.Г.** — ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, клинический ординатор Отдела ультразвуковой диагностики

**Khalif I.L.** — FSBI «A.N. Ryzhykh State scientific center of coloproctology» of Ministry of health of Russian Federation, chief of the Inflammatory and functional bowel diseases unit, professor, MD

**Shapina M.V.** — FSBI «A.N. Ryzhykh State scientific center of coloproctology» of Ministry of health of Russian Federation, senior research associate of the Inflammatory and functional bowel diseases unit, PhD

**Orlova L.P.** — FSBI «A.N. Ryzhykh State scientific center of coloproctology» of Ministry of health of Russian Federation, chief of the Ultrasonography unit, professor, MD

**Evgrafov P.G.** — FSBI «A.N. Ryzhykh State scientific center of coloproctology» of Ministry of health of Russian Federation, Ultrasonography unit, Post-graduate

### Резюме

**Цель исследования:** определение и подбор параметров УЗИ с контрастным усилением для оценки эффективности проводимой терапии у больных ЯК.

**Материалы и методы:** В исследование включено 20 пациентов с левосторонним или тотальным активным ЯК. Всем пациентам до лечения выполнена колоноскопия и УЗИ стандартное и с контрастным усилением. Все пациенты получали лечение системными препаратами 5-аминосалициловой кислоты в гранулах в дозе 4 г в день в течение 3 месяцев. После лечения пациентам повторно выполнялось эндоскопическое и ультразвуковое исследование. По полученной при УЗИ с контрастным усилением кривой автоматически рассчитывались параметры контрастирования: максимальная интенсивность (Imax), площадь под кривой контрастирования (AUC), время нарастания (RT), время до пика (TTP) и среднее время транзита (mTT), время до полувыведения (HTWo).

**Результаты:** По данным обследования пациентов до и через три месяца лечения установлено, что наиболее информативным УЗ-параметром для оценки активности воспаления является площадь под кривой (AUC). Для данного параметра получена положительная корреляция с эндоскопической активностью ЯК.

**Заключение:** УЗИ с контрастным усилением может быть хорошим альтернативным неинвазивным методом оценки эффективности консервативной терапии у пациентов с ЯК, однако необходимо продолжить исследование на большей выборке для выявления связи между другими параметрами и валидировать данную методику.

**Ключевые слова:** Ультразвуковое исследование, язвенный колит, контрастное усиление, эффективность терапии

## Summary

**Aim of investigation:** determination and selection of parameters of ultrasonography with contrast enhancement for evaluation of the effectiveness of the therapy in patients with ulcerative colitis (UC).

**Materials and methods:** The study included 20 patients with active left-side UC or pancolitis. Before the treatment all patients underwent colonoscopy and ultrasonography in standard regimen and with contrast enhancement. All patients received systemic 5-aminosalicylic acid in granules at a dose of 4 g per day for 3 months. After treatment, patients were repeatedly underwent endoscopy and ultrasound. Based on the ultrasound obtained with a contrast enhancement curve, the contrast parameters were automatically calculated: the maximum intensity (Imax), the area under the contrast curve (AUC), rise time (RT), peak time (TTP) and mean transit time (mTT), time to half-wash (HTWo).

**Results:** According to the results of the examination of patients before and after three months of treatment, it was established that the most informative US-parameter for assessing the activity of inflammation is the AUC. For this parameter, a positive correlation with the endoscopic activity of the UC was obtained.

**Conclusion:** Ultrasonography with contrast enhancement may be a good alternative non-invasive method for assessing the efficacy of conservative therapy in patients with UC, but it is necessary to continue the study on a larger sample to identify the relationship between the other parameters and validate this technique.

**Key words:** Ultrasonography examination, ulcerative colitis, contrast enhancement, therapy effectiveness

## Введение

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), характеризующееся чередующимися эпизодами воспаления и ремиссии [1]. Проведение любых видов консервативной терапии, в том числе биологическими препаратами, такими как антитела к фактору некроза опухоли – α (ФНО), требуют тщательного наблюдения за пациентами по клиническим, лабораторным, эндоскопическим критериям и методами визуализации [2]. Считается, что заживление слизистой оболочки при таких методах лечения приводит к снижению показателей госпитализации и хирургии [3, 4]. Клиническая оценка показала плохую корреляцию с заживлением слизистой оболочки [5], в то время как эндоскопическое обследование является инвазивным и некомфортным, что ограничивает его частое проведение. Поэтому требуются менее инвазивные, объективные и воспроизводимые альтернативные методы для измерения воспалительной активности. Ультразвуковое исследование (УЗИ) кишечника с помощью датчиков с высоким разрешением на сегодняшний день рассматривается как альтернативный метод визуализации для диагностики и наблюдения за пациентами с ВЗК, будучи столь же точным, как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) для выявления воспаления в мышечном слое и прогрессирования болезни [6, 7]. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (УЗИ

