

Сравнительная характеристика ультразвуковых контрастных препаратов (обзор литературы)

А.Ю. Васильев, В.В. Капустин, Ю.Н. Васильева, Я.А. Шумина

ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Представлены результаты сравнительного анализа ультразвуковых контрастных препаратов, применяющихся в разных странах. Обзор научного материала выполнен на основе данных российских и зарубежных исследователей за последние 10 лет. Описано применение ультразвуковых контрастных препаратов в клинической практике с диагностической и лечебной целями. Отмечены факторы, влияющие на выбор того или иного препарата.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, ультразвуковые контрастные препараты, ультразвуковое исследование с контрастным усилением.

1. История развития

История развития ультразвуковых контрастных препаратов (УЗКП) началась относительно недавно – несколько десятков лет назад. Впервые феномен усиления яркости крови на экране ультразвукового сканера заметил кардиолог С.Р. Joyner в 1968 г.

Рентгеноконтрастный раствор, введенный в сердце пациента через катетер, случайно попал в аорту, и врач обратил внимание на особенно яркое изображение непосредственно в момент введения препарата [1]. Данным феноменом заинтересовались R. Gramiak и P.M. Shah, которые и описали его в 1968 г. [2]. Взболтанный физиологический раствор (“shaken saline”) некоторое время применялся для диагностики изменений в правых отделах сердца. В 1980–1990-х гг. S. Feinberg обнаружил, что при наличии некоторого количества крови пациента в шприце со взболтанным физиологическим раствором эффект усиления контрастности был более продолжительным, чем без нее. Данное явление объяснялось стабилизацией микропузырьков альбуминами плазмы крови пациента [1]. Однако во время клинических исследований возникло несколько проблем, которые еще только предстояло решить.

Первым затруднением, с которым пришлось столкнуться, была невозможность прохождения микропузырьков через легочные капилляры после внутривенного введения препарата, так как диаметр пузырь-

А.Ю. Васильев – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. В.В. Капустин – д.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Ю.Н. Васильева – к.м.н., старший лаборант кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Я.А. Шумина – клиническийординатор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 127206 г. Москва, ул. Вучетича, д. 9а, стр. 1, МГМСУ, кафедра лучевой диагностики. Шумина Яна Андреевна. Тел.: +7 (495) 611-01-77. E-mail: yana.shu92@gmail.com

ков воздуха был больше диаметра самых маленьких легочных сосудов [3]. Решением данной проблемы явилась разработка микропузырьков с оболочкой, благодаря которой удалось задавать им определенный диаметр, теоретически позволяющий проходить в сосуды большого круга кровообращения, преодолевая легочные капилляры [1].

Как уже было отмечено, микропузырьки, наполненные обычным воздухом, быстро выводятся через легкие. Современные УЗКП представляют собой пузырьки, заполненные не воздухом, а высокоплотными газами – гексафторидом серы или перфторуглеродами, которые обладают низкой диффузионной способностью, что позволяет им не проникать сквозь оболочку микропузырька, и малой растворимостью в крови. В результате применения УЗКП на основе данных газов время усиления сигнала и продолжительность исследования увеличились до нескольких минут, что обеспечило должную эффективность исследования [3].

В настоящее время УЗКП обладают общими необходимыми свойствами: диаметром меньшим, чем диаметр эритроцита; газы, наполняющие микропузырек, инертны, то есть не вступают в реакции с тканями организма; препараты устойчивы к давлению в легочных капиллярах и в камерах сердца; времени их циркуляции в кровеносном русле достаточно для обеспеченияной должной продолжительности исследования [3].

2. Механизм действия

УЗКП способствуют усилинию акустического сигнала и, как следствие, более четкой визуализации кровотока или ткани. Механизм заключается в том, что газ, находящийся в микропузырьках, и кровь имеют большую разницу в величинах акустического сопротивления, в результате чего происходят усиление отраженного акустического сигнала и улучшение визуализации сосудистого русла (вплоть до капилляров). Также под воздействием акустических волн возникают попеременные

сжатие и разрежение среды, включающей в себя и ткани, и микропузырьки [4].

3. Способы введения

УЗКП вводят в локтевую вену двумя способами: болюсно или струйно. Болюсное введение осуществляется со скоростью 2–4 мл/с. Эффект контрастного усиления возникает практически сразу, однако вскоре происходит быстрое затухание. Недостатком болюсного введения УЗКП является появление артефактов (например, чрезмерное усиление) на пике контрастирования. Болюсное введение УЗКП не требует дополнительного технического оснащения, подходит для всех исследований, кроме расчетов перфузии. Также можно вводить повторную дозу по показаниям для уточнения структуры органа [5].

Для осуществления струйного введения требуется специальный аппарат – инфузионный насос. Контрастное усиление наступает позже, чем при болюсном методе введения, однако препарат вымывается значительно дольше, что увеличивает время исследования и позволяет проводить расчеты перфузии [5].

4. Классификация УЗКП

УЗКП классифицируют, исходя из состава наполняющего вещества и оболочки. Наполняющим веществом являются: обычный воздух, углекислый газ или высокоплотные газы. Препараты, состоящие из микропузырьков, заполненных воздухом, имеют три вида оболочки – на основе галактозы, альбумина и цианакрилата. В настоящее время наиболее активно применяются УЗКП на основе высокоплотных газов – перфторуглеродов и гексафторида серы. УЗКП с перфторуглеродами имеют два вида оболочки – фосфолипидную и на основе альбумина [3, 6–10]. Классификация УЗКП на основе наполнителя и оболочки приведена в табл. 1. Характеристики УЗКП, получивших наибольшее распространение в настоящее время, представлены в табл. 2.

Таблица 1. Классификация УЗКП [6–9, 11]

Оболочка	Наполнитель	
	Перфторуглероды	Гексафторид серы
Фосфолипидная	Definity, Sonazoid	SonoVue, Lumason
На основе альбумина	Optison	–

Таблица 2. Характеристики УЗКП [6–9, 11]

УЗКП	SonoVue	Definity	Sonazoid	Optison	Lumason
Фирма и страна-производитель	Bracco Diagnostics, Италия	Lantheus MI, США	GE Healthcare, Япония	GE Healthcare, Норвегия	Bracco Diagnostics, Италия
Год подтверждения	2001	2001	2007 (Япония), 2012 (в мире)	2008	2014
Наполнитель	Серы гексафторид	Перфтор-пропан	Перфторбутан	Перфтор-пропан	Серы гексафторид
Оболочка	Фосфолипиды	Фосфолипиды	Фосфолипиды	Альбумин	Фосфолипиды
Показания к применению	Контрастирование левого желудочка/определение границ эндокарда, заболевания молочной железы, печени, сосудов	Контрастирование левого желудочка/определение границ эндокарда, заболевания печени и почек	Образования печени и молочной железы	Контрастирование левого желудочка/определение границ эндокарда, исследование сосудов	Контрастирование левого желудочка/определение границ эндокарда, исследование сосудов
Страны, в которых применяется	Австрия, Бельгия, Болгария, Бразилия, Великобритания, Венгрия, Германия, Гонконг, Греция, Дания, Индия, Ирландия, Исландия, Испания, Италия, Канада, Китай, Латвия, Литва, Люксембург, Мальта, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Россия, Румыния, Сингапур, Словакия, Словения, США, Финляндия, Франция, Чехия, Швейцария, Швеция, Эстония, Южная Корея, Япония	Австрия, Бразилия, Израиль, Индия, Канада, Мексика, Новая Зеландия, ОАЭ, Сингапур, США, Южная Корея	Китай, Норвегия, Южная Корея, Япония	Австрия, Бельгия, Болгария, Бразилия, Великобритания, Венгрия, Германия, Греция, Дания, Ирландия, Испания, Латвия, Литва, Люксембург, Мальта, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Румыния, Словакия, Словения, США, Финляндия, Франция, Чехия, Швеция, Эстония	США

5. Физико-химические параметры

Все рассматриваемые УЗКП обладают оболочкой, обеспечивающей сохранение малого диаметра, стабильность микропузырьков инюю продолжительность исследования. Свойством всех оболочек является биосовместимость с тканями человека, что позволяет препарату встраиваться в метаболизм организма и утилизироваться в печени или выводиться через почки. Наиболее распространенным веществом оболочки являются фосфолипиды (SonoVue, Lumason, Definity, Sonazoid) [6–8, 11]. Такие оболочки называют мягкими. Средний диаметр микропузырьков 2,5 мкм. Имеется и недостаток – возможное возникновение аллергических реакций. Оболочка из сывороточного альбумина человека (Optison) относится к жестким, средний диаметр таких микропузырьков больше, чем у препаратов с мягкой оболочкой – 3,0–4,5 мкм [9].

