



История развития контрастного усиления при ультразвуковом исследовании

Кармазановский Г.Г.^{1,2}, Степанова Ю.А.^{1,2}, Аскерова Н.Н.¹

¹ ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России, Москва, Россия

² ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России, Москва, Россия

History of Development of Contrast-Enhanced Imaging at Ultrasound

Karmazanovsky G.G.^{1,2}, Stepanova Yu.A.^{1,2}, Askerova N.N.¹

¹ A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

УЗИ является неотъемлемой составной частью современной лучевой диагностики и в отечественной клинической медицине относится к наиболее широко используемым методам медицинской визуализации. На сегодняшний день в мировой клинической практике использование эхоконтрастных препаратов при УЗИ стало обязательным условием исследований больных любого клинического профиля при постоянном совершенствовании и разработке новых эхоконтрастных препаратов. В обзоре освещены основные физико-технические принципы контрастной ультразвуковой диагностики, достоинства и недостатки применяемых эхоконтрастных препаратов.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, контрастное усиление, история развития.

Ultrasonic research is the integral component of modern radiodiagnosis and in domestic clinical medicine belongs to the most widely used methods of medical visualization. Use the contrast agents at ultrasonic research became an indis-

pensable condition of researches of patients of any clinical profile at continuous improvement and development new the contrast agents in world clinical practice today. The basic physics and technology principles of contrast ultrasonic diagnostics, merits and demerits of the preparations applied the contrast agents are covered in the review.

Key words: ultrasound, contrast enhancement, history of development.

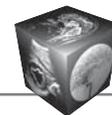
Современная лучевая диагностика неразрывно связана с использованием контрастных препаратов – йодсодержащих в рутинной рентгенодиагностике и КТ и препаратов, изменяющих магнитные свойства тканей, – парамагнетиков – в МРТ. Контрастный препарат, проникая адекватно кровотоку в исследуемые органы и ткани, улучшает визуализацию за счет повышения плотности тканей при использовании рентгеноконтрастных препаратов

Для корреспонденции: Кармазановский Григорий Григорьевич – 119997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27. Институт хирургии им. А.В. Вишневского. Тел. 8-916-118-50-37. E-mail: karmazanovsky@yandex.ru

Кармазановский Григорий Григорьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" МЗ РФ; **Степанова Юлия Александровна** – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" МЗ РФ; **Аскерова Нурия Нураддиновна** – ординатор отделения ультразвуковых методов диагностики и лечения ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ.

Contact: Karmazanovsky Grigory Grigoriyevich – 119997 Moscow, street Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. tel. 8-916-118-50-37. E-mail: karmazanovsky@yandex.ru

Karmazanovsky Grigoriy Grigoriyevich – doct. of med. sci., professor, Head of Department of Radiological Methods of Diagnosis and Treatment of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; professor of chair of Radiology Department of IPE of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; **Stepanova Yulia Aleksandrovna** – doct. of med. sci., the senior research of Department of Radiological Methods of Diagnosis and Treatment of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; professor of chair of Radiology Department of IPE of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; **Askerova Nuriya Nuraddinovna** – resident of Ultrasound Department of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.



или усиления сигнала тканей при использовании парамагнетиков [1]. УЗИ не является исключением, и на сегодняшний день в мировой клинической практике использование контрастного усиления при УЗИ является обязательным условием исследований больных практически любого клинического профиля при постоянном совершенствовании и разработке новых эхоконтрастных препаратов [2, 3]. Следует, однако, отметить, что предметом настоящего обзора литературы являются так называемые микропузырьковые контрастные вещества для ультразвуковой диагностики для внутривенного введения, так как контрастным веществом в ультразвуковой диагностике можно считать и обычную воду, например при заполнении ею просвета кишечника.

Ультразвуковые контрастные вещества, изменяя параметры взаимодействия ультразвуковых колебаний и ткани (поглощение, отражение, преломление), влияют на скорость распространения ультразвука путем увеличения числа отражаемых поверхностей, которые в свою очередь регистрируются ультразвуковым датчиком [2, 3]. За счет этого в исследуемой области происходит усиление доплеровского эхосигнала по сравнению с сигналом, отражаемым окружающими тканями. Повышаются эхогенные свойства крови, ее способность к обратному рассеянию эхосигнала, в результате повышается и качество отношения «сигнал-шум» на записях кривой кровотока. Наличие микрочастиц (пузырьки газа) в контрастных препаратах обеспечивает эхоусиливающий эффект путем рассеивания энергии ультразвука в разных направлениях. Возрастание акустического обратного рассеяния ведет к увеличению силы эхосигнала, регистрируемого от кровотока и изображения тканей в режиме серой шкалы, что особенно актуально, когда детали исследуемой структуры не являются достаточно отличимыми от окружающей ткани на ультразвуковом изображении [3, 4].

История развития контрастного усиления при проведении УЗИ начинается в 1968 г., когда кардиолог Claude Jouner заметил необычное увеличение сигнала при проведении исследования аорты в М-режиме в ходе ангиографических процедур непосредственно в момент введения рентгеновского контрастного вещества (цит. по [5]). Дальнейшие исследования показали, что данный эффект вызывается введением не только рентгеноконтрастных средств для проведения ангиографии, но и любой жидкостью, и более того, эффект усиливается, если перед введением в шприц подтягивалось небольшое количество крови [6]. Steve Feinberg показал, что основой данного явления являются пузырьки газа во вводимой жидкости,

а усиление эффекта обусловлено стабилизацией этих пузырьков альбуминами плазмы крови пациента (цит. по [6]). Первое клиническое применение этих данных проявилось в использовании так называемого взболтанного физиологического раствора (shaken-saline). Физиологический раствор подавали из одного шприца в другой через трехходовой кран таким образом, что в него попадали небольшие пузырьки воздуха, зачастую затем стабилизируемые небольшим количеством крови пациента. Подобную смесь применяли для визуализации интракардиального право-левого сброса. Однако невозможность контролировать размер получаемых в такой смеси пузырьков и возникающие в связи с этим тяжелые осложнения, а затем и появление цветового доплеровского картирования устранило необходимость использования взболтанного физиологического раствора для визуализации подобных шунтов [6]. Дальнейшие разработки в конечном итоге привели к выпуску Albutex – препарата, получаемого в результате интенсивной обработки ультразвуком раствора альбумина [5]. Параллельно вели разработки контрастных веществ с микропузырьками на основе дисахаридов. На подобные контрастные вещества возлагали значительные надежды, так как предполагалось, что с их помощью станет возможно проводить измерение давления внутри камер сердца, основываясь на измерении частоты резонанса микропузырьков вследствие изменения их диаметра под давлением крови. В ходе разработок выяснили, что микропузырьки, пригодные для подобных целей, должны были обладать слишком большим диаметром, и от применения этих контрастных средств с целью измерения давления пришлось отказаться [6].

Первым официально зарегистрированным в Европе коммерчески доступным контрастным веществом для УЗИ в 1982 г. был разработан препарат первого поколения – **Echovist** (Schering, Berlin, Germany) [5]. Длительность циркуляции Echovist в крови невысока, так как контрастное вещество недостаточно стабильно для прохождения через малый круг кровообращения. Воздушные микропузырьки стабилизированы галактозной матрицей. Когда галактозная матрица растворяется в плазме, микропузырьки разрушаются, что не способствует прохождению контрастного вещества через легкие после периферической внутривенной инъекции. Таким образом, данное контрастное вещество применяли только в эхокардиографии для визуализации интракардиальных шунтов [5, 7–10]. В других областях (опухолевое поражение [11, 12], ангиология [12, 13], глаза и орбита [14]) использование данного контрастного препарата не пред-



ставляло диагностической значимости [5]. Следует, однако, отметить, что *Echovist* и в настоящее время используют для ультразвуковой контрастной сальпингографии [5, 15–17].

Следующим разработали препарат второго поколения – **Levovist** (1996 г., Schering, Berlin, Germany), который первым одобрили в Европе и Канаде для использования в радиологии [5]. Он отличался от препарата *Echovist* добавлением к частицам галактозной матрицы 0,1% пальмитиновой кислоты. Когда галактоза растворяется в плазме, микропузырьки высвобождаются в кровяное русло, покрываясь тонким монослоем пальмитиновой кислоты. Эта кислота повышает устойчивость микропузырьков для циркуляции в крови. Таким образом, более стабильные микропузырьки смогли проходить через малый круг кровообращения и контрастировать левые отделы сердца, периферические сосуды, печень и почки [5]. К сожалению, в ходе работ с этим контрастным средством выяснилось, что достигаемое усиление требует разрушения микросфер. Таким образом, было возможно проведение только чрезвычайно коротких исследований – сам процесс визуализации разрушал контрастное средство [18]. Препарат применяли при исследовании органов гепатопанкреатобилиарной и портальной систем [19–25], почек [26–28], молочных [29–31] и щитовидных [29] желез, предстательной железы [32] и яичников [33], отмечены единичные публикации о применении данного препарата при опухолях глаза и орбиты [34].

Затем в 1996 г. синтезировали контрастный препарат **EchoGen** (*perflenapent emulsion*, Sonus Pharmaceuticals, Bothell, Wash.) [5]. Данное вещество представляет собой жидкостную эмульсию, которая содержит додекафторпентановую жидкость в дисперсной фазе. Додекафторпентан является перфторуглеродным газом с низкой точкой кипения (25 °C), низкой дифракционной плавкостью и низкой растворимостью в плазме [35]. После внутривенного введения микрокапли додекафторпентана формируют распределение микропузырьков додекафторпентана с вычисленным средним диаметром 2–5 мм. Микропузырьки додекафторпентана сохраняются в плазме значительно дольше, чем аналогичного размера микропузырьки воздуха. Фазовый переход из жидкого состояния в газообразное достигается путем создания гипобарического давления, полученного при интенсивном встряхивании шприца непосредственно перед введением контрастного вещества [36]. Опубликованы единичные исследования по применению эхоконтрастного препарата *EchoGen* для дифференциальной диагностики заболеваний

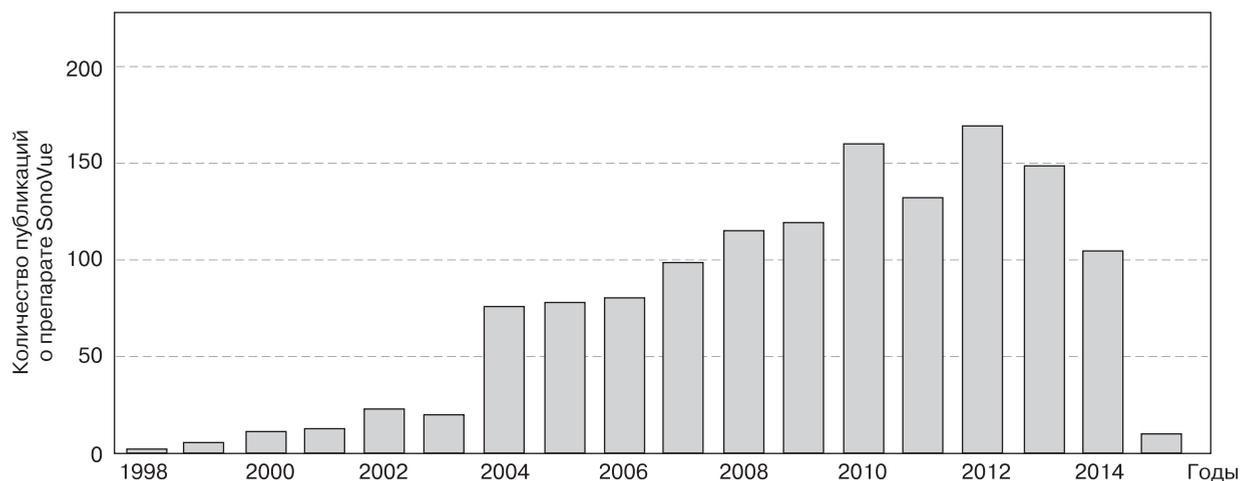
печени [37], молочной [38] и предстательной [39] желез, в неврологии [40]. В Европе *EchoGen* признали эффективным для контрастирования сердца, для контрастирования других органов в клинической практике применение данного препарата не представило диагностической значимости [5]. В настоящее время отдельные исследователи применяют *EchoGen* для ультразвуковой дифференциальной диагностики опухолей яичников [41].

Затем в Калифорнии в 1998 г. разработали контрастное вещество **Optison** (Molecular Biosystems, San Diego, Calif.; and Mallinckrodt, St. Louis, Mo.), очень похожее на препарат *Albunex*, за исключением того, что воздух заменили на перфторуглеродный газ [5]. Данный препарат получали путем ультразвуковой обработки альбумина человека октафторпропаном. При этом не возникало никаких иммунных реакций [5]. *Optison* применяли при дифференциальной диагностике образований печени [42–44] и поджелудочной железы [45], молочных желез [46, 47]. Применение препарата *Optison* одобрили в Европе, Канаде, США для контрастирования сердца в случае сомнительных результатов эхокардиографии, чтобы обеспечить контрастное усиление камер сердца и улучшить очертание границ эндокарда левого желудочка [6, 48]. Противопоказаниями были тяжелая легочная гипертензия и гиперчувствительность к любому компоненту *Optison* [6].

И, наконец, в 2001 г. в Италии был запатентован препарат третьего поколения **SonoVue** (Bracco, Milan, Italy) [5].

Первое применение контрастного препарата *SonoVue* было проведено экспериментально в 1998 г. (Bracco Research, SA, Carouge-Geneva, Switzerland) [49]. Затем данное контрастное средство в 1999 г. неоднократно использовали для экспериментальных исследований в разных целях: оценивали безопасность использования данного препарата для мозгового кровообращения [50], перфузию миокарда у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [51], показательность транскраниального контрастного усиления в УЗИ сосудов головного мозга [52]. В 2000 г. в Клиническом физиологическом институте Италии провели клинические эксперименты с введением контрастного вещества с разной скоростью при эхокардиографическом контрастном исследовании [53]. Также в том же году в Германии *SonoVue* был впервые экспериментально использован для диагностики очаговых образований молочной железы [54].

Анализ данных литературы о препарате *SonoVue* показал, что все работы с анализом результатов собственных исследований опубликованы зарубежными авторами, подобных отечественных иссле-



Анализ числа публикаций по препарату SonoVue.

дований не отмечено. Интерес к применению данного препарата резко возрос с 2004 г. и достиг наибольшего пика в 2012 г. (170 (12%) публикаций из 1373, выявленных в базе данных PubMed по ключевым словам “sonovue”, “contrast enhanced ultrasound”, “sonovue liver”, “sonovue pancreas”, “sonovue kidney”) (см. рисунок). Это объясняется внедрением контрастного препарата SonoVue для УЗИ в клиническую практику [55].

Как было отмечено ранее, ультразвуковой контрастный препарат SonoVue был одобрен для клинического применения в Европе лишь в 2001 г. В настоящее время это контрастное средство признали в 36 странах мира, а продается оно в 26 из них [55].

Европейская федерация обществ по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) выпустила первые руководящие принципы в отношении использования ультразвукового контрастного исследования печени в 2004 г. [56], которые были пересмотрены в 2008 г. [57] и в 2012 г. [58].

В 2011 г. Европейской федерацией обществ по ультразвуку в медицине и биологии (The European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – (EFSUMB) были опубликованы рекомендации по применению ультразвукового контрастного исследования других органов (гастроэнтерология, нефрология и урология, женская мочеполовая система, легкие и плевра, церебральные и экстрацеребральные сосуды, артрология, травмы брюшной полости, контрастное эндоскопическое УЗИ) [59]. В настоящее время ультразвуковое контрастное средство SonoVue применяют для исследования практически всех органов и систем.

SonoVue является ультразвуковым контрастным препаратом второго поколения, состоящим

из перфторуглеродного газа, гексафторида серы, стабилизированного несколькими поверхностно-активными веществами: полиэтиленгликолем, фосфолипидами и пальмитиновой кислотой. Микропузырьки газа образуются путем смешивания физиологического раствора с лиофилизатом и являются стабильными во флаконе в течение нескольких часов (менее 6 ч) [5].

Препарат SonoVue выпускается в виде 25 мг стерильного лиофилизированного порошка в перегородочно-герметичном флаконе. Газовой фазой во флаконе является гексафторид серы, безвредный газ. Лиофилизированный порошок изготовлен из комбинации фармацевтически качественного полиэтиленгликоля 4000, фосфолипидов и пальмитиновой кислоты. Химически синтезированные фосфолипиды были отобраны из-за их высокой химической чистоты и низкого пирогенного потенциала. В препарате SonoVue фосфолипидный компонент представляет собой смесь дистеароилфосфатидилхолина и дипальмитоил фосфатидилглицерол натрия. Дисперсию микропузырьков получают перед использованием путем инъекций 5 мл натрия хлорида, разведенного в 0,9% физиологическом растворе для инъекций [55].

Фармакокинетика. Контрастный препарат SonoVue вводится только внутривенно. Микропузырьки гексафторида серы соединяются с эритроцитами крови, это способствует свободной циркуляции в организме, проникновению в капиллярное русло, а также отсутствию циркуляции микропузырьков по внеклеточным пространствам, что очень важно для исследования перфузии внутренних органов [60]. Микропузырьки имеют гибкий корпус, позволяющий им быстро сокращаться и расширяться в ответ на изменения давления звуковой волны, взаимодействующей с ними.



В результате они становятся в несколько тысяч раз больше, что приводит к контрастированию органов в серой шкале и в поток-опосредованном доплеровском сигнале [61].

В зависимости от энергии звука, выражающейся также в качестве акустической мощности, или механического индекса (МИ), изменяется поведение микропузырьков. При очень низком МИ они колеблются симметрично и движутся в крови линейно, в результате чего появляется простое повышение эхогенности крови. При высоком МИ происходит несимметричное колебание микропузырьков, что приводит к их быстрому разрушению [62].

В настоящее время контрастный препарат SonoVue благодаря стабилизированной фосфолипидной мембране используется с применением низкого МИ, что позволяет проводить ультразвуковое контрастное исследование в режиме реального времени в течение нескольких минут [63].

Учитывая уникальную сеть двойного кровоснабжения печени, при УЗИ с применением контрастного вещества возможно наблюдать три фазы контрастирования: артериальную, портальную (венозную) и позднюю (отсроченную) [54, 64].

После инъекции препарата SonoVue в периферическую вену контрастирование тканей начинается с 10–20-й секунды и длится примерно 25–35 с с момента инъекции (артериальная фаза) [64]. Далее начинается портальная (венозная) фаза, которая характеризуется прохождением контрастного вещества через портальную систему, что происходит позже из-за времени, необходимого для прохождения через селезеночную и брыжечную вены. В портальную венозную фазу, которая начинается с 30–40-й секунды и длится в течение 1,5 мин, эхогенность печени в целом становится более интенсивной и печень становится яркой. Так как микропузырьки SonoVue являются чисто внутрисосудистым контрастным веществом, нет интерстициальной фазы. Поздняя (отсроченная) фаза наступает со 2-й минуты от начала инъекции и длится до тех пор, пока не разрушатся микропузырьки (примерно до 4–6 мин от начала инъекции) [57].

Микропузырьки препарата SonoVue выводятся с дыханием через легкие. Более 80% гексафторида серы выводится с выдыхаемым воздухом через 2 мин после инъекции препарата и почти 100% – через 15 мин [65]. Эти фармакокинетические свойства SonoVue позволяют проводить контрастирование без риска нефротоксичности, что очень важно для применения контрастного вещества у больных с заболеваниями почек.

Безопасность применения SonoVue. Препарат SonoVue является уникальным контрастным

препаратом, который выводится легкими с выдыхаемым воздухом [65]. Это очень актуальный вопрос, касающийся аспектов контрастирования в радиологии, так как большинство препаратов выводятся почками. Препараты могут быть нефротоксичными и противопоказанными, в особенности у лиц, страдающих заболеваниями почек.

D. Aneta и соавт. (2011) и M. Larsson и соавт. (2014) провели исследования, где было доказано отсутствие влияния SonoVue на красные кровяные клетки крови и на физиологические параметры (частота сердечных сокращений, артериальное давление), что свидетельствует о безопасности применения данного препарата [60, 66].

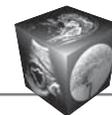
В 1999 г. M. Kaps и соавт. изучили влияние контрастного вещества SonoVue на функцию головного мозга и пришли к выводу, что данный препарат хорошо переносится пациентами и не влияет на внутримозговое кровообращение [50].

Препарат SonoVue является безопасным лекарственным средством с очень редкими побочными эффектами [67–70]. F. Piscaglia и L. Bolondi в 2006 г. в ретроспективном обзоре европейского опыта с использованием контрастного препарата второго поколения SonoVue у более чем 23 000 пациентов сообщили лишь о двух серьезных неблагоприятных событиях и при этом не было ни одного смертельного случая [69].

Кроме того, использование ультразвукового контрастного исследования не связано с ионизирующим излучением, что является важным фактором в эпоху расширения осведомленности о рисках, связанных с контрастным усилением при КТ [71–73].

Осложнения после введения препарата SonoVue. В мае 2004 г. продажа SonoVue была временно остановлена в связи с тремя случаями смертельного исхода вследствие побочных действий при использовании препарата в эхокардиографии у больных с исходными тяжелыми заболеваниями сердца [50]:

Первый случай был зарегистрирован в Германии в 2002 г. Пациенту 69 лет с передним и задним инфарктом миокарда, установкой стента в левой передней нисходящей коронарной артерии была проведена ангиография, при которой был выявлен критический рестеноз в дистальной части стента левой передней коронарной артерии. Стент заменили, пациент на следующий день после операции чувствовал себя удовлетворительно. Однако через 4–5 мин после второй инъекции 2–2,5 мл препарата SonoVue пациент стал беспокойным, частота сердечных сокращений снизилась до 50 в минуту, артериальное давление также уменьшилось, что сопровождалось холодным потом. Вначале подо-



зрели анафилактический шок, в связи с чем пациент получил соответствующую терапию. Но состояние пациента ухудшалось. Была выполнена экстренная коронарография, при которой был выявлен тромбоз стента. Выполнили ангиопластику, систолическое артериальное давление повысилось до 100 мм рт.ст., и сердечный ритм нормализовался. Пациента перевели в отделение интенсивной терапии, однако вновь развилась желудочковая тахикардия. Пациент умер от кардиогенного шока [50].

Следующий случай имел место в Германии в 2003 г. Пациенту 49 лет с повторными инфарктами миокарда в анамнезе и низкой фракцией выброса (31%) провели эхокардиографию с использованием контрастного вещества SonoVue для оценки функции левого желудочка. Внезапно пациент потерял сознание, экстренное ЭКГ показало асистолию, кровяное давление и пульс не поддавались измерению. Несмотря на проведенные реанимационные мероприятия, у пациента развилась электромеханическая диссоциация и фибрилляция желудочков. Пациент скончался. Вскрытие не проводили. Из-за временной связи с использованием препарата была предположена роль SonoVue в развитии гипотензии у пациента [50].

Третий случай был зарегистрирован в 2003 г. в Италии, у 51-летнего пациента с недавно перенесенным передним инфарктом миокарда, которому выполнили стентирование левой передней коронарной артерии. Эхокардиография с применением контрастного вещества SonoVue была проведена через месяц. Спустя 2 мин после введения препарата пациент начал жаловаться на жжение за грудиной и боли в спине. ЭхоКГ показала асистолию. Несмотря на реанимационные мероприятия, пациент умер [50].

В июле 2004 г. Комитет по лекарственным препаратам для использования у людей (the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) рекомендовал восстановить применение препарата, но указать противопоказания [55].

Противопоказания к применению SonoVue (2004 г.) [55]:

- гиперчувствительность к гексафториду серы или к любому из компонентов SonoVue. Использование у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром или с клинически нестабильной ишемической болезнью сердца, в том числе: развивающийся или продолжительный инфаркт миокарда, типичная стенокардия покоя в течение последних 7 дней, значительное ухудшение сердечной деятельности в последние 7 дней у пациентов, перенесших операции на сердце или другие факторы, предполагающие клиническую нестабильность

(недавнее ухудшение ЭКГ, лабораторные и клинические результаты), острая сердечная недостаточность, III и IV классы хронической сердечной недостаточности и тяжелые нарушения ритма;

- использование у пациентов, имеющих правые шунты, с тяжелой легочной гипертензией (давление в легочной артерии > 90 мм рт.ст.), у больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых при беременности и в период лактации.

Однако в 2014 г. CHMP провел анализ результатов использования препарата SonoVue у пациентов с критическим состоянием и внес коррективу в графе "Противопоказания" [55].

Противопоказания к применению SonoVue (2014 г.) [55]:

- гиперчувствительность к гексафториду серы или к любому из компонентов SonoVue;
- применение у пациентов, имеющих правые шунты, с тяжелой легочной гипертензией (давление в легочной артерии > 90 мм рт.ст.), у больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых;
- SonoVue не рекомендуется использовать в сочетании с добутамином у пациентов с нестабильными сердечно-сосудистыми состояниями, где добутамин противопоказан.

С особой осторожностью следует применять у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом или с клинически нестабильной ишемической болезнью сердца, в том числе: при развивающемся или продолжительном инфаркте миокарда, типичной стенокардии покоя в течение последних 7 дней, значительном ухудшении сердечной деятельности в последние 7 дней у пациентов, перенесших операции на сердце или других факторах, предполагающих клиническую нестабильность (недавнее ухудшение ЭКГ, лабораторные и клинические результаты), острая сердечная недостаточность, III и IV классы хронической сердечной недостаточности и тяжелые нарушения ритма. SonoVue у таких пациентов должен быть использован только после тщательного изучения "риска/пользы", при проведении контрастирования следует внимательно следить за жизненными показателями во время и после введения препарата. В случае анафилактической реакции применить бета-блокаторы (с осторожностью у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких).

Таким образом, существует два поколения эхоконтрастных препаратов. Препарат первого поколения Echovist представляет собой простые микропузырьки газа с галактозой, обладает коротким временем визуализации. Препарат второго поколения Levovist содержит микропузырьки газа



с галактозой, стабилизированные пальмитиновой кислотой. Также являясь препаратом второго поколения, SonoVue представляет собой гетерогенную фосфолипидную систему, содержащую микропузырьки газа – гексафторида серы, стабилизированные пальмитиновой кислотой. Существенным моментом в визуализации исследуемого субстрата при использовании эхоконтрастных препаратов является время контрастирования, и если ранее это время составляло не более 2 мин, что не всегда достаточно для выявления изменений исследуемого субстрата, то у эхоконтрастного препарата SonoVue было получено более длительное время контрастирования, которое составляет не менее 6 мин [70, 74, 75].

Основными направлениями использования эхоконтрастных препаратов в настоящее время являются ангиология, кардиология, гепатология, уронефрология, акушерство и ортопедия.

Преимущество использования эхоконтрастных препаратов в ангиологии заключается в увеличении диагностической точности установления псевдо- и истинных окклюзирующих поражений путем повышения качества визуализации области стеноза, выраженности локальных спектральных нарушений [1, 76, 77].

В кардиологии эхоконтрастные препараты применяют для контрастирования камер сердца при подозрении на септальные дефекты, для исследования перфузии миокарда [1, 76, 77].

В гепатологии эхоконтрастные препараты используют при диффузных поражениях печени, обусловленных метаболическими нарушениями в клетках паренхимы. Однако эхоконтрастные препараты не позволяют верифицировать тип патологического процесса. Более перспективным считается использование эхоконтрастных препаратов для дифференциальной диагностики очаговых поражений печени [1, 69, 78].

Основное направление использования эхоконтрастных препаратов в урологии касается дифференциальной диагностики очаговых образований почек. При этом, так же как и в гепатологии, особый интерес вызывают изоэхогенные солидные образования небольших размеров [1, 79, 80].

Большое практическое значение имеет использование эхоконтрастных препаратов в акушерстве (исследование маточно-плацентарного кровотока) и гинекологии (эхогистеро-сальпингоскопия, дифференциальная диагностика объемных образований яичников) [1, 2, 79, 80].

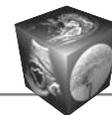
В артрологии эхоконтрастные препараты применяют для оценки васкуляризации пролиферации синовия, субхондрального отдела кости и других мелких структур [1, 2, 79, 80].

Заключение

В России эхоконтрастные препараты до настоящего времени не получили распространения. В конце 90-х – начале 2000-х годов – вследствие недостаточной продолжительности времени повышения качества изображения в сочетании с высокой стоимостью исследования, позднее из-за отсутствия государственной регистрации эхоконтрастных препаратов. Однако в июне прошлого года эхоконтрастный препарат SonoVue был разрешен к применению в нашей стране, также в течение последних лет появились факторы, способствующие внедрению эхоконтрастных препаратов для ультразвуковой диагностики на отечественный рынок: разработка за рубежом эхоконтрастных препаратов нового поколения с повышением продолжительности времени высокого качества изображения (до 6–7 мин); оснащение широкой сети лечебно-профилактических учреждений ультразвуковыми диагностическими аппаратами последнего поколения; расширение области применения эхоконтрастных препаратов, использование их не только в кардиологии, онкологии и гинекологии, но и в других областях – в гастроэнтерологии, нефрологии и урологии, ангиологии и артрологии.

Список литературы / References

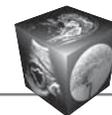
1. Фомина С.В., Завадовская В.Д., Юсубов М.С. и др. Контрастные препараты для ультразвукового исследования. Бюллетень сибирской медицины. 2011; 6: 137–142. Fomina S.V., Zavadovsky V.D., Yusubov M. S. et al. Contrast agents for ultrasonic research. Bulletin sibirskoy meditsini. 2011; 6: 137–142. (In Russian)
2. Kleffel T. Comparison of contrast-enhanced lomechanical index sonography and unenhanced B-mode sonography for the differentiation between synovitis and joint effusion in patients with rheumatoid arthritis. Fortschr. Roentgenstrahlen. 2005; 177: 835–841.
3. Lencioni R. Enhancing the role of ultrasound with contrast Agents. Springer-Verlag, Italia. 2009.
4. Quasia E. Microbubbleultrasound contrast agents: an up-date. Eur. Radiol. 2007; 17 (8): 1995–2008.
5. Jean-Michel C., Lori B., Amelie L. et al. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. Eur. Radiol. 2001; 11: 1316–1328.
6. Brown A., Calachanis M., Evdoris C. et al. Sonovue improves endocardial border detection and variability in assessing wall motion score and ejection fraction during stress echocardiography. Ir. J. Med. Sci. 2004; 173 (1): 13–17.
7. von Bibra H., Hartmann F., Petrik M. et al. Contrast-color Doppler echocardiography. Improved right heart diagnosis following intravenous injection of Echovist. Z. Kardiol. 1989; 78 (2): 101–108.
8. Rovai D., Lombardi M., Cini G. et al. Echocardiographic contrast imaging of the human right heart: a multicenter study of the efficacy, safety, and reproducibility of intravenous SHU-454. J. Clin. Ultrasound. 1991; 19 (9): 523–530.



9. Droste D.W., Silling K., Stypmann J. et al. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke*. 2000; 31 (7): 1640–1645.
10. Droste D.W., Jekentaite R., Stypmann J. et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of Echovist-200 and Echovist-300, timing of the Valsalva maneuver, and general recommendations for the performance of the test. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13 (4): 235–241.
11. el Mouaaouy A., Naruhn M., Becker H.D., Schlieff R. Intraoperative echo-contrast ultrasound examination of malignant liver neoplasms-initial clinical experience. *Surg. Endosc.* 1991; 5 (4): 214–218.
12. Schlieff R., Bauer A. Ultrasound contrast media. New perspectives in ultrasound diagnosis. *Radiologe*. 1996; 36 (1): 51–57.
13. Langholz J., Schlieff R., Schürmann R. et al. Contrast enhancement in leg vessels. *Clin. Radiol.* 1996; 51, Suppl. 1: 31–34.
14. Miszalok V., Fritzscht T., Wollensak J. Contrast echography of the eye and orbit. *Ophthalmologica*. 1986; 193 (4): 231–235.
15. Venezia R., Zangara C. Echohysterosalpingography: new diagnostic possibilities with S HU 450 Echovist. *Acta Eur. Fertil.* 1991; 22 (5): 279–282.
16. Ayida G., Harris P., Kennedy S. et al. Hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) using Echovist-200 in the outpatient investigation of infertility patients. *Br. J. Radiol.* 1996; 69 (826): 910–913.
17. Korell M., Seehaus D., Strowitzki T., Hepp H. Radiologic versus ultrasound fallopian tube imaging. Painfulness of the examination and diagnostic reliability of hysterosalpingography and hysterosalpingo-contrast-ultrasonography with Echovist 200. *Ultraschall Med.* 1997; 18 (1): 3–7.
18. Schlieff R., Staks T., Mahler M. et al. Successful opacification of the left heart chambers on echocardiographic examination after intravenous injection of a new saccharide based contrast agent. *Echocardiography*. 1990; 7: 61–64.
19. Strunk H., Stuckmann G., Fröhlich E. et al. Native and signal-enhanced power Doppler sonography for characterization of liver lesions. *Rofo*. 1998; 168 (4): 344–351.
20. Imai H., Horiguchi Y., Kubo H. et al. Color Doppler signal enhancement with SH/TH-508 in pancreatic tumors. *Nihon Rinsho*. 1998; 56 (4): 1018–1023.
21. Gebel M., Caselitz M., Bowen-Davies P.E., Weber S. A multicenter, prospective, open label, randomized, controlled phase IIIb study of SH U 508 a (Levovist) for Doppler signal enhancement in the portal vascular system. *Ultraschall Med.* 1998; 19 (4): 148–156.
22. Камалов Ю.Р., Сандриков В.А., Гаврилов А.В. Использование ультразвукового контраста Levovist при обследовании больных опухолями печени, портальной гипертензией и при ортотопической трансплантации печени. *Клиническая физиология. Диагностика – новые методы*; Под. ред. Сандрикова В.А. М.: Аир-Арт, 1998. 144–149.
Kamalov U.R., Sandrikov V.A., Gavrillov A.V. The use of ultrasound contrast Levovist when examining patients with tumors of the liver, portal hypertension and orthotopic liver transplantation. *Klinicheskaya fiziologiya. Diagnostika – novye metody*. Ed. Sandrikov V.A. M.: Air-Art, 1998. 144–149. (In Russian)
23. Щербаклова С.В., Кунцевич Г.И., Чебышева Э.Н. и др. Оценка результатов исследования кровотока у больных хронических панкреатитом и раком поджелудочной железы с помощью Левовиста. *Клиническая физиология. Диагностика – новые методы*; Под. ред. Сандрикова В.А. М.: Аир-Арт, 1998. 149–150.
Scherbakova S.V., Kuntsevich G.I., Chebysheva E.N. et al. Evaluation results of the study of blood flow in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer using Levovist. *Klinicheskaya fiziologiya. Diagnostika – novye metody*. Ed. Sandrikov V.A. M.: Air-Art, 1998. 149–150. (In Russian)
24. Kratzer W., Kächele V., Merkle E. et al. Contrast enhanced power Doppler sonography: comparison of various administration forms of the ultrasound contrast agent Levovist. *Rofo*. 2000; 172 (5): 443–448.
25. Bernatik T., Becker D., Neureiter D. et al. Detection of liver metastases-comparison of contrast-enhanced ultrasound using first versus second generation contrast agents. *Ultraschall. Med.* 2003; 24 (3): 175–179.
26. Chiba Y. Enhanced ultrasonography in the diagnosis of renal tumors. *Nihon Rinsho*. 1998; 56 (4): 1030–104.
27. Kim A.Y., Kim S.H., Kim Y.J., Lee I.H. Contrast-enhanced power Doppler sonography for the differentiation of cystic renal lesions: preliminary study. *J. Ultrasound Med.* 1999; 18 (9): 581–588.
28. Ascenti G., Zimbaro G., Mazziotti S. et al. Doppler power with contrast media in the characterization of renal masses. *Radiol. Med.* 2000; 100 (3): 168–174.
29. Kawauchi A., Hashimoto Y., Kamiya K. et al. Contrast echo imaging on the breast and thyroid cancers. *Nihon. Rinsho*. 1998; 56 (4): 1049–1054.
30. Guazzaroni M., Cossu E., Danese V. et al. Use of SHU 508 A Levovist contrast media in the characterization of solid lesions of the breast. *Radiol. Med.* 1998; 96 (1–2): 35–41.
31. Grüner C., Schönwälder A., Schulz-Wendtland R. et al. What is the role of Doppler color sonography associated with echo-signal enhancing levovist in complementary breast diagnosis? *Aktuelle Radiol.* 1998; 8 (2): 58–62.
32. Lagalla R., Caruso G., Urso R. et al. The correlations between color Doppler using a contrast medium and the neoangiogenesis of small prostatic carcinomas. *Radiol. Med.* 2000; 99 (4): 270–275.
33. Szymański M., Szymański W., Grabiec M., Korenkiewicz J. Evaluation of using Levovist in the differential diagnosis of ovarian tumors. *Ginekol. Pol.* 1999; 70 (6): 444–449.
34. Coppola V., Vallone G., Verrengia D. et al. Doppler color ultrasonography with contrast media in the study of eye and orbit neoplasms. *Radiol. Med.* 1997; 93 (4): 367–373.
35. Correas J., Quay S. EchoGen emulsion: a new ultrasound contrast agent based on phase shift colloids. *Clin. Radiol.* 1996; 51: 11–14.
36. Forsberg F., Roy R., Merton D. et al. Conventional and hypobaric activation of an ultrasound contrast agent. *Ultrasound Med. Biol.* 1998; 24: 1143–1150.
37. Lopez-Ben R., Robbin M.L., Weber T.M. et al. Doppler sonographic enhancement of hepatic hemangiomas and hepatocellular carcinomas after perflenenapent emulsion: preliminary study. *J. Ultrasound Med.* 1999; 18 (2): 109–116.
38. Albrecht T., Patel N., Cosgrove D.O. et al. Enhancement of power Doppler signals from breast lesions with the ultrasound contrast agent EchoGen emulsion: subjective



- and quantitative assessment. *Acad. Radiol.* 1998; Suppl 5. 1: S195–S198.
39. Ragde H., Kenny G.M., Murphy G.P., Landin K. Transrectal ultrasound microbubble contrast angiography of the prostate. *Prostate.* 1997; 32 (4): 279–283.
 40. Totaro R., Del Sette M., Marini C. Echocontrast agents in neurosonology. *Funct. Neurol.* 1999; 14 (4): 235–239.
 41. Rachdi R., Kasdaoui B., Messaoudi F. et al. The approach diagnoses of ovarian tumors by echography. *Tunis. Med.* 2005; 83 (12): 764–769.
 42. Wilson S.R., Burns P.N., Muradali D. et al. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis. *Radiology.* 2000; 215 (1): 153–161.
 43. Jung E.M., Clevert D.A., Rupp N. Contrast-enhanced ultrasound with Optison in percutaneous thermoablation of liver tumors. *Rofo.* 2003; 175 (10): 1403–1412.
 44. Jung E.M., Kubale R., Jungius K.P. et al. Vascularization of liver tumors – preliminary results with Coded Harmonic Angio (CHA), phase inversion imaging, 3D power Doppler and contrast medium-enhanced B-flow with second generation contrast agent (Optison). *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006; 34 (4): 483–497.
 45. Becker D., Strobel D., Bernatik T., Hahn E.G. Echo-enhanced color- and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 53 (7): 784–789.
 46. Jung E.M., Jungius K.P., Rupp N. et al. Contrast enhanced harmonic ultrasound for differentiating breast tumors – first results. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2005; 33 (2): 109–120.
 47. Forsberg F., Piccoli C.W., Merton D.A. et al. Breast lesions: imaging with contrast-enhanced subharmonic US-initial experience. *Radiology.* 2007; 244 (3): 718–726.
 48. Rangasetty U.C., Martinez J.D., Ahmad M. Images in cardiovascular medicine. Contrast-enhanced echocardiography in spindle cell sarcoma of the pericardium. *Circulation.* 2007; 115 (11): e329–e331.
 49. Broillet A., Puginier J., Ventrone R. et al. Assessment of myocardial perfusion by intermittent harmonic power Doppler using SonoVue, a new ultrasound contrast agent. *Invest. Radiol.* 1998; 33 (4): 209–215.
 50. Kaps M., Seidel G., Bokor D. et al. Safety and ultrasound-enhancing potentials of a new sulfur hexafluoride-containing agent in the cerebral circulation. *J. Neuroimaging.* 1999; 9 (3): 150–154.
 51. Lindner J., Wei K., Kaul S. Imaging of Myocardial Perfusion with SonoVue trade mark in Patients with a Prior Myocardial Infarction. *Echocardiography.* 1999; 16 (7, Pt 2): 753–760.
 52. Bogdahn U., Hölscher T., Rosin L. et al. Contrast-Enhanced Transcranial and Extracranial Duplex Sonography: Preliminary Results of a Multicenter Phase II/III Study with SonoVue trade mark. *Echocardiography.* 1999; 16 (7, Pt 2): 761–766.
 53. Rovai D., Morales M., Amyot R. et al. Clinical experience with SonoVue in myocardial perfusion imaging. *Echocardiography.* 2000; 17 (6, Pt 2): 17–23.
 54. Madjar H., Prömpeler H., Del Favero C. et al. A new Doppler signal enhancing agent for flow assessment in breast lesions. *Eur. J. Ultrasound.* 2000; 12 (2): 123–130.
 55. SonoVue International non-proprietary name: sulfur hexafluoride. Assessment report. Ed. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). UK: EMA, 2014; 1–33.
 56. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L. et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall. Med.* 2004; 25 (4): 249–256.
 57. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008. *Ultraschall. Med.* 2008; 29 (1): 28–44.
 58. Claudon M., Dietrich C., Choi B. et al. 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; 39 (2): 187–210.
 59. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012; 33 (1): 33–59.
 60. Aneta D., Jacek R., Joanna K. et al. The Effect of Contrast Medium SonoVue on the Electric Charge Density of Blood Cells. *J. Membrane Biol.* 2012; 245: 15–22.
 61. Blomley M., Cooke J., Unger E., et al. Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound. *BMJ.* 2001; 322 (7296): 1222–1225.
 62. Burns P., Wilson S. Microbubble contrast for radiological imaging: Principles. *Ultrasound Q.* 2006; 22 (1): 5–13.
 63. Bolondi L., Correas J., Lencioni R. et al. New perspectives for the use of contrast-enhanced liver ultrasound in clinical practice. *Dig. Liver Dis.* 2007; 39 (2): 187–195.
 64. Piscaglia F., Lencioni R., Sagrini E. et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 2010; 36 (4): 531–550.
 65. Morel D., Schwieger I., Hohn L. et al. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest. Radiol.* 2000; 35 (1): 80–85.
 66. Larsson M., Nowak G., Paradossi G. et al. Endocardial border delineation capability of a novel multimodal polymer-shelled contrast agent. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2014; 12: 24.
 67. Bokor D., Chambers J., Rees P. et al. Clinical safety of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging, in healthy volunteers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Invest. Radiol.* 2001; 36 (2): 104–109.
 68. Jakobsen J., Oyen R., Thomsen H. et al. Safety of ultrasound contrast agents. *Eur. Radiol.* 2005; 15 (5): 941–945.
 69. Piscaglia F., Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med. Biol.* 2006; 32 (9): 1369–1375.
 70. Gaibazzi N., Squeri A., Ardissino D. et al. Safety of contrast flash-replenishment stress echocardiography in 500 patients with a chest pain episode of undetermined origin within the last 5 days. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10 (6): 726–732.
 71. Brenner D., Hall E. Computed tomography - an increasing source of radiation exposure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (22): 2277–2284.
 72. Wilson S., Greenbaum L., Goldberg B. Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles? *Am. J. Roentgenol.* 2009; 193 (1): 55–60.
 73. Beaton C., Cochlin D., Kumar N. Contrast enhanced ultrasound should be the initial radiological investigation to characterise focal liver lesions. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010; 36 (1): 43–46.



74. De Castro S., Agati L., Cartoni D. Harmonic imaging with Levovist for transthoracic echocardiographic reconstruction of left ventricle in patients with post-ischemic left ventricular dysfunction and suboptimal acoustic windows. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2000; 13 (2): 139–145.
75. Цвибель В.Дж., Пеплерито Д.С. Ультразвуковое исследование сосудов; Под ред. В.В. Митькова, Ю.Н. Никитина, Л.В. Осипова: пер. с англ. В.В. Борисенко, Е.И. Кремневой, М.И. Киселёвой и др. М.: Видар-М, 2008. 646 с.
Tsvibel V.Dzh., Peplerito D.S. Ultrasonic research of vessels. Eds. V.V. Mitkov, Yu.N. Nikitin, L.V. Osipov; Transl. from engl. V.V. Borisenko, E.I. Kremneva, M.I. Kiselyova, et al. M.: Vidar-M, 2008.; 646 p. (In Russian)
76. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время. 1999. 288 с.
Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Ultrasonic angiology. M.: Real time, 1999. 288 p. (In Russian)
77. De Castro S., Agati L., Cartoni D. Harmonic imaging with Levovist for transthoracic echocardiographic reconstruction of left ventricle in patients with post-ischemic left ventricular dysfunction and suboptimal acoustic windows. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2000; 13 (2): 139–145.
78. Greis C. Contrast-Enhanced Ultrasound in General Imaging. Springer-Verlag, 2005.
79. Bertolotto M. Value of contrast-enhanced ultrasonography for detecting renal infarcts proven by contrast enhanced CT. A feasibility study. *Eur. Radiol.* 2008; 18: 376–383.
80. Correas J.M. Contrast-enhanced ultrasonography: renal applications. *J. Radiol.* 2003; 84: 2041–2054.