с контрастированием) представляет собой новый метод, заключающийся во внутривенном введении контрастного вещества с последующим анализом в реальном времени, показывающим микроциркуляцию в стенке кишки и сосуды околокишечных тканей. Методы количественной оценки изображений могут оценивать перфузию и обеспечивать объективное количественное измерение контрастирования [8–11]. Существует несколько исследований, посвященных оценке активности болезни Крона (БК) с помощью УЗИ с контрастированием [8, 9, 12–22], где в основном сравнивались результаты с клиническими или патоморфологическими данными (по биопсийным образцам или удаленным материалам). Значительно меньше публикаций, посвященных оценке активности ЯК [23, 24]. В большинстве случаев была обнаружена хорошая корреляция между результатами УЗИ с контрастированием и активностью воспалительного процесса. В связи с этим мы поставили цель выявить параметры количественной оценки, измеренные по кривой интенсивность – время (ТИС), и установить соответствие между этими параметрами и эндоскопической активностью воспалительного процесса, в том числе при динамическом наблюдении за пациентами с ЯК, получающими базисную терапию. Тем самым мы попытались найти простые и безопасные альтернативные способы оценки ответа на лечение, не требующие частых эндоскопических исследований.

## Материалы и методы

С 2016 по 2017 гг в исследование было включено 20 пациентов с подтвержденным диагнозом ЯК, левосторонним или тотальным поражением, легкой атактой, возникшей на фоне отсутствия базисной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты или на фоне терапии в субтерапевтических дозах

(менее 2г в день). Исследование было одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» МЗ РФ. Все пациенты после подписания добровольного информированного согласия проходили обследование в ФГБУ

«Государственный научный центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» МЗ РФ.

Всем пациентам выполнялось эндоскопическое исследование (тотальная колоноскопия) с биопсией слизистой оболочки толстой кишки, УЗИ без контрастирования и с внутривенным контрастированием препаратом лиофилизата гексафторида серы (SonoVue).

Все пациенты с момента начала исследования получали системную терапию препаратом 5-АСК в гранулах (Пентаса) в дозе 4г в день в комбинации с местной терапией месалазином в виде клизм.

Для определения эндоскопической выраженности воспаления использовался показатель Schroeder: 0 = нормальная слизистая, 1 = гиперемия, сглаженный сосудистый рисунок, минимальная контактная кровоточивость, 2 = выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная кровоточивость, эрозии, 3 = изъязвления, спонтанная кровоточивость [25].

УЗИ проводились утром после ночного голодания с использованием диагностического ультразвукового прибора Philips iU22 конвексным и линейным датчиками частотой 3.5 и 7.5 МГц соответственно. Протокол сканирования состоял из первоначального систематического чрескожного обследования брюшной полости в проекции отделов ободочной кишки. Для дальнейшего анализа выбирался наиболее подходящий сегмент ободочной кишки, демонстрирующий такие изменения, как утолщение стенки, нарушение ее структуры и наличие патологической васкуляризации по данным энергетической доплерографии. В случае наличия нескольких сегментов с одинаковой выраженностью изменений выбирался наиболее доступный для исследования участок. Толщина стенки измерялась в продольной плоскости от внутренней гиперэхогенной линии, соответствующей границе между слизистой оболочкой и просветом кишки, до внешней гиперэхогенной линии, соответствующей границе серозной оболочки.

## Результаты

Из 20 пациентов, включенных в исследование, 2 больных были исключены в связи с развившимися нежелательными реакциями на лекарственный препарат (диспепсия, сыпь на коже); 1 – не явился на повторное исследование; у 1 больного при повторном исследовании по техническим причинам не была получена запись; у 1 – при повторном исследовании контрастирование не наступило; у 2 – повторная запись была непригодна для объективного анализа по причине смещения кишки из плоскости сканирования. При динамическом наблюдении за пациентами с ЯК, получавшими терапию пентасой, в итоговый анализ включено 13 пациентов.

Средний возраст пациентов составил 40,3 лет, из них мужчин – 5 человек, женщин – 8 человек. Средняя длительность течения заболевания – 5,9 лет. Клиническая оценка была рассчитана по критериям Truelove-Witts. Все пациенты клинически оценены как пациенты с легкой атакой заболевания.

УЗИ с контрастированием проводилось на выбранном наиболее измененном сегменте ободочной кишки, в продольных срезах. Пациентам вводили 2,4 мл контрастирующего раствора SonoVue® (Bracco) внутривенно болюсно через канюлю в кубитальную вену, затем промывали ее 10 мл физиологического раствора. Время замерялось от момента инъекции препарата; контрастирование (усиление сигнала) наблюдалось в реальном времени. Полученная видеопетля сохранялась на жестком диске прибора в формате DICOM. По окончании исследования оригинальная видеопетля без конвертации отправлялась на рабочую станцию (ПК) с установленным программным обеспечением для количественного анализа контрастирования (QLab Software, Philips). При работе в программе на видеопетле выбиралась область интереса, включающая все слои кишечной стенки, а при возможности (отсутствие гиперэхогенного содержимого в кишке) – все слои обеих стенок. Для исключения случайных колебаний интенсивности отраженного сигнала и упрощения количественного анализа полученная кривая контрастирования (TIC – кривая интенсивность-время) строилась по модели LDRW (Local Density Random Walk). По такой кривой автоматически рассчитывались параметры контрастирования: максимальная интенсивность (Imax), площадь под кривой контрастирования (AUC), время нарастания (RT), время до пика (TTP) и среднее время транзита (mTT), время до полувыведения (HTWo).

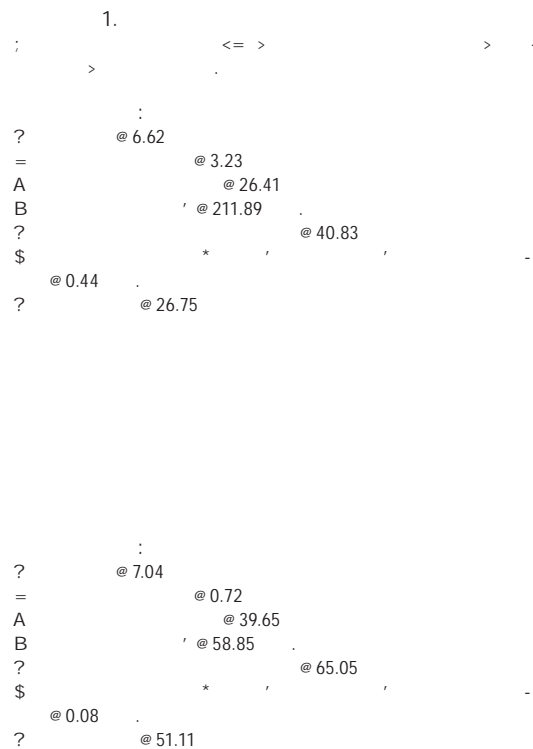
Для оценки ответа на лечение пациентам было предложено повторить все тесты (включая эндоскопию и УЗИ с контрастированием) через 3 месяца.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS-20.0 Мы использовали непараметрические критерии и представили их в виде медиан и квартилей. Для оценки наличия корреляционной связи между эндоскопической активностью и количественными показателями кривой интенсивность-время был использован коэффициент корреляции Спирмена.

Характеристика выборки для выявления параметров количественной оценки, измеренной по кривой интенсивность – время и установления соответствия между этими параметрами и эндоскопической активностью воспалительного процесса в ободочной кишке представлена в таблице 1.

Для выявления показателей активности воспалительного процесса, характерных для легкой атаки ЯК, сопоставили результаты эндоскопического исследования с количественными параметрами кривой интенсивность-время. Результаты описательной статистики для пациентов с легкой атакой ЯК представлены в таблице 2.