Основные применяемые в настоящее время УЗКП содержат под оболочкой высокоплотные газы – перфторуглероды (Optison, Definity, Sonazoid) и гексафторид серы (SonoVue, Lumason) [6–9, 11]. Данные вещества инертны, не токсичны, выводятся через легкие с выдыхаемым воздухом. Гексафторид серы очень устойчив к давлению, обладает крайне низкой растворимостью в крови [1]. Препараты, содержащие гексафторид серы, позволяют проводить исследование в среднем в течение 2–8 мин [6]. Особенностью перфторуглеродов является их способность накапливаться в тканях организма. Перфторуглероды захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы (преимущественно печенью, селезенкой), а также просачиваются через стенку воспаленных сосудов или сосудов опухоли в интерстициальную ткань, где поглощаются макрофагами [3]. В ультразвуковой диагностике применяются следующие перфторуглероды: перфторпропан (Optison, Definity) и перфторбутан (Sonazoid).

6. Клиническое применение

Заболевания сердечно-сосудистой системы

УЗКП изначально использовались при исследовании сердечно-сосудистой системы. У 4 из 5 рассматриваемых препаратов (SonoVue, Optison, Lumason, Definity) ос-

новным показанием к применению являются необходимость контрастирования левого желудочка и определение границ эндокарда (left ventricular opacification/endocardial border definition (LVO/EBD)) при подозрении на сердечную патологию или при ее наличии [5–9, 12]. Препарат SonoVue на данный момент используется примерно в 40 странах мира при эхокардиографии (LVO/EBD), при допплеровском исследовании сосудов печени, селезенки и молочной железы, воротной вены, наружной сонной артерии, а также периферических артерий [12]. В США используют Lumason, обладающий идентичным составом и свойствами [6, 7]. При однократном введении необходимой дозы препарата он вызывает усиление эхосигнала от 3 до 8 мин при эхокардиографии. На данный момент основным применением Lumason и Optison являются эхокардиография и исследование сосудов [7, 13]. Была доказана роль УЗКП (SonoVue, Optison) в визуализации сонной артерии при определении степени ее стеноза и выявлении атеросклеротических бляшек [14–16].

Заболевания молочных желез

Активно применяются УЗКП и для оценки степени васкуляризации опухолевых образований молочной железы, а также дифференцировки доброкачественных и злокачественных процессов [13, 17–20]. Препараты SonoVue, Optison и Sonazoid повышают эффективность дифференциального диагноза доброкачественных и злокачественных опухолей, эхография с их применением обладает высокой чувствительностью и специфичностью [13, 17, 19]. Definity эффективен в визуализации кровоснабжения рака молочной железы [21]. Optison может применяться и во время высокочастотной ультразвуковой абляции – возникает усиление эффекта кавитации [22]. Одно из исследований, проводимых с препаратом Sonazoid, выявило его возможность дифференцировать образования диаметром менее 14 мм [20].

Заболевания органов брюшной полости

Выявление очаговых поражений печени крайне важно, так как помимо возможности развития первичных опухолей печень является вторым органом по частоте гема-

