

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением у детей – возможности применения в онкологической практике

Е.В. Феоктистова, Л.А. Белякова, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Приведен обзор литературы о применении ультразвукового исследования с контрастным усилением в педиатрии, в том числе в детской онкологии, который показывает все преимущества данного метода обследования. Изложены общепризнанные на сегодняшний день показания и противопоказания к ультразвуковому исследованию с контрастным усилением. Представлены основные ультразвуковые контрастные препараты и их официально разрешенные области применения. Проанализированы данные клинических исследований, указывающие на безопасность применения ультразвуковых контрастных препаратов в детском возрасте. Приведены результаты применения ультразвукового исследования с контрастным усилением для дифференциальной диагностики очаговых поражений печени и динамической оценки кровоснабжения опухоли при проведении таргетной терапии, направленной на подавление ангиогенеза.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование с контрастным усилением, ультразвуковые контрастные препараты, детская онкология.

ВВЕДЕНИЕ

Ультразвуковое исследование является бесспорным лидером первичной визуальной диагностики в педиатрии. Разрешающая способность современного ультразвукового оборудования дает возможность осмотра образований самого малого размера (до нескольких миллиметров), расположенных как поверхностно, так и в глубине анатомических образований. Однако при использовании сканирования в В-режиме, даже с учетом применения всех существующих доплеровских методов оценки кровотока, в большинстве случаев сложно сделать заключение о природе объемного образования. Следовательно, возникает необходимость в проведении компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1–3]. Такой алгоритм обсле-

Е.В. Феоктистова – к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Л.А. Белякова – младший научный сотрудник отдела оптимизации лечения солидных новообразований ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. С.Р. Варфоломеева – д.м.н., профессор, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, отделение ультразвуковой диагностики. Феоктистова Елена Владимировна. Тел.: +7 (495) 287-65-67. E-mail: 9433572@mail.ru

Таблица 1. Основные ультразвуковые контрастные препараты, применяемые в клинической практике [9]

Препарат (фирма-производитель), основной химический состав	Страна	Сертифицированные исследования
Sonovue (Bracco SpA, Италия) – гексафторид серы и фосфолипидная оболочка	Евросоюз, Гонконг, Индия, Китай, Корея, Мексика, Россия, Япония	Контрастирование полости левого желудочка/определение границ эндокарда, молочные железы, печень, воротная вена, экстракраниальные отделы сонных артерий, периферические артерии (макро- и микроваскуляризация)
Lumason (Bracco SpA, Италия) – гексафторид серы и фосфолипидная оболочка	США	Контрастирование полости левого желудочка/определение границ эндокарда, печень
Optison (GE Healthcare, США) – перфторпропан и альбуминовая оболочка	Евросоюз, США	Контрастирование полости левого желудочка/определение границ эндокарда
Definity (Lantheus Medical Imaging, США) – перфторпропан и липидная оболочка	Австралия, Индия, Канада, Корея, Мексика, США	Контрастирование полости левого желудочка/определение границ эндокарда, печень, почки (для Канады дополнительно селезенка, поджелудочная железа, мочевого пузырь, кишечник, яички, матка, яичники)
Sonazoid (Daiichi Pharmaceuticals, Япония) – перфторбутан и фосфолипидная оболочка	Дания, Корея, Норвегия, Япония	Очаговые образования печени (для Японии дополнительно очаговые образования молочной железы)

дования не только увеличивает время постановки диагноза, но и неизбежно подразумевает воздействие ионизирующей радиации, введение йодсодержащих контрастных препаратов, необходимость наркозного обеспечения у детей раннего возраста [4, 5].

В последнее десятилетие ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов стало рутинным в клинической практике у взрослых, причем абсолютное большинство практикующих врачей отмечают его безопасность для пациентов, высокую информативность, воспроизводимость, доступность и экономическую выгоду [6]. Европейская федерация ассоциаций ультразвука в медицине и биологии (*EFSUMB*) начиная с 2004 г. периодически публикует Руководства по проведению ультразвукового исследования с применением контрастного усиления, разработанные с учетом современной доказательной базы и предназначенные для осмотра печени, поджелудочной железы, селезенки, почек и мочевыводящих путей, яичек, кишечника, легких, плевральной полости, крупных сосудов и суставов, а также лимфатических

узлов. Вышеперечисленные анатомические области являются наиболее востребованными для ультразвукового исследования с контрастным усилением [7, 8].

Однако контрастные препараты, применяемые при подобных исследованиях, имеют гораздо более узкие официально сертифицированные области применения. В табл. 1 приведены наиболее распространенные на сегодняшний день контрастные препараты, зарегистрированные в разных странах мира, с указанием их официально разрешенных показаний. Можно сделать вывод, что во взрослой практике реальные зоны применения ультразвукового исследования с контрастным усилением гораздо шире документально разрешенных. Однако их практическое использование обосновано проведенными лабораторными и клиническими исследованиями, доказавшими биологическую безвредность метода и его высокую точность, основанную на критериях QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies), предусматривающих оценку нового диагностического метода в сравнении с “золотым стандартом” [10–12].

Таблица 2. Преимущества и недостатки ультразвукового исследования с контрастным усилением [19, 42]

Преимущества	Недостатки
Отсутствие вредного биологического воздействия (ионизирующей радиации, нефротоксичности)	Контрастное исследование невозможно, если зона интереса не визуализируется при осмотре в В-режиме
Высокое временное разрешение с отсутствием интервала между внутривенным введением препарата и его появлением на экране монитора	Затруднительна характеристика очагов диаметром менее 3–5 мм
Стоимость исследования существенно ниже стоимости КТ или МРТ	Невозможно получить информацию об экскреторной функции почек (препарат не поступает в просвет мочевыводящих путей)
Исследование может быть проведено сразу после стандартного ультразвукового осмотра, не требуется смены оборудования или специальной подготовки и дополнительного обследования пациента. В опытных руках продолжительность теста не превышает 15–20 мин	Врач, проводящий исследование, должен пройти курс обучения

Ультразвуковые контрастные препараты, представляющие собой липопротеиновую сферическую оболочку с газовым содержанием, дают эффект значимого увеличения интенсивности отраженного ультразвукового сигнала вне зависимости от того, находятся ли они в движении или занимают стационарное положение. Низкая растворимость биологически инертных газов с высоким молекулярным весом, наполняющих микросферы, обеспечивает их стабильность и эффект резонанса под воздействием низкоинтенсивного акустического импульса. Размеры частиц контраста не превышают 7 мкм, что позволяет им проходить через микроциркуляторное русло, в том числе и капилляры малого круга кровообращения, самые малые по калибру в человеческом организме [13, 14].

В отличие от контрастных препаратов, традиционно применяемых в лучевой диагностике, ультразвуковые контрасты ведут себя подобно эритроцитам, не проникают через эндотелий, не имеют интерстициальной фазы и позволяют не только картировать крупные сосуды, но и регистрировать капиллярное кровообращение [15].

Изменения диаметра микросферы несимметричны в разные фазы ультразвуