



Контрастусиленное ультразвуковое исследование стабильно функционирующего почечного трансплантата. Пилотное исследование

© Ларионова С.Н.^{1*}, Белавина Н.И.², Ветшева Н.Н.³, Балтер Р.Б.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89, Российская Федерация

² ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; 123182 Москва, ул. Пехотная, д.3, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Российская Федерация

Отсутствие стандартизированных протоколов и референсных значений количественных параметров контрастусиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) стабильно функционирующих почечных трансплантатов ограничивает клиническое применение метода.

Цель исследования: изучить количественные показатели КУУЗИ у реципиентов со стабильной функцией и отсутствием значимой патологии согласно протокольной нефробиопсии и сравнить межоператорскую воспроизводимость показателей.

Материал и методы. Проведено интервенционное проспективное исследование (01.10.2024 – 01.03.2025), в которое включили 23 пациента. Проводили КУУЗИ (Resona 7 (Mindray, КНР), конвексный датчик (1,2–6 МГц), контрастный препарат Соновью (Бракко, Италия)). Изучали параметры ТИС-кривой (кривая время–интенсивность) в: ROI₁ (область интереса) – кортикальный слой, ROI₂ – кора между пирамидками, ROI₃ – пирамидка, ROI₄ – объединение ROI₁, ROI₂ и ROI₃. Анализировали: наклон кривой поступления (AS); время от введения контрастного препарата до появления в ROI (AT), площадь под ТИС-кривой (AUC); наклон кривой вымывания (DS); среднюю интенсивность ТИС-кривой (mTIC); пиковую интенсивность (PI); время от поступления препарата в ROI до PI (RT); время от введения контрастного препарата до PI (TTP); площадь под ТИС-кривой от поступления препарата до PI (WiAUC); индекс перфузии (WiAUC/RT); площадь под ТИС-кривой периода вымывания (WoAUC). Анализ проводили с Contrast QA (Mindray). Для оценки межоператорской воспроизводимости рассчитывали коэффициенты внутриклассовой корреляции (ICC). Оценивали среднюю разность измерений и пределы согласованности (анализ Бланда–Альтмана).

Результаты. Получены усредненные между операторами параметры ТИС-кривой в указанных ROI. Выявлена отличная и хорошая межоператорская воспроизводимость большинства параметров ТИС-кривой в ROI₁, умеренная воспроизводимость AS и DS (ICC 0,840 (0,662; 0,928) и 0,859 (0,697; 0,938)). В ROI₂ воспроизводимость варьировала от отличной до хорошей, умеренная воспроизводимость WiAUC (0,848 (0,678; 0,933)), RT (0,877 (0,733; 0,946)), WiAUC/RT (0,835 (0,628; 0,929)), AS (0,836 (0,653; 0,927)), DS (0,777 (0,537; 0,899)). В ROI₃ сильная межоператорская вариабельность WiAUC/RT (0,706 (0,418; 0,864)), AS 0,657 ((0,351; 0,838)) и DS 0,752 ((0,497; 0,887)). Результаты анализа в ROI₄ были сопоставимы с ROI₁.

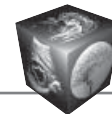
Выводы. Настоящее исследование является необходимым этапом стандартизации КУУЗИ почечного трансплантата. Впервые рассчитаны количественные характеристики КУУЗИ стабильно функционирующего аллографта без значимой патологии по данным протокольной нефробиопсии. Низкая межоператорская вариабельность определяет перспективу клинического применения отношений абсолютных параметров ТИС-кривой в норме и при дисфункции трансплантата при использовании ультразвукового оборудования различных производителей.

Ключевые слова: контрастусиленное ультразвуковое исследование; почечный трансплантат; анализ ТИС-кривой; межоператорская воспроизводимость; протокольная нефробиопсия

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Ларионова С.Н., Белавина Н.И., Ветшева Н.Н., Балтер Р.Б. Контрастусиленное ультразвуковое исследование стабильно функционирующего почечного трансплантата. Пилотное исследование. *Медицинская визуализация*. 2026; 30 (2): 76–88. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1588>

Поступила в редакцию: 17.07.2025. **Принята к печати:** 07.08.2025. **Опубликована online:** 12.12.2026.



Contrast-enhanced ultrasound examination of a stable functioning renal transplant. Pilot study

© Svetlana N. Larionova^{1*}, Natalya I. Belavina², Natalya N. Vetsheva³, Regina B. Balter¹

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya str., Samara 443099, Russian Federation

² Moscow Clinical Science and Research Center 52 of Moscow Healthcare Department; 3, Pekhotnaya str., Moscow 123182, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1-1, Barrikadnaya str., Moscow 125993, Russian Federation

Objective. The lack of standardized protocols and reference values for quantitative parameters in contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of stable functioning renal transplants limits its clinical application. This study aimed to analyze CEUS quantitative parameters in recipients with stable graft function and no significant pathology on protocol biopsy, as well as to assess inter-operator reproducibility.

Materials and Methods. An interventional prospective study was conducted (October 1, 2024 – March 1, 2025). 23 patients were enrolled. CEUS was performed by Resona 7 system (Mindray, China) with a convex probe (1.2–6 MHz) and SonoVue contrast agent (Bracco, Italy). Time-intensity curve (TIC) parameters were analyzed in: ROI₁ (region of interest): cortex, ROI₂: cortex between pyramids (renal columns), ROI₃: pyramids, ROI₄: combined ROI₁+ROI₂+ROI₃. Parameters assessed: Ascending Slope (AS), Arrival Time (AT), Area Under the TIC Curve (AUC), Descending Slope (DS), mean TIC intensity (mTIC), Peak Intensity (PI), Rise Time (RT), Time-to-Peak (TTP), Wash-in Area Under the Curve (WiAUC), Perfusion Index (WiAUC/RT), Wash-out AUC (WoAUC). Analysis was performed using Contrast QA software (Mindray). Inter-operator reproducibility was evaluated via intraclass correlation coefficients (ICC) and Bland-Altman analysis (mean difference, limits of agreement).

Results. Mean TIC parameters (averaged between operators) were obtained for all ROIs. ROI₁: excellent/good reproducibility for most parameters; moderate reproducibility for AS and DS (ICC 0.840 [0.662; 0.928] and 0.859 [0.697; 0.938]). ROI₂: Excellent to good reproducibility; moderate for WiAUC (0.848 [0.678; 0.933]), RT (0.877 [0.733; 0.946]), WiAUC/RT (0.835 [0.628; 0.929]), AS (0.836 [0.653; 0.927]), and DS (0.777 [0.537; 0.899]). ROI₃: Higher variability for WiAUC/RT (0.706 [0.418; 0.864]), AS (0.657 [0.351; 0.838]), and DS (0.752 [0.497; 0.887]). ROI₄: Results comparable to ROI₁.

Conclusion. This study is a crucial step toward standardizing CEUS for renal transplants. It establishes the first quantitative CEUS benchmarks for stable allografts without significant pathology on protocol biopsy. The low inter-operator variability supports the clinical feasibility of using absolute TIC parameters (comparison of normal vs dysfunctional grafts) across different ultrasound systems.

Keywords: Contrast-Enhanced Ultrasound; renal transplant; TIC-analysis; inter-operator reproducibility; protocol nephrobiopsy

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Larionova S.N., Belavina N.I., Vetsheva N.N., Balter R.B. Contrast-enhanced ultrasound examination of a stable functioning renal transplant. Pilot study. *Medical Visualization*. 2026; 30 (2): 76–88. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1588>

Received: 17.07.2025.

Accepted for publication: 07.08.2025.

Published online: 12.12.2026.

Список сокращений

АТП – аллотрансплантация почки
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИМТ – индекс массы тела
КП – контрастный препарат
КУУЗИ – контрастусиленное ультразвуковое исследование/ультразвуковое исследование с контрастным усилением
ПТ – почечный трансплантат
ТПН – терминальная почечная недостаточность
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦДК – цветное доплеровское картирование
AS (Ascending Time) – наклон кривой поступления

AT (Arrival Time) – время от момента введения КП до его появления в зоне интереса
AUC (Area Under Curve) – площадь под TIC-кривой
DS (Descending Slope) – наклон кривой вымывания
ICC (interclass correlation) – коэффициент внутри-классовой корреляции
mTIC (mean intensity of the Time Intensity Curve) – средняя интенсивность TIC-кривой
PI (Peak Intensity) – пиковая интенсивность
ROI (Region Of Interest) – зона интереса
RT (Wash-in-Time (WiT)) – время от поступления контраста в зону интереса до достижения пиковой интенсивности, RT = TTP – AT



TIC-кривая (Time Intensity Curve) – кривая зависимости интенсивности от времени

TTP (Time to Peak) – время от момента введения КП до момента, когда интенсивность контрастирования достигает максимального значения

WiAUC (Wash-in AUC) – площадь под TIC-кривой от момента поступления КП до достижения пиковой интенсивности контрастирования

WiAUC/RT (Perfusion Index) – индекс перфузии

WoAUC (Wash-out AUC) – площадь под TIC-кривой периода вымывания КП

Актуальность

Аллотрансплантация почки (АТП) является оптимальным методом заместительной почечной терапии (ЗПТ) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [1]. Своевременное выявление причин нарушения стабильного функционирования почечного трансплантата (ПТ) во многом определяет долгосрочную перспективу выживаемости аллографта. В настоящий момент критериальным стандартом диагностики причин дисфункции ПТ признана нефробиопсия, от результатов патоморфологического исследования зависит лечебная стратегия. Биопсия ПТ достаточно безопасна, но, будучи инвазивной процедурой, может привести к ряду серьезных осложнений, таких как кровотечение, формирование артериовенозных фистул и псевдоаневризм, не может выступать в роли инструмента постоянного мониторинга функциональных изменений трансплантата [2]. Неравномерность распределения патологических процессов в ПТ, невозможность многократных биопсий или немедленного проведения их у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, являются дополнительным аргументом в пользу поиска альтернативных методов диагностики причин дисфункции ПТ. Контрастусиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) обладает высоким профилем безопасности, однако возможности метода до конца не определены, нет общепринятых референсных значений количественных параметров КУУЗИ стабильно функционирующего ПТ, диагностический потенциал метода у пациентов с паренхиматозными поражениями аллографта не ясен. Отсутствие стандартизированных протоколов проведения КУУЗИ ПТ затрудняет сравнительный анализ результатов научных исследований и ограничивает клиническое применение метода.

Цель исследования: изучить качественные характеристики и количественные показатели КУУЗИ ПТ у реципиентов со стабильной функцией аллографта и отсутствием значимой патологии по данным протокольной нефробиопсии и сравнить межоператорскую воспроизводимость и сопоста-

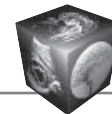
вимость полученных количественных показателей КУУЗИ ПТ.

Материал и методы

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [3]. Исследование проведено на базе клиник Самарского государственного университета (Самара) и ГБУЗ “Московский клинический научно-исследовательский центр Больница № 52” ДЗМ (Москва). Продолжительность исследования с 01.10.2024 по 01.03.2025. Срок наблюдения пациентов определялся периодом их госпитализации.

Критерии включения: 1) стабильная функция ПТ. В качестве критериев стабильности принимали наличие следующих условий: а – уровень сывороточного креатинина (СКр) не более 120 мкмоль/л на момент включения пациента в исследование и отсутствие его повышения на 20 мкмоль/л и более в течение 3 предшествующих месяцев; б – отсутствие значимой протеинурии (показатели суточной протеинурии не более 0,4 г/л) на момент включения пациента и в течение 3 предшествующих месяцев; 2) отсутствие значимой патологии согласно результатам протокольной пункционной биопсии ПТ, проведенной в рамках срока наблюдения (интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия не более 1-й степени (не >20%), гломерулосклероз не >10 %, отсутствие значимого артериосклероза (сужение просвета не >25%), отсутствие признаков тромботической микроангиопатии любой степени давности и тяжести, отсутствие любых признаков активности (гломерулярная гиперклеточность, полулуния, тубулоинтерстициальное воспаление любого характера)); 3) удовлетворительная визуализация в В-режиме при УЗИ ПТ; 4) информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: 1) сахарный диабет как причина развития ТПН, посттрансплантационный сахарный диабет; 2) активный пиелонефрит ПТ; 3) обструкция мочевыводящей системы; 4) наличие периренальных скоплений жидкости с признаками компрессии сосудистого пучка ПТ; 5) верифицированный стеноз почечной артерии трансплантата; 6) острый период инфаркта миокарда или острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности; 7) высокая легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии ≥ 80 мм рт.ст. по данным трансторакальной эхокардиографии); 8) врожденный порок сердца с шунтированием кровотока справа-налево; 9) наличие онкологического заболевания, требующего противоопухолевого лечения в период на-



блюдения; 10) возраст менее 18 лет; 11) беременность или лактация.

Критерии исключения: 1) неудовлетворительное качество полученных результатов КУУЗИ; 2) отказ пациента от участия в исследовании на любом его этапе.

Дизайн исследования

Проведено пилотное многоцентровое интервенционное проспективное исследование. С целью соблюдения критериев соответствия осуществляли: сбор анамнестических данных, анализ медицинской документации, анализ результатов протокольных биопсий, лабораторных исследований (уровня СКр крови и суточной протеинурии (биохимический анализатор Cobas Integra 400 Plus)), проводили комплексное УЗИ ПТ (Resona 7 (Mindray, КНР)). В рамках исследования в качестве независимых переменных изучали следующие параметры/признаки: 1. Демографические и антропометрические: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ); расчет ИМТ проводили по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = m/h^2$, где: m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах; 2. Ассоциированные с наличием хронической болезни почек: причина ТПН, продолжительность и вид ЗПТ до АТП; 3. Ассоциированные с АТП: первичная/повторная АТП, немедленная/отсроченная функция ПТ, время от АТП до включения в исследование. В качестве референсного теста принимали результаты протокольных биопсий ПТ.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам когорты наблюдения проводили КУУЗИ ПТ с анализом качественных характеристик и количественным анализом кривой время/интенсивность (TIC-кривой). КУУЗИ ПТ проводили на ультразвуковом сканере Resona 7 (Mindray, КНР) конвексным датчиком, диапазон частот 1,2–6 МГц. До начала введения контрастного препарата оптимизировали изображение сагиттального среза ПТ в В-режиме. Контрастный препарат (КП) на основе гексафторида серы (Соновью; Врассо, Италия) вводили одним болюсом ($\approx 1,5$ мл) через внутривенную канюлю 20-го калибра, установленную в кубитальную вену, с последующим болюсным введением 5 мл физиологического раствора. В случае функционирования артериовенозной фистулы устанавливали канюлю на контралатеральной стороне. Кинопетлю записывали в течение 300 с от начала инъекции при неподвижном положении датчика и пациента и минимальном давлении датчика на кожу пациента. Количественный анализ выполняли с помощью программного обеспечения Contrast QA ультразвукового сканера