Изменение количественных параметров контрастирования кишки в процессе лечения достоверно не коррелировало с изменением эндоскопической активности воспалительного процесса ( $p > 0.05$ ) Однако из таблицы следует, что имеется тенденция увеличения показателя площади под кривой (AUC)



		1/18 (5,6%)
		12/18 (66,7%)
		5/18 (27,7%)
!	"	7/18 (38,9%)
		11/18 (61,1%)
		10/18 (55,6%)
#		8/18 (44,4%)

	AUC( * )	Imax( )
	60.09	1.01
	41.49	0.72
	330.27	5.83
25	58.85	0.91
75	169.58	2.13
	123.10	1.39
	18.42	0.29
	297.81	6.95
25	82.54	1.03
75	153.23	3.18
	211.89	3.23
	32.86	0.56
	425.00	7.92
25	149.28	2.53
75	317.13	4.40

1.

2.

\$

&

\*

+

:

\$

и максимальной силы контрастирования (Imax) при увеличении степени активности воспалительного процесса.

Из 13 пациентов клинической ремиссии достигли 9 пациентов (70%). Из них 5 пациентов с тотальным и 4 пациента с левосторонним поражением толстой кишки. Исходно у всех пациентов была легкая атака. Эндоскопическая активность до лечения определялась как умеренная у 3 пациентов, у остальных 6 пациентов – минимальная. На момент начала исследования 1 пациент был с острым течением ЯК, 5 – с хроническим рецидивирующим течением, 3 – с хроническим непрерывным течением.

У 2 пациентов (15%) клинико-эндоскопическая активность заболевания в течение 3 месяцев не изменилась. 1 пациент с тотальным поражением, минимальной эндоскопической активностью воспаления и легкой атакой, 1 пациент с левосторонним поражением, умеренной эндоскопической активностью воспаления и легкой атакой. Оба пациента с хроническим рецидивирующим течением ЯК.

## Обсуждение

По предварительным данным ультразвуковое исследование ободочной кишки с в/в контрастным усилением можно применять для контроля активности воспалительного процесса при ЯК во время лечения, дополняя данные УЗИ ободочной кишки в В-режиме. Метод может быть полезен в оценке активности воспалительного процесса в кишке при распространенном поражении толстой кишки при

У 2 пациентов (15%) заболевание прогрессировало до среднетяжелой формы. Исходно у обоих пациентов было тотальное поражение, легкая атака, эндоскопически умеренная активность воспаления.

Также до начала проведения лечения больных пентасой и через 3 месяца после него проанализированы все возможные корреляции между клинической, эндоскопической активностью воспалительного процесса, доплерографией в энергетическом режиме, толщиной стенки, Imax, AUC, МТТ (среднее время транзита), Wash-in Slope (крутизна наклона восходящей части кривой контрастирования) с использованием коэффициент корреляции Спирмена (к.к.) Выявлены следующие корреляции:

1. Чем выше клиническая активность воспалительного процесса, тем выше эндоскопическая (к.к.=0.665; p=0,01)
2. Чем выше клиническая активность, тем сильнее васкуляризация стенки при доплерографии (к.к.=0.6; p=0.005)
3. Чем выше эндоскопическая активность, тем выше AUC (к.к.=0.473, p=0.035).

необходимости частого контроля за заболеванием, когда выполнение инвазивного эндоскопического исследования затруднено.

Необходимо продолжить исследование на большей выборке для выявления связи между количественными параметрами кривой интенсивность-время и эндоскопической активностью процесса в каждом отдельном пораженном сегменте кишки.