тогенного метастазирования [23]. Спустя 10–20 с после введения УЗКП попадает в печеночную артерию и наступает артериальная фаза, продолжающаяся в течение 10–20 с. Спустя 30–35 с после инъекции УЗКП поступает в печень через воротную вену. Данная фаза называется порталной и длится около 120 с. Следующая фаза – поздняя, наступает спустя 120 с после введения препарата и продолжается в течение 4–6 мин. Поздняя фаза обусловлена захватом синусоидами печени УЗКП и последующим постепенным его вымыванием через печеночные вены с выведением через легкие [23]. Перечисленные фазы контрастирования выявляются при применении любого УЗКП, однако следует отметить, что препарат Sonazoid обеспечивает четвертую фазу – постваскулярную (так называемую купферовскую). Постваскулярная фаза связана с захватом купферовскими клетками печени перфторбутана и медленным его выведением, что было подтверждено при электронной микроскопии несколькими исследователями: C. Marelli (1999), F. Forsberg (2002), G.M. Kindberg (2003) [24]. Данная фаза начинается спустя 10 мин после введения препарата и длится более часа, что делает Sonazoid крайне информативным препаратом в выявлении и дифференцировании очаговых образований печени [6, 23, 25]. Злокачественные новообразования не имеют клеток Купфера, в результате чего они не накапливают УЗКП. Использование УЗКП делает возможным выявление метастазов в печени, которые будут визуализироваться в виде гипоэхогенных округлых образований с дефектом усиления [23].

Было доказано, что точность ультразвукового исследования с контрастным усилением в выявлении опухолевых образований печени сопоставима по своей точности с компьютерной томографией и магнитно-резонансной томографией с контрастным усилением [24].

M. Claudon et al. (2013) [25] были обозначены препараты, наиболее часто применяемые при исследовании заболеваний печени. Ими являлись Sonazoid, SonoVue и Definity.

УЗКП используются и при исследовании селезенки. Были проведены исследования с препаратом SonoVue, которые выявили возможность его применения в дифференцировании доброкачественных и злокаче-

ственных опухолей селезенки и метастазов в ней, а также в выявлении кист [15, 26].

Также были выполнены работы, доказывающие диагностическую ценность применения УЗКП при исследовании травм паренхиматозных органов, причем точность диагностики повреждений печени и селезенки обладает чувствительностью, сопоставимой с компьютерной томографией с контрастным усилением [27, 28].

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением является информативным методом в оценке степени активности воспалительных заболеваний кишечника, в особенности болезни Крона. Клиническая диагностика с оценкой эффективности лечения зачастую затруднена из-за применения препаратов, маскирующих симптомы болезни, а использование компьютерной томографии при каждом эпизоде обострения неприемлемо [29]. M. Bialecki et al. [30] была выявлена связь между степенью активности заболевания и степенью контрастного усиления на основе оценки кровоснабжения стенки кишки при применении препарата SonoVue.

В исследовании поджелудочной железы распространенным методом является эндоскопическое ультразвуковое исследование с контрастным усилением, которое, по данным одного из исследований, обладает чувствительностью 95,8%, специфичностью 92,6% [31]. Y. Wang et al. [16] выявили, что при помощи УЗКП можно определить динамику роста опухоли поджелудочной железы с оценкой ее васкуляризации. Проводились подобные исследования с препаратами SonoVue, Definity и Sonazoid [32–34]. Исследования с применением Definity показали, что данный УЗКП позволяет значительно улучшить визуализацию границ опухоли, делать более точные предположения о наличии доброкачественного или злокачественного процесса [32]. Также была выявлена возможность применения УЗКП при диагностике травмы поджелудочной железы [35].

Заболевания почек

УЗКП применяются для улучшения качества визуализации почечного кровотока, благодаря чему возможны определение дефицита кровоснабжения почек, визуализация участков инфаркта, коркового нек-

роза, кист, абсцессов. Подозрение на наличие опухоли почки является одним из показаний к применению ультразвукового исследования с контрастированием. УЗКП применяются после радиочастотной абляции небольших гиперваскуляризованных опухолей почек с целью обнаружения остаточной опухоли или ее рецидивов [15]. Было проведено исследование с Definity и Optison, в результате которого сделан вывод о 100%-й чувствительности и 95%-й специфичности ультразвукового исследования с контрастным усилением в определении характера почечных образований [36].

Заболевания органов малого таза

На данный момент проводятся исследования, оценивающие возможность применения ультразвукового исследования с контрастным усилением для оценки заболеваний органов малого таза. При обследовании с препаратом SonoVue было выявлено его влияние на повышение точности оценки васкуляризации опухолей яичников, в результате чего можно более надежно высказываться об их доброкачественности или злокачественности [37, 38]. Доказана эффективность данного препарата и в диагностике внутриматочных синехий [39]. В улучшении визуализации опухолей яичников также выявлена роль препарата Definity, после чего было высказано предположение о введении данной процедуры в стандартное скрининговое обследование [38].

Также в гинекологии УЗКП используются в лечебных целях. Применение SonoVue во время абляции высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (*HIFU*-абляции) позволяет уменьшить время абляции и энергетические затраты в процессе данного метода лечения миомы матки за счет усиления эффекта кавитации [40].

УЗКП применяются и для диагностики органов мужской репродуктивной системы. Были проведены исследования с целью определения возможности применения УЗКП в оценке васкуляризации опухолей предстательной железы, в результате чего можно будет более точно говорить о доброкачественности или злокачественности процесса. Зарубежными авторами отмечено, что использование УЗКП позволит снизить количество проводимых биопсий, однако

данний метод диагностики еще находится в стадии разработки [29, 41].

7. Противопоказания, побочные реакции

Противопоказания

Все УЗКП имеют общие противопоказания – реакция гиперчувствительности к компонентам препарата и наличие у пациента порока сердца, сопровождающегося цианозом (так называемые шунты с правовенным сбросом) [6–9, 11]. Касательно Sonazoid, его нельзя применять при аллергии на яичный белок [42].

Противопоказания к использованию SonoVue были определены European Medicines Agency (EMA) в 2004 г., а в 2007 г. в США Food and Drug Administration (FDA) установило противопоказания к применению Definity и Optison у больных с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как острый коронарный синдром, клинически нестабильная ишемическая болезнь сердца, остшая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, неконтролируемая артериальная гипертензия. Тогда же было введено правило мониторинга всех пациентов в течение 30 мин после проведения инъекции препарата. Также противопоказанием к применению SonoVue, Lumason, Optison и Definity является почечная и печеночная недостаточность (в терминальной стадии), в то время как почечная недостаточность любой стадии является противопоказанием к применению Sonazoid [6–9, 11].

В настоящее время крайне малоизученным вопросом остается возможность применения ультразвукового исследования с контрастным усилением во время беременности и вскармливания. Был проведен опыт, посвященный влиянию УЗКП на проникаемость плацентарного барьера крыс. В результате исследования были выявлены накопление УЗКП в плаценте и незначительное его количество в трофобласте [43]. Исследование позволило сделать вывод, что УЗКП незначительно влияют на проникаемость плаценты. Но работ, посвященных изучению влияния УЗКП на беременность и лактацию, крайне мало. Данные состояния являются противопоказанием к применению SonoVue и Lumason согласно инструкции. Optison и Definity при беремен-

ности можно применять только в случае превалирования пользы над риском, однако оценка влияния УЗКП на здоровье ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не была исследована. Данные о возможности применения Sonazoid в период беременности и вскармливания отсутствуют [6–9, 11].

Побочные реакции

Частота возникновения побочных реакций УЗКП в целом различна. Данные приведены в табл. 3. Наиболее распространенные побочные реакции SonoVue, Lumason, Optison и Definity приведены в табл. 4. Побочные эффекты Sonazoid помимо головной боли: диарея, альбуминурия, нейтропения [6–9, 11, 20].

Стоит отметить, что существует теория, предполагающая риск переноса вирусного или прионного заболевания через человеческий альбумин, из которого состоит оболочка препарата Optison [1]. Несмотря на то что это маловероятно, этический комитет установил, что предупреждение о наличии человеческого белка в составе препарата должно быть указано в информационном листе, который выдают пациенту перед процедурой. В результате это привело к отказу некоторого числа больных от исследования с УЗКП [1].

Таблица 3. Частота возникновения побочных реакций при применении УЗКП [6–9, 11]

УЗКП	Частота возникновения побочных реакций, %
SonoVue	6–7
Definity	8,4
Lumason	4,9
Optison	16,8
Sonazoid	11,4

Таблица 4. Наиболее частые побочные реакции и частота их возникновения [6–9, 11]

Побочные реакции	Частота возникновения побочных реакций, %
Головная боль	0,9–5,4
Тошнота	0,6–4,3
Кровоподтеки, парестезии и болезненные ощущения в месте инъекции	0,2–0,6

8. Заключение

Анализ клинического применения и особенностей использования УЗКП показал, что они значительно расширяют диагностические возможности метода. В то же время работ, посвященных сравнению эффективности различных УЗКП, явно недостаточно. Большинство клинических исследований проводилось с УЗКП SonoVue, так как он распространен более чем в 36 странах мира, обладает низкой частотой возникновения аллергических реакций, потому и удобен при использовании в ранее неисследованных областях. Характеристики и возможности Lumason идентичны SonoVue, несмотря на отсутствие широкого представления результатов испытаний с Lumason. Связано это с применением препарата только в одной стране – США. Sonazoid является одним из основных УЗКП для диагностики образований печени и молочной железы, что, по-видимому, и будет обуславливать дальнейшие перспективы его применения. УЗКП Optison и Definity обладают преимуществом перед другими в виде возможности использования их у беременных женщин.

Таким образом, на выбор того или иного УЗКП оказывают влияние следующие факторы: показания и область применения; группа пациентов, в которой планируется применение с учетом противопоказаний; страна, где используется препарат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lencioni R. Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents. Pisa: Springer Science & Business Media, 2006. P. 3–12.
2. Klein A.L., Asher C.R. Clinical Echocardiography Review: a Self-Assessment Tool. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 544 p.
3. Quaia E. Contrast Media in Ultrasonography: Basic Principles and Clinical Applications. Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2005. P. 1–30.
4. Кардиология: Национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1 232 с.
5. Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности // Russian Electronic Journal of Radiology. 2012. Т. 2. № 1. С. 20–28.
6. СоноВью – контрастный препарат для ультразвуковой диагностики. Режим доступа: // <http://бракко.рф/sonovue>, свободный. Загл. с экрана.
7. Lumason (sulfur hexafluoride lipid-type A microspheres). Режим доступа: // <http://imaging.bracco.com/us-en/lumason>, свободный. Загл. с экрана.

8. Definity. Prescribing information. Режим доступа: // http://www.definityimaging.com/prescribing_info.html, свободный. Загл. с экрана.
9. Optison. Prescribing information. Режим доступа: // <https://www.drugs.com/pro/optison.html>, свободный. Загл. с экрана.
10. CEUS Around the World // International Contrast Ultrasound Society (ICUS). Режим доступа: // <http://www.icus-society.org/attachments/article/103/ICUS%20-%20CEUS%20Around%20the%20World.pdf>, свободный. Загл. с экрана.
11. Ultrasound Contrast Agent Sonazoid for Injection Released for Sale. Режим доступа: // http://www.daiichi-sankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/005564.html, свободный. Загл. с экрана.
12. Pellerito J., Polak J.F. Introduction to Vascular Ultrasonography. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2012. 704 p.
13. Nakata N., Ohta T., Nishioka M., Takeyama H., Toriumi Y., Kato K., Nogi H., Kamio M., Fukuda K. Optimization of region of interest drawing for quantitative analysis: differentiation between benign and malignant breast lesions on contrast-enhanced sonography // *J. Ultrasound Med.* 2015. V. 34. No. 11. P. 1969–1976.
14. Iezzi R., Petrone G., Ferrante A., Lauriola L., Vincenzoni C., la Torre M.F., Snider F., Rindi G., Bonomo L. The role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in visualizing atherosclerotic carotid plaque vulnerability: Which injection protocol? Which scanning technique? // *Eur. J. Radiol.* 2015. V. 84. No. 5. P. 865–871.
15. Bertolotto M., Catalano O. Contrast-enhanced ultrasound: past, present, and future // *Ultrasound Clin.* 2009. V. 4. No. 3. P. 339–367.
16. Wang Y., Yan K., Fan Z., Sun L., Wu W., Yang W. Contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic carcinoma: correlation with pathologic findings // *Ultrasound Med Biol.* 2008. V. 42. No. 4. P. 891–898.
17. Liu H., Jiang Y., Dai Q., Zhu Q., Wang L., Zhang J., Yang Q. Differentiation of benign and malignant sub-1-cm breast lesions using contrast-enhanced sonography // *J. Ultrasound Med.* 2015. V. 34. No. 1. P. 117–123.
18. Hoyt K., Umphrey H., Lockhart M., Robbin M., Forero-Torres A. Ultrasound imaging of breast tumor perfusion and neovascular morphology // *Ultrasound Med Biol.* 2015. V. 41. No. 9. P. 2292–2302.
19. Hu Q., Wang X.Y., Zhu S.Y., Kang L.K., Xiao Y.J., Zheng H.Y. Meta-analysis of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant breast lesions // *Acta Radiol.* 2015. V. 56. No. 1. P. 25–33.
20. Miyamoto Y., Ito T., Takada E., Omoto K., Hirai T., Moriyasu F. Efficacy of sonazoid (perflubutane) for contrast-enhanced ultrasound in the differentiation of focal breast lesions: phase 3 multicenter clinical trial // *Am. J. Roentgenol.* 2014. V. 202. No. 4. P. 400–407.
21. Dahibawkar M., Forsberg M.A., Gupta A., Jaffe S., Dulin K., Eisenbrey J.R., Halldorsdottir V.G., Forsberg A.I., Dave J.K., Marshall A., Machado P., Fox T.B., Liu J.B., Forsberg F. High and low frequency subharmonic imaging of angiogenesis in a murine breast cancer model // *Ultrasonics.* 2015. V. 62. No. 8. P. 50–55.
22. Kim Y.S., Rubio V., Qi J., Xia R., Shi Z.Z., Peterson L., Tung C.H., O'Neill B.E. Cancer treatment using an optically inert Rose Bengal derivative combined with pulsed focused ultrasound // *J. Control. Release.* 2011. V. 156. No. 3. P. 315–322.
23. Abel M., Teoh W.C., Leen E. Contrast evaluation of liver masses // *Ultrasound Clin.* 2014. V. 9. No. 4. P. 605–623.
24. Guo L.H., Xu H.X. Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Controversy over the ASSLD Guideline // *Biomed Res. Int.* 2015: 349172. Doi: 10.1155/2015/3491722015.
25. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B.B., Lassau N., Leen E.L.S., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Westcott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29.
26. Von Herbay A., Barreiros A.P., Ignee A., Westendorff J., Gregor M., Galle P.R., Dietrich C. Contrast-enhanced ultrasonography with SonoVue: differentiation between benign and malignant lesions of the spleen // *J. Ultrasound Med.* 2009. V. 28. No. 4. P. 421–434.
27. Kanemoto H., Onho K., Takahashi M., Fujino Y., Tsujimoto H. Vascular and Kupffer imaging of canine liver and spleen using the new contrast agent Sonazoid // *J. Vet. Med. Sci.* 2008. V. 70. No. 11. P. 1265–1268.
28. Mishima M., Toh U., Iwakuma N., Takenaka M., Furukawa M., Akagi Y. Evaluation of contrast Sonazoid-enhanced ultrasonography for the detection of hepatic metastases in breast cancer // *Breast Cancer.* 2014. V. 23. No. 2. P. 231–241.
29. Wilson S.R., Burns P.N. Microbubble-enhanced US in body imaging: what role? // *Radiology.* 2010. V. 257. No. 1. P. 24–39.
30. Bialecki M., Bialecka A., Laskowska K., Kłopocka M., Liebert A., Lemanowicz A., Serafin Z. Contrast-enhanced ultrasonography for the determination of Crohn's disease activity – preliminary experience // *Pol. J. Radiol.* 2014. V. 79. No. 1. P. 70–74.
31. Matsubara H., Itoh A., Kawashima H., Kasugai T., Ohno E., Ishikawa T., Itoh Y., Nakamura Y., Hiramatsu T., Nakamura M., Miyahara R., Ohmiya N., Ishigami M., Katano Y., Goto H., Hirooka Y. Dynamic quantitative evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic diseases // *Pancreas.* 2011. V. 40. No. 7. P. 1073–1079.
32. Ang T.L., Teo E.K., Ang D., Kwek A.B., Fock K.M. A pilot study of contrast harmonic endosono-

- graphy using DEFINITY™ in the evaluation of suspected pancreatic and peri-ampullary malignancies // J. Interv. Gastroenterol. 2011. V. 1. No. 4. P. 160–165.
33. Kobayashi G., Fujita N., Noda Y., Ito K., Horaguchi J., Koshida S., Kanno Y., Ogawa T., Masu K., Michikawa Y. Vascular image in autoimmune pancreatitis by contrast-enhanced color-Doppler endoscopic ultrasonography: comparison with pancreatic cancer // Endosc. Ultrasound. 2014. V. 3. Suppl. 1. P. S13.
34. Hocke M., Cui X.W., Domagk D., Ignee A., Dietrich C.F. Pancreatic cystic lesions: the value of contrast-enhanced endoscopic ultrasound to influence the clinical pathway // Endosc. Ultrasound. 2014. V. 3. No. 2. P. 123–130.
35. Miele V., Piccolo C.L., Galluzzo M., Ianniello S., Sessa B., Trinci M. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma // Br. J. Radiol. 2015. V. 89. No. 5. P. 1–15.
36. Barr R.G., Peterson C., Hindi A. Evaluation of indeterminate renal masses with contrast-enhanced US: a diagnostic performance study // Radiology. 2014. V. 271. No. 1. P. 133–142.
37. Maxim A.R., Badea R., Tamas A., Traila A. Contrast-enhanced ultrasound in ovarian tumors – diagnostic parameters: method presentation and initial experience // Clujul Medical. 2013. V. 86. No. 1. P. 31–35.
38. Fleischer A.C., Lyshchik A., Andreotti R.F., Hwang M., Jones H.W. 3rd, Fishman D.A. Advances in sonographic detection of ovarian cancer: depiction of tumor neovascularity with microbubbles // Am. J. Roentgenol. 2010. V. 194. No. 2. P. 343–348.
39. Yan L., Wang A., Bai R., Shang W., Zhao Y., Wang W., Guo W. Application of SonoVue combined with three-dimensional color power angiography in the diagnosis and prognosis evaluation of intrauterine adhesion // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016. V. 198. P. 68–72.
40. Isern J., Pessarrodona A., Rodriguez J., Vallejo E., Gimenez N., Cassado J., De Marco J.A., Pedrerol A. Using microbubble sonographic contrast agent to enhance the effect of high intensity focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids // Ultrason. Sonochem. 2015. V. 27. No. 6. P. 688–693.
41. Gao Y., Liao X.H., Lu L., Wang L., Ma Y., Qin H.Z., Yan X., Guo P. Contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the detection of diffuse prostate cancer // Clin. Radiol. 2016. V. 71. No. 3. P. 258–264.
42. Thomas Jefferson University. Contrast Ultrasound Detection of Sentinel Lymph Nodes // A service of the U.S. National Institutes of Health. Режим доступа: // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02652923>, свободный. Загл. с экрана.
43. Hua X., Zhu L.P., Zhong H., Xue Y.F., Chen Z.H. Effects of diagnostic contrast-enhanced ultrasound on permeability of placental barrier: a primary study // Placenta. 2009. V. 30. No. 9. P. 780–784.

Comparison of Ultrasound Contrast Agents (Literature Review)

A.Yu. Vasiliev, V.V. Kapustin, Yu.N. Vasilieva, Ya.A. Shumina

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

A.Yu. Vasiliev – M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences; Professor, Division of Radiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. V.V. Kapustin – M.D., Ph.D., Associate Professor, Division of Radiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Yu.N. Vasilieva – M.D., Ph.D., Division of Radiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Ya.A. Shumina – M.D., Division of Radiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Comparative analysis of ultrasound contrast agents used in different countries is presented. The review is based on the studies done over the past ten years. The application of ultrasound contrast agents in clinical practice for diagnostic and therapeutic purposes is described.

Key words: ultrasound diagnostics, ultrasound contrast agent (UCA), contrast-enhanced ultrasound (CEUS).