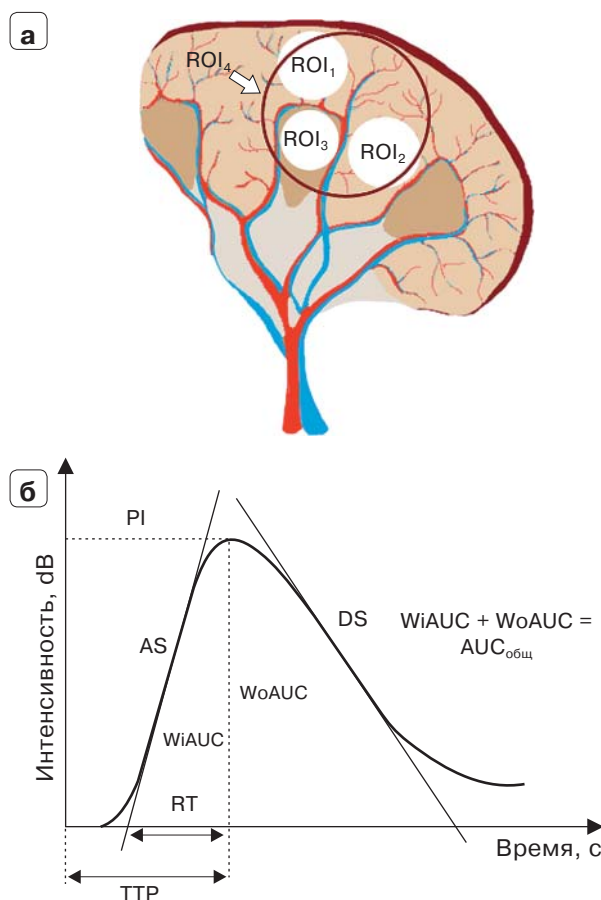


Рис. 1. а – расположение зон интереса (ROI) в паренхиме ПТ согласно дизайну исследования (схема); **б** – TIC-кривая с обозначением анализируемых в исследовании параметров (схема). Пояснения в тексте.

Fig. 1. а – location of ROI (zones of interest) in the renal allograft's parenchyma according to the study design (diagram); **б** – TIC curve with designation of the analyzed parameters (diagram). Explanations in the text.

Resona 7 (Mindray). Зоны интереса (ROI) располагали следующим образом: ROI₁ – в область *cortex* (кортикальный слой почечной паренхимы), ROI₂ – в область *columnae renales* (участки коры между пирамидками), ROI₃ – в область пирамидки, ROI₄ – в паренхиме, объединяя *cortex*, участок коры между пирамидками и пирамидку (рис. 1а). Форму ROI устанавливали в виде окружности, диаметр ROI_{1–3} определялся морфометрическими особенностями паренхимы конкретного ПТ и варьировал от 3,5 до 5 мм, диаметр ROI₄ составил 9–10 мм. ROI_{1–3} располагали в паренхиме, избегая попадания в зону междолевых сосудов (артерий и вен). В каждой зоне интереса получали TIC-кривые в режиме QOF (Quality of Fit, режим, сглаживающий осцилляции кривой) для последующего анализа параметров (рис. 1б).



Анализировали количественные параметры: AS (Ascending Time) – наклон кривой поступления; AT (Arrival Time) – время от момента введения КП до появления в зоне интереса, AUC (Area Under Curve) – площадь под TIC-кривой; DS (Descending Slope) – наклон кривой вымывания; mTIC (mean intensity of the Time Intensity Curve) – средняя интенсивность TIC-кривой; PI (Peak Intensity) – пиковая интенсивность; RT (Wash-in-Time (WiT) или Rise Time) – время от поступления КП в зону интереса до достижения PI, $RT = TTP - AT$; TTP (Time to Peak) – время от момента введения КП до момента, когда интенсивность контрастирования достигает максимального значения; WiAUC (Wash-in AUC) – площадь под TIC-кривой от момента поступления КП до достижения PI контрастирования; WiAUC/RT (Perfusion Index) – индекс перфузии; WoAUC (Wash-out AUC) – площадь под TIC-кривой периода вымывания КП.

Проводили анализ межоператорской воспроизводимости. Выбор зон интереса (ROI) в соответствии с протоколом исследования и последующий количественный анализ TIC-кривой в режиме постпроцессинга осуществляли два опытных врача ультразвуковой диагностики (стаж более 20 лет) в разных медицинских учреждениях. Первый анализ проводили непосредственно после получения данных КУУЗИ ПТ (первый оператор), второй анализ – в течение последующего месяца (второй оператор). Результаты ранее проведенного анализа не сообщались. Оценку межоператорской воспроизводимости осуществлял независимый эксперт в рамках статистической обработки полученных данных.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 21 (IMB, USA). Характер распределения вариационного ряда оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Переменные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представляли в виде средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$), для переменных с распределением, отличным от нормального, вычисляли медиану и интерквартильный размах (Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: [25-й процентиль; 75-й процентиль]). Категориальные переменные отражали в числовых значениях (процентах). Для оценки воспроизводимости двух операторов рассчитывали коэффициенты внутриклассовой корреляции (interclass correlation, ICC) и их 95% доверительные интервалы (CI) для каждого признака, модель двухфакторная случайная, тип

абсолютного согласия. Значения ICC интерпретировали следующим образом: плохая воспроизводимость при $ICC < 0,5$, умеренная воспроизводимость при $0,5 < ICC < 0,75$, хорошая воспроизводимость ($0,75 < ICC < 0,9$), отличная воспроизводимость ($ICC > 0,9$) [4]. Среднюю разность измерений и пределы согласованности оценивали с помощью анализа Бланда–Альтмана. Изменения считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено комитетом по биоэтике Самарского государственного медицинского университета (протокол № 235 от 29.09.2023).

Результаты исследования

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 23 пациента. Возраст пациентов варьировал от 23 до 54 лет, Me 43 [38; 46] года, женщины составляли 73,9%. Показатели азотовыделительной функции: скорость клубочковой фильтрации – 75 [58; 111] мл/мин/1,73 м², СКр – 90 [68; 107] мкмоль/л. Суточная протеинурия 0,15 г/л выявлена у одного пациента из общей когорты наблюдения. Показатели ИМТ варьировали от 16,7 до 37,6 кг/м², Me ИМТ – 23,6 [19,5; 28,2] кг/м², 3 (13%) человека страдали ожирением ($ИМТ \geq 30$ кг/м²), 3 (13%) – дефицитом массы тела ($ИМТ < 18,5$ кг/м²). Распределение нозологий, ставших причиной развития ТПН у пациентов когорты наблюдения, представлено на рис. 2, наиболее частой причиной был хронический гломерулонефрит.

Длительность ЗПТ до АТП варьировала от 7 до 92 мес, Me 30 [16; 35] мес. 16 (69,6 %) пациентов получали лечение программным гемодиализом, 5 (21,7 %) – перитонеальным диализом, у 2 (8,7%) проведена преэмптивная трансплантация почки. У всех реципиентов наблюдалась немедленная функция трансплантатов. У одного пациента была повторная АТП. Время от АТП до включения в исследование составило 39 [16; 66] мес, на момент наблюдения все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию. У 11 (47,8%) пациентов был установлен диагноз артериальной гипертензии (во всех случаях она была медикаментозно контролируемая), диагноз ишемической болезни сердца был установлен у 1 (4,3%) пациента, 2 (8,7 %) пациента имели диагноз сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, у 1 (4,3 %) в анамнезе было онкологическое заболевание (в стадии ремиссии).

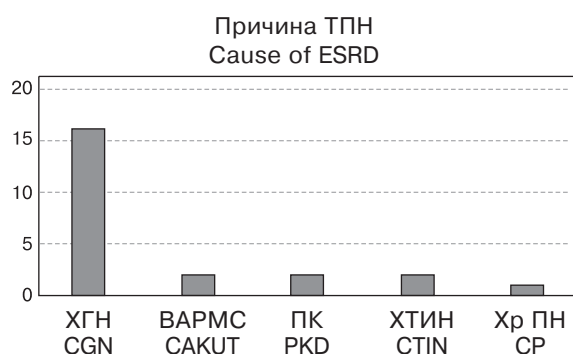
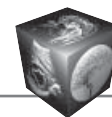


Рис. 2. Распределение нозологий – причин развития ТПН. ХГН – хронический гломерулонефрит (16 пациентов), ВАРМС – врожденная аномалия развития мочевыделительной системы (2), ПК – поликистозная болезнь почек (2), ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит (2), ХрПН – хронический пиелонефрит (1).

Fig. 2. Distribution of underlying diseases causing end-stage renal disease (ESRD). CGN – chronic glomerulonephritis (16 patients), CAKUT – congenital anomalies of kidney and urinary tract (2), PKD – polycystic kidney disease (2), CTIN – chronic tubulointerstitial nephritis (2), CP – chronic pyelonephritis (1).

Результаты КУУЗИ

Качественный анализ КУУЗИ не выявил дефектов контрастирования, у всех пациентов наблюдалось интенсивное равномерное контрастирование паренхимы ПТ. На рис. 3 представлены результаты КУУЗИ ПТ одного из реципиентов в период поступления КП в ПТ: 3а – ранняя артериальная фаза (16 с после введения КП), 3б – кортикальная фаза, другое название “ранняя паренхиматозная” (18 с после введения КП), 3в – паренхиматозная фаза (25 с после введения КП), а также кривая время–интенсивность (TIC–кривая), расположение ROI согласно протоколу исследования.

Согласно дизайну исследования, в режиме постпроцессинга проводили количественный анализ параметров TIC–кривой с последующим анализом межоператорской воспроизводимости. Результаты количественного анализа параметров TIC–

кривой когорты наблюдения в виде усредненных между операторами значений (Me [ИКР]) представлены в табл. 1.

Графическое представление определения двумя операторами ряда параметров (средние величины, 95% CI) продемонстрировано в виде лесовидных диаграмм (forest plot) на рис. 4 (по горизонтали (X) указаны количественные значения M, 95% CI, по вертикали (Y) перечислены области интереса (ROI₁₋₄)). Пересечение доверительных интервалов указывает на высокую воспроизводимость полученных значений.

В качестве графического инструмента оценки согласия между измерениями, полученными двумя операторами, использовали метод Бланда–Альмана. Графики Бланда–Альмана (Bland–Altman plot) для ряда показателей, измеренных в ROI₁₋₄ представлены на рис. 5.

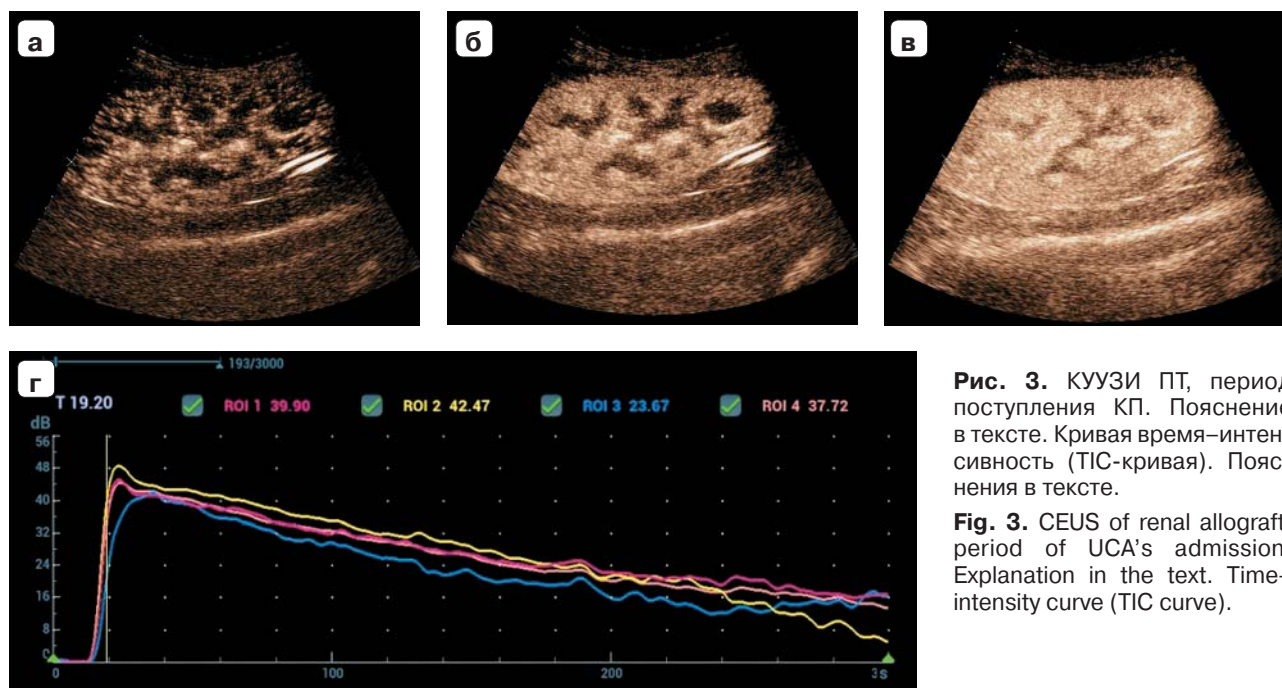


Рис. 3. КУУЗИ ПТ, период поступления КП. Пояснение в тексте. Кривая время–интенсивность (TIC–кривая). Пояснения в тексте.

Fig. 3. CEUS of renal allograft, period of UCA's admission. Explanation in the text. Time–intensity curve (TIC curve).



Таблица 1. Усредненные между операторами параметры ТИС-кривой у пациентов со стабильно функционирующим ПТ
Table 1. TIC curve parameters in patients with stable function averaged between operators

Параметр	ROI ₁	ROI ₂	ROI ₃	ROI ₄
mTIC, дБ	25.43 [22.32; 30.34]	27.74 [23.16; 32.75]	24.09 [22.48; 30.85]	25.73 [21.61; 29.94]
PI, дБ	47.72 [43.66; 53.98]	50.98 [47.32; 53.73]	43.46 [41.06; 47.87]	46.29 [42.91; 48.73]
AUC	7621.5 [6635.5; 9113.0]	8221.0 [6920.5; 9696.5]	7157.5 [6605.5; 9294.0]	7725.5 [6492.5; 9138.5]
AT, с	11.75 [9.05; 15.00]	11.55 [8.90; 14.75]	12.65 [9.85; 15.65]	11.95 [9.05; 14.85]
WiAUC	307.5 [260.0; 369.0]	343.5 [290.0; 388.0]	476.5 [384.5; 591.0]	349.0 [293.0; 392.5]
RT, с	9.50 [8.55; 10.20]	9.85 [8.60; 10.70]	15.25 [13.55; 16.85]	11.15 [9.75; 12.15]
WiAUC/RT	31.35 [29.10; 35.45]	34.60 [32.45; 35.95]	31.00 [28.80; 32.70]	31.45 [29.00; 34.10]
TTP, с	20.45 [18.60; 24.95]	21.25 [18.40; 24.90]	27.10 [25.25; 31.75]	22.65 [20.00; 26.30]
WoAUC	7310.0 [6434.5; 8730.5]	7922.5 [6608.5; 9353.0]	6739.5 [6154.0; 8727.5]	7375.5 [6139.5; 8752.0]
AS, дБ/с	4.83 [4.42; 5.46]	4.85 [4.54; 5.46]	2.67 [2.33; 3.00]	4.02 [3.57; 4.44]
DS, дБ/с	0.12 [0.11; 0.14]	0.12 [0.11; 0.15]	0.11 [0.09; 0.12]	0.12 [0.11; 0.13]

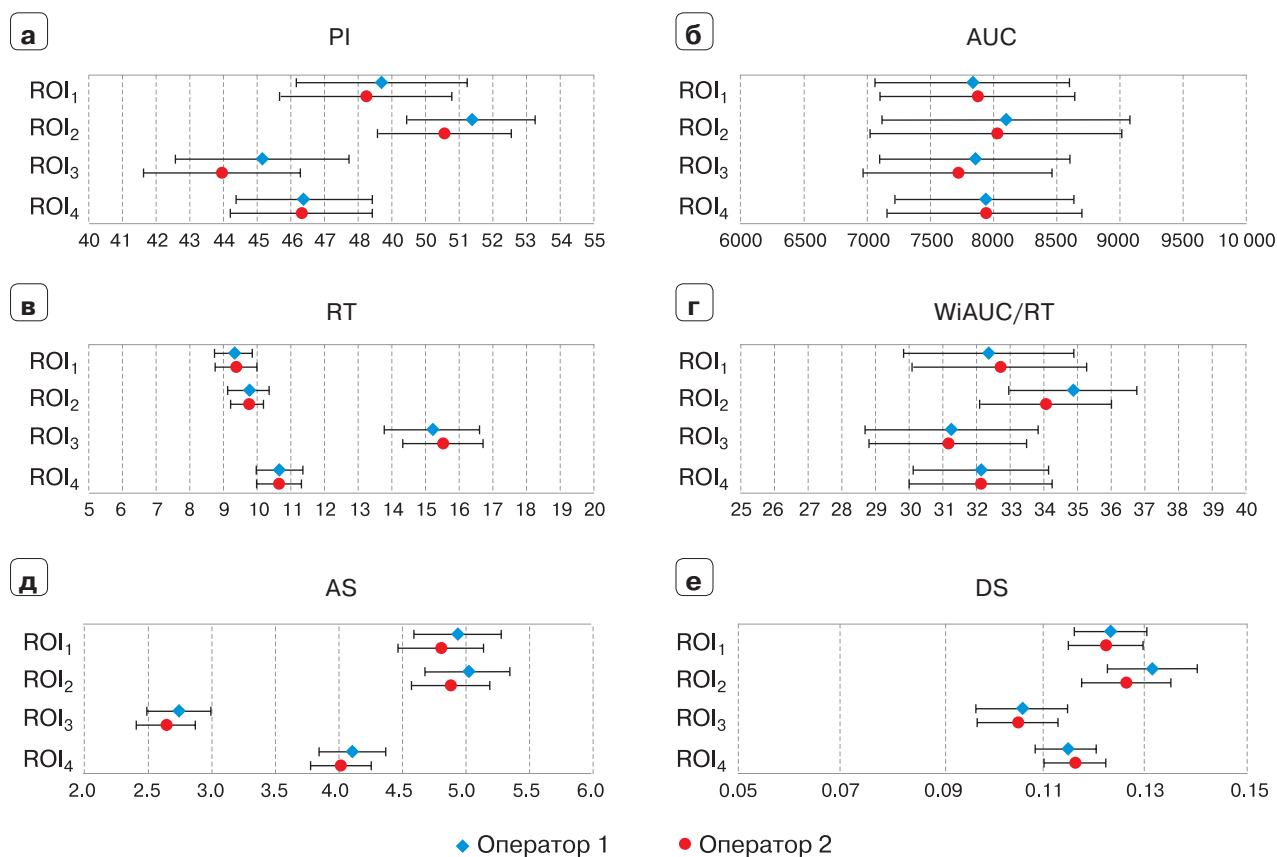


Рис. 4. Лесовидные диаграммы межоператорской воспроизводимости.

а – показатель PI (пиковой интенсивности) в ROI₁₋₄ (среднее, 95% CI); **б** – показатель AUC (площади под кривой поступления) в ROI₁₋₄ (среднее, 95% CI); **в** – показатель RT (времени поступления) в ROI₁₋₄ (среднее, 95% CI); **г** – показатель WiAUC/RT в ROI₁₋₄ (среднее, 95% CI); **д** – показатель AS (наклона кривой поступления) в ROI₁₋₄ (среднее, 95% CI); **е** – показатель DS (наклона кривой вымывания) в ROI₁₋₄ (среднее, 95% CI).

Fig. 4. Diagrams of an inter-operator reproducibility.

а – of PI (peak intensity) in ROI₁₋₄ (mean, 95% CI); **б** – of AUC (area under the curve) in ROI₁₋₄ (mean, 95% CI); **в** – of RT (Rise Time) in ROI₁₋₄ (mean, 95% CI); **г** – of WiAUC/RT in ROI₁₋₄ (mean, 95% CI); **д** – of AS (Ascending slop) in ROI₁₋₄ (mean, 95% CI); **е** – of DS (Descending Slop) in ROI₁₋₄ (mean, 95% CI).

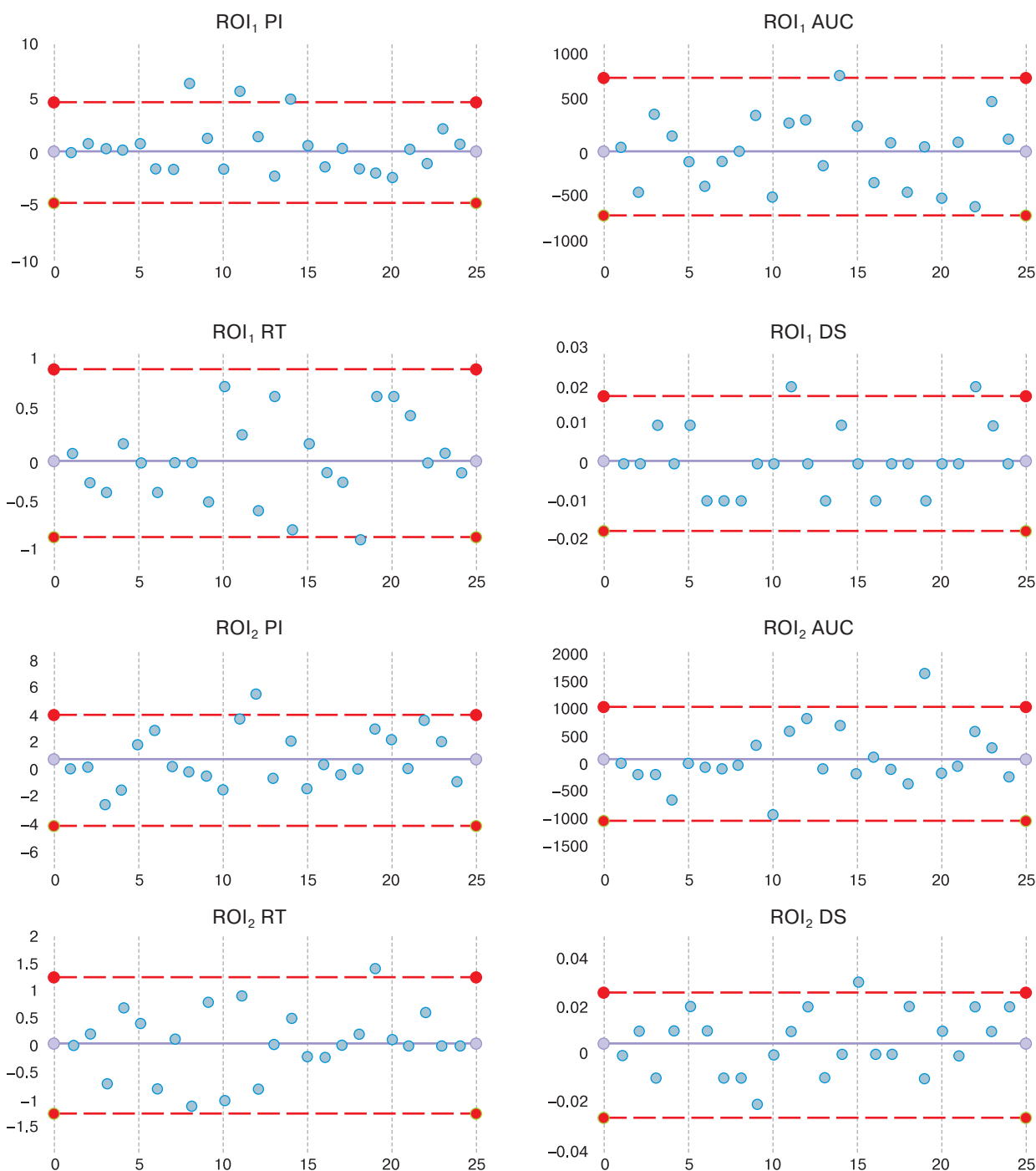
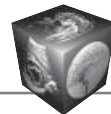


Рис. 5. Графики Бланда–Альмана для показателей PI, AUC, RT, WiAUC/RT, AS, DS в ROI₁₋₄. По горизонтали (X): среднее значение двух измерений для каждого случая ((измерение оператора 1 + измерение оператора 2)/2), по вертикали (Y): разница между измерениями (измерение 1 – измерение 2). Каждая точка представляет один случай (пациент). Центральная линия (~на уровне Y = 0) обозначает среднюю разницу (систематическое смещение). Штриховые горизонтальные линии по обе стороны от систематического смещения обозначают пределы согласия, показывающие диапазон, в котором лежит 95% разницы.

Fig. 5. Bland–Altman plots for PI, AUC, RT, WiAUC/RT, AS, and DS in ROI₁₋₄. The horizontal axis (X) represents the mean of the two measurements for each case ((Measurement by Operator 1 + Measurement by Operator 2)/2), while the vertical axis (Y) shows the difference between the measurements (Measurement 1 – Measurement 2). Each dot represents a single case (patient). The central line (~at Y = 0) indicates the mean difference (systematic bias). The dashed horizontal lines on either side of the systematic bias represent the limits of agreement, showing the range within which 95% of the differences lie.

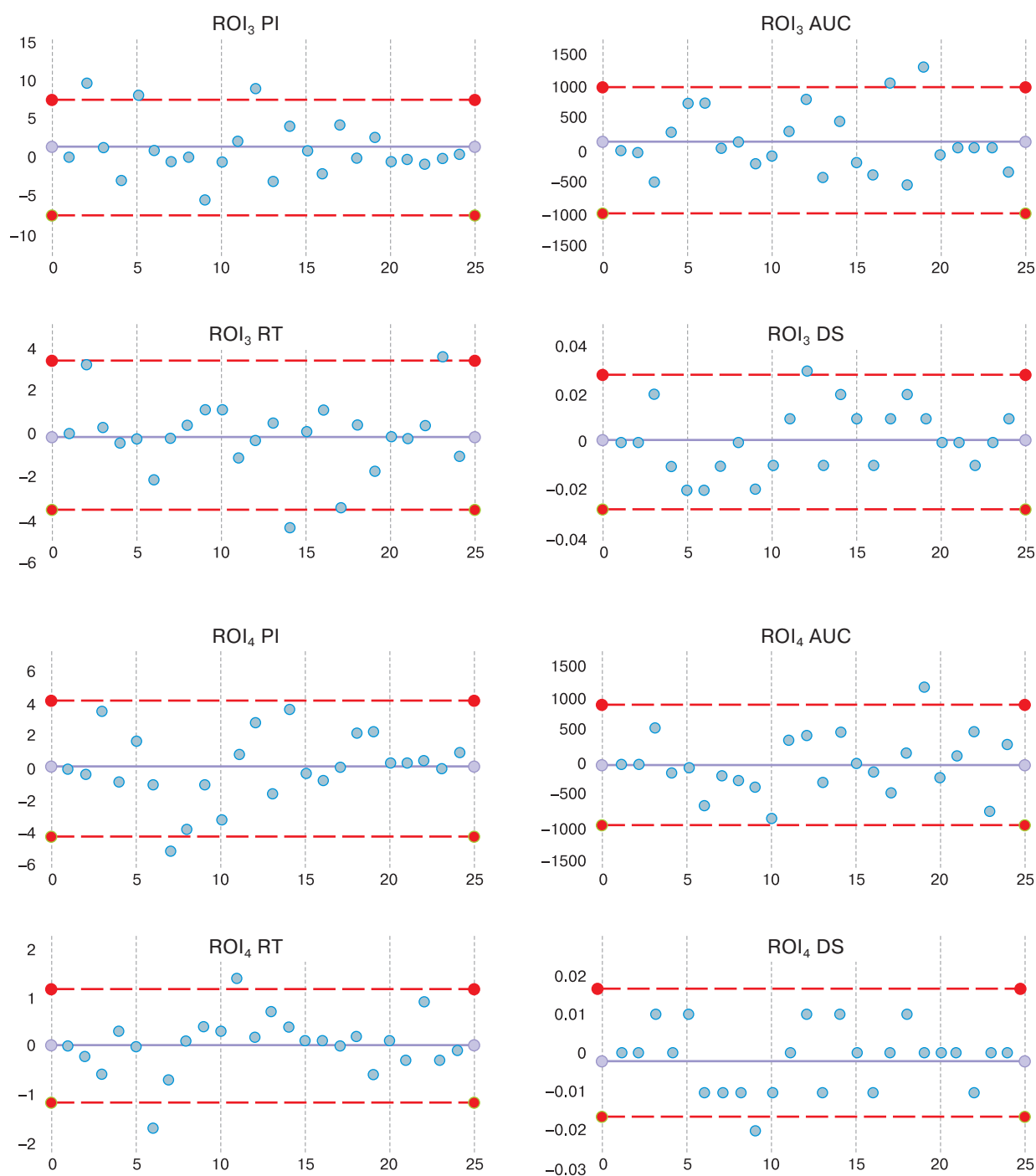
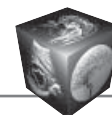


Рис. 5 (окончание).

Fig. 5 (end).

**Таблица 2.** Анализ межоператорской воспроизводимости (ICC)**Table 2.** The analysis of an interoperator reproducibility (ICC)

	mTiC	PI	AUC	AT	WiAUC	RT	WiAUC/RT	TTP	WoAUC	AS	DS
ROI ₁	0.981 (0.956; 0.992)	0.917 (0.817; 0.964)	0.979 (0.952; 0.991)	0.999 (0.998; 1.000)	0.950 (0.887; 0.978)	0.947 (0.880; 0.977)	0.893 (0.766; 0.953)	0.995 (0.988; 0.998)	0.982 (0.957; 0.992)	0.840 (0.662; 0.928)	0.859 (0.697; 0.938)
ROI ₂	0.956 (0.900; 0.981)	0.887 (0.745; 0.951)	0.973 (0.939; 0.989)	0.994 (0.985; 0.997)	0.848 (0.678; 0.933)	0.877 (0.733; 0.946)	0.835 (0.628; 0.929)	0.992 (0.982; 0.997)	0.934 (0.853; 0.971)	0.836 (0.653; 0.927)	0.777 (0.537; 0.899)
ROI ₃	0.933 (0.848; 0.971)	0.771 (0.536; 0.895)	0.957 (0.902; 0.981)	0.992 (0.982; 0.997)	0.857 (0.694; 0.936)	0.825 (0.631; 0.922)	0.706 (0.418; 0.864)	0.801 (0.586; 0.911)	0.948 (0.884; 0.978)	0.657 (0.351; 0.838)	0.752 (0.497; 0.887)
ROI ₄	0.960 (0.908; 0.983)	0.900 (0.780; 0.957)	0.964 (0.918; 0.985)	0.997 (0.992; 0.999)	0.921 (0.823; 0.966)	0.929 (0.840; 0.969)	0.911 (0.801; 0.961)	0.990 (0.978; 0.996)	0.970 (0.932; 0.987)	0.825 (0.635; 0.921)	0.820 (0.626; 0.919)

Примечание. Результаты представлены как Ме (95% CI), $p < 0,001$.

Результаты анализа межоператорской воспроизводимости с определением коэффициентов внутриклассовой корреляции (ICC) и их 95% доверительные интервалы (CI) для каждого признака продемонстрированы в табл. 2.

Согласно результатам анализа межоператорской воспроизводимости, выявлена отличная и хорошая воспроизводимость большинства параметров TIC-кривой в ROI₁, отмечалась умеренная воспроизводимость AS и DS (0,840 (0,662; 0,928) и 0,859 (0,697; 0,938) соответственно). Результаты межоператорской воспроизводимости показателей в ROI₂ варьировали от отличной до хорошей, умеренная воспроизводимость определена при расчете WiAUC (0,848 (0,678; 0,933)), RT (0,877 (0,733; 0,946)), WiAUC/RT (0,835 (0,628; 0,929)), AS (0,836 (0,653; 0,927)) и DS (0,777 (0,537; 0,899)). При оценке межоператорской воспроизводимости показателей TIC-кривой области пирамидок (ROI₃) выявлена сильная межоператорская вариабельность при определении параметров WiAUC/RT (0,706 (0,418; 0,864)), AS 0,657 ((0,351; 0,838)) и DS 0,752 ((0,497; 0,887)). Результаты анализа в ROI₄ были сопоставимы с ROI₁, т.е. продемонстрировали высокий уровень межоператорской воспроизводимости.

Обсуждение

КУУЗИ является уникальной неинвазивной методикой, которая позволяет изучать перфузию аллогraftа с помощью специальных КП. Ультразвуковые КП признаны самыми безопасными из существующих фармакологических средств, используемых для проведения контрастных исследований. Для реципиентов ПТ наиболее актуальным является отсутствие у них нефротоксичес-

кого эффекта. Так, гистологическая оценка почечной ткани животных моделей после проведения экспериментальных серий КУУЗИ не выявила повреждающего действия КП на почечную паренхиму [5]. КП Соновью представляет собой суспензию микропузырьков гексафторида серы, окруженных фосфолипидной оболочкой. Размер микропузырьков сопоставим с размерами эритроцитов (1–11 мкм), благодаря чему становится возможным контрастирование капилляров. Длительное сохранение микропузырьков обеспечивается низким механическим индексом. Визуальную оценку интенсивности и равномерности распределения КП в органе и выявление дефектов контрастирования проводит оператор в режиме реального времени, при необходимости возможен анализ записи кинопетли. TIC-анализ позволяет количественно охарактеризовать кинетику контрастирования определенной зоны (так называемой зоны интереса (ROI)) в режиме постпроцессинга. Размер и расположение этой зоны выбирает оператор, исходя из поставленной задачи, количественный анализ параметров TIC-кривой осуществляется с помощью программного обеспечения ультразвукового аппарата [6].

Представленное пилотное исследование – первая в отечественной практике работа по изучению количественных параметров КУУЗИ и межоператорской воспроизводимости полученных данных у пациентов со стабильно функционирующими ПТ и отсутствием значимой патологии по данным протокольной нефробиопсии. К настоящему времени существует ряд исследований, в которых авторы проводят анализ количественных показателей КУУЗИ стабильно функционирующих ПТ и аллогraftов с дисфункцией [7–9]. Однако от-



сутствие стандартизированного подхода к проведению исследования и общепринятых референсных значений количественных параметров КУУЗИ ограничивает сравнительный анализ результатов исследований и их практическое применение. Работ, в которых изучаются подходы к стандартизации КУУЗИ ПТ, немного. S. Friedl и соавт. [10] проводили сравнительный анализ параметров ТИС-кривых, полученных в ROI различных размеров (5 мм, 10 мм и анатомического ROI), и пришли к выводу, что диаметр 5 мм является оптимальным вариантом, так как позволяет использовать достаточно большое количество ROI для анализа и максимально избегать включения в зону интереса междолевых сосудов. Кроме того, количественный анализ параметров ТИС-кривой двумя операторами с разным опытом работы (студент-ординатор и опытный врач) имел низкую межоператорскую вариабельность при использовании ROI 5 мм и достаточно высокую – при использовании анатомического ROI. Также было продемонстрировано, что изменение глубины на 1 см при расположении ROI в корковом слое паренхимы существенно не влияет на результаты количественного анализа ТИС-кривой. Исследование F. Macri и соавт. [11] на животных моделях показало, что расположение и размер ROI не оказывают существенного влияния на показатели КУУЗИ нативных почек. В нашей работе использовался ROI в виде окружности, для ROI₁₋₃ мы старались придерживаться диаметра 5 мм, однако окончательный размер определялся морфометрическими особенностями конкретного аллогraftа. Такой подход позволил избежать нежелательного включения в зону анализа перфузии междолевых сосудов при небольших размерах ПТ.

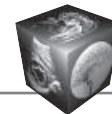
Z. Zhang и соавт. [9] изучали межоператорскую воспроизводимость ряда параметров ТИС-кривых, полученных при расположении ROI в кортикальном слое паренхимы у пациентов с верифицированным отторжением ПТ и без отторжения. Была выявлена умеренная воспроизводимость временных показателей DT/2 (1/2 Descending time, время полуспада пиковой интенсивности контрастирования) и MTT (Mean transit time, среднее время транзита ($MTT = RT + DT/2$)) – ICC составил 0,874 (0,759–0,937) и 0,839 (0,699–0,917) соответственно, а также сильная межоператорская вариабельность при определении параметров PI и AUC, характеризующих интенсивность контрастирования – ICC составил 0,635 (0,377–0,801) и 0,687 (0,454–0,832) соответственно. Мы получили другие результаты: PI и AUC при расположении зоны интереса в кортикальном слое паренхимы продемонстрировали отличную межоператорскую вос-

производимость: ICC 0,917 (0,817; 0,964) и 0,979 (0,952; 0,991) соответственно. Существенные различия в полученных данных, возможно, связаны с особенностью изучаемых групп: в исследовании китайских коллег когорта наблюдения была представлена реципиентами как со стабильно функционирующими ПТ, так и с отторжением. Неравномерность перфузии кортикального слоя паренхимы у пациентов с отторжением может служить причиной невысоких показателей межоператорской воспроизводимости в целом. Тем не менее в ряде экспериментальных исследований, проведенных на нативных почках здоровых животных, также выявлена более высокая межоператорская вариабельность показателей, характеризующих интенсивность контрастирования, по сравнению с временными [12, 13]. Аналогичные данные были получены британскими учеными, изучавшими межоператорскую воспроизводимость и согласованность при проведении КУУЗИ нативных почек в небольшой группе здоровых добровольцев [14]. Изучить сопоставимость межоператорской воспроизводимости временных показателей кортикальной перфузии, полученных Z. Zhang и соавт., с результатами нашего исследования сложно, так как текущая версия программного обеспечения не предоставляла возможности подсчета DT/2 и MTT. Тем не менее ICC показателя DS, характеризующего скорость выведения КП в нашем исследовании, был сопоставим с ICC DT/2 и MTT в работе китайских ученых.

Ряд параметров ТИС-кривой напрямую зависит от работы ассистента, осуществляющего болюсное введение КП и протокола исследования. Так, скорость введения КП и конституциональные особенности пациента определяют неизбежную вариабельность значений параметров AT и TTP в целом. Именно поэтому, несмотря на то что AT и TTP продемонстрировали отличную и хорошую межоператорскую воспроизводимость, с нашей точки зрения, более надежным диагностическим показателем следует считать параметр RT, представляющий собой разницу этих временных показателей. Следует учитывать, что абсолютное значение показателя WoAUC зависит от продолжительности кинопетли, которая определяется, в свою очередь, дизайном конкретного исследования.

Ограничения исследования

Основным ограничением представленной работы является небольшой объем выборки, обусловленный малым распространением протокольных биопсий в РФ. Малая выборка не позволила ранжировать полученные показатели по возрасту, полу, особенностям иммуносупрессивной тера-



пии и другим признакам. Для получения репрезентативных результатов необходимо проведение исследований с включением большего количества пациентов. Межоператорскую воспроизводимость оценивали только в процессе анализа полученных данных, а не при получении изображений. Исследование проводили на оборудовании одного производителя с использованием конкретной программы обсчета, возможность экстраполяции полученных данных на результаты КУУЗИ ПТ с использованием оборудования других производителей требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Впервые рассчитаны количественные характеристики КУУЗИ ПТ у реципиентов со стабильно функционирующим аллографтом и отсутствием значимой патологии по данным протокольной нефробиопсии.

2. Продемонстрированы высокие показатели межоператорской воспроизводимости и согласованности для большинства параметров ТИС-кривой.

3. Низкая межоператорская вариабельность определяет перспективу изучения и клинического применения отношений абсолютных параметров ТИС-кривой в норме и при дисфункции ПТ различного генеза при использовании ультразвукового оборудования различных производителей.

Настоящее пилотное исследование является необходимым этапом стандартизации КУУЗИ ПТ. Убедительное понимание нормы расширяет возможности диагностики широкого спектра патологии *per se*. В данном контексте КУУЗИ ПТ представляет собой многообещающий неинвазивный метод изучения перфузии ПТ и открывает перспективы долгосрочного прогнозирования и мониторингирования состояния ПТ.

Участие авторов

Ларионова С.Н. – проведение, анализ и интерпретация КУУЗИ почечного трансплантата, написание текста, подбор литературных источников.

Белавина Н.И. – анализ и интерпретация КУУЗИ почечного трансплантата, написание текста, подбор литературных источников;

Ветшева Н.Н. – концепция исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Балтер Р.Б. – редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' participation

Larionova S.N. – performance, analysis, and interpretation of CEUS of the kidney transplant, writing the text, and selection of literature.

Belavina N.I. – analysis and interpretation of CEUS of the kidney transplant, writing the text, and selection of literature;

Vetsheva N.N. – study concept, text editing, and approval of the final version of the article.

Balter R.B. – text editing and approval of the final version of the article.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

Список литературы [References]

- Kaballo M.A., Canney M., O'Kelly P. et al. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin. Kidney J.* 2018; 11: 389–393. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx117>
- Redfield R.R., McCune K.R., Rao A. et al. Nature, timing, and severity of complications from ultrasound-guided percutaneous renal transplant biopsy. *Transpl. Int.* 2016; 29 (2): 167–172. <https://doi.org/10.1111/tri.12660>
- Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) – Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации [Электронный ресурс]. – URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21 (25.04.2025)
- Association of Clinical Research Organizations (ACRO) – Declaration of Helsinki of the World Medical Association [Electronic resource]. – URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21 (25.04.2025) (In Russian)
- Koo T.K., Li M.Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J. Chiropr. Med.* 2016; 15 (2): 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Jimenez C., de Gracia R., Aguilera A. et al. *In situ* kidney insonation with microbubble contrast agents does not cause renal tissue damage in a porcine model. *J. Ultrasound Med.* 2008; 27: 1607–1615. <https://doi.org/10.7863/jum.2008.27.11.1607>
- Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов. От простого к сложному / Под общей ред. Н.А. Сенча. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 296 с. ISBN 978-5-00030-862-2
Sencha A.N. (ed.). Ultrasound examination using contrast agents. From simple to complex. Moscow: MEDpress-inform, 2021. 296 p. ISBN 978-5-00030-862-2 (In Russian)
- Белавина Н.И., Ларионова С.Н., Ветшева Н.Н., Столяревич Е.С., Пеняева Э.И., Клочкова Н.Н., Баркова Ю.В., Парабина Е.В., Шишиморов А.А., Фролова Н.Ф. Контрастусиленное ультразвуковое исследование почечного трансплантата у реципиента с острым отторжением. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2025; 31 (3): 27–45. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-322>
Belavina N.I., Larionova S.N., Vetsheva N.N. et al. Contrast-enhanced ultrasound of kidney allograft with



- acute rejection: clinical case and review. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2025; 31 (3): 27–45. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-322> (In Russian)
8. Goyal A., Hemachandran N., Kumar A. et al. Evaluation of the Graft Kidney in the Early Postoperative Period: Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound and Additional Ultrasound Parameters. *J. Ultrasound Med*. 2021; 40 (9): 1771–1783. <https://doi.org/10.1002/jum.15557>
 9. Zhang Z., Shao K., Zhou C. et al. Using 1/2 Descending Time in CEUS to Identify Renal Allograft Rejection. *Acad. Radiol*. 2024; 31 (8): 3248–3256. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.01.027>
 10. Friedl S., Jung E.M., Bergler T. et al. Factors influencing the time-intensity curve analysis of contrast-enhanced ultrasound in kidney transplanted patients: Toward a standardized contrast-enhanced ultrasound examination. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 928567. <https://doi.org/doi:10.3389/fmed.2022.928567>
 11. Macri F., Di Pietro S., Liotta L. et al. Effects of size and location of regions of interest examined by use of contrast-enhanced ultrasonography on renal perfusion variables of dogs. *Am. J. Vet. Res*. 2016; 77 (8): 869–876. <https://doi.org/10.2460/ajvr.77.8.869>
 12. Leinonen M.R., Raekallio M.R., Vainio O.M. et al. The effect of the sample size and location on contrast ultrasound measurement of perfusion parameters. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 2011; 52 (1): 82–87.
 13. Liu D.J.X., Hesta M., Stock E. et al. Renal perfusion parameters measured by contrast-enhanced ultrasound in healthy dogs demonstrate a wide range of variability in the long-term. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 2019; 60 (2): 201–209. <https://doi.org/10.1111/vru.12690>
 14. Almushayt S.J., Pham A., Phillips B.E. et al. Repeatability of Contrast-Enhanced Ultrasound to Determine Renal Cortical Perfusion. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (5): 1293. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051293>

Для корреспонденции*: Ларионова Светлана Николаевна – e-mail: Larionovasn@gmail.com

Ларионова Светлана Николаевна – заведующая отделением ультразвуковой диагностики клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; ассистент кафедры ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара. <https://orcid.org/0000-0001-5736-8656>

Белавина Наталья Ивановна – канд. мед. наук, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ “МКНИЦ Больница 52 ДЗМ”, Москва. <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

Ветшева Наталья Николаевна – доктор мед. наук, профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, Москва. <http://orcid.org/0000-0002-9017-9432>

Балтер Регина Борисовна – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики ИПО СамГМУ, Самара. <http://orcid.org/0000-0001-6724-0066>

Contact*: Svetlana N. Larionova – e-mail: Larionovasn@gmail.com

Svetlana N. Larionova – Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Samara State Medical University; Assistant Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Samara State Medical University, Samara. <https://orcid.org/0000-0001-5736-8656>

Natalya I. Belavina – Cand. of Sci. (Med.), doctor of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Moscow Clinical Science and Research Center 52, Moscow. <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

Natalya N. Vetsheva – Doct. of Sci. (Med.), Professor at the Department of Ultrasound Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-9017-9432>

Regina B. Balter – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University, Samara. <http://orcid.org/0000-0001-6724-0066>