## Литература | Reference

1. Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. Литерра.– 2012.– с. 460–522.  
*Shelygin Yu.A., Blagodarnyy L.A. Spravochnik po kolo-proktologii. [Reference book on coloproctology]. Moscow, Literra Publ., 2012. 460–522 p.*
2. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и соавт. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология.– 2017.– № 1(59).– С. 6–30  
*Ivashkin VT, Shelygin Yu.A., Khalif IL et al. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian Association of coloproctology on diagnostics and treatment of Ulcerative colitis. Koloproktologia 2017;1(59): 6–30*
3. Schnitzler F., Fidder H., Ferrante M. et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease // *Inflamm Bowel Dis.*– 2009.– № 15.– P.1295–1301.
4. Baert F., Moortgat L., Van Assche G. et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease // *Gastroenterology.*– 2010.– № 138.– P.463–468.
5. Cellier C., Sahmoud T., Froguel E. et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives // *Gut.*– 1994.– № 35.– P.231–235.
6. Panes J., Bouzas R., Chaparro M. et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease // *Aliment Pharmacol Ther.*– 2011.– № 34.– P.125–145.
7. Horsthuis K., Bipat S., Bennink R. J., Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies // *Radiology.*– 2008.– № 247.– P.64–79.
8. Quaiia E., Migaleddu V., Baratella E. et al. The diagnostic value of small bowel wall vascularity after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection in patients with Crohn's disease. Correlation with the therapeutic effectiveness of specific anti-inflammatory treatment // *Eur J Radiol.*– 2009.– № 69.– P.438–444.
9. Girlich C., Jung E. M., Iesalnieks I. et al. Quantitative assessment of bowel wall vascularisation in Crohn's disease with contrast-enhanced ultrasound and perfusion analysis // *Clin Hemorheol Microcirc.*– 2009.– № 43.– P.141–148.
10. Socaciu M., Badea R., Hagiuc C. et al. Ultrasound Assessment Techniques and Quantification of Bowel Inflammation in Several Intestinal Diseases: Initial Experience // *Automat Comput Appl Math.*– 2009.– № 18.– P.212–217.

11. *Badea R., Socaciu M., Ciobanu L. et al.* Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) for the evaluation of the inflammation of the digestive tract wall // *J Gastrointest Liver Dis.* – 2010. – № 19. – P.439–444.
12. *Ripolles T., Rausell N., Paredes J. M. et al.* Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for characterization of intestinal inflammation in Crohn's disease: a comparison with surgical histopathology analysis // *J Crohns Colitis.* – 2013. – № 7. – P.120–128.
13. *Wong D. D., Forbes G. M., Zelesco M. et al.* Crohn's disease activity: quantitative contrast-enhanced ultrasound assessment // *Abdom Imaging.* – 2012. – № 37. – P.369–376.
14. *Malago R., D'Onofrio M., Mantovani W. et al.* Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) vs. MRI of the small bowel in the evaluation of Crohn's disease activity // *Radiol Med.* – 2012. – № 117. – P.268–281.
15. *Goertz R. S., Heide R., Bernatik T. et al.* Mesenteric transit time using contrast-enhanced ultrasound (CEUS) does not correlate with disease activity in Crohn's disease // *Ultraschall Med.* – 2012. – № 33. – P.164–169.
16. *Girlich C., Schacherer D., Jung E. M. et al.* Comparison between a clinical activity index (Harvey-Bradshaw-Index), laboratory inflammation markers and quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound in Crohn's disease // *Eur J Radiol.* – 2012. – № 81. – P.1105–1109.
17. *Girlich C., Jung E. M., Huber E. et al.* Comparison between preoperative quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound and operative macroscopic findings and results of histopathological scoring in Crohn's disease // *Ultraschall Med.* – 2011. – № 32. – P.154–159.
18. *Ripolles T., Martinez M. J., Paredes J. M. et al.* Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy // *Radiology* 2009. – № 253. – P.241–248.
19. *Migaleddu V., Scanu A. M., Quaia E. et al.* Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease // *Gastroenterology.* – 2009. – № 137. – P.43–52.
20. *Kumar P., Domjan J., Bhandari P. et al.* Is there an association between intestinal perfusion and Crohn's disease activity? A feasibility study using contrast-enhanced ultrasound // *Br J Radiol.* – 2009. – № 82. – P.112–117.
21. *Serra C., Menozzi G., Labate A. M. et al.* Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent // *Eur J Radiol.* – 2007. – № 62. – P.114–121.
22. *De Franco A., Di Veronica A., Armuzzi A. et al.* Ileal Crohn disease: mural microvascularity quantified with contrast-enhanced US correlates with disease activity // *Radiology.* – 2012. – № 262. – P.680–688.
23. *Girlich C., Schacherer D., Jung E. M. et al.* Comparison between quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound and results of histopathological scoring in ulcerative colitis // *Int J Colorectal Dis.* – 2012. – № 27. – P.193–198.
24. *Yamaguchi T., Yoshida S., Tanaka S. et al.* Predicting the clinical response to cytapheresis in steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis using contrast-enhanced ultrasonography // *Scand J Gastroenterol.* – 2009. – № 44. – P.831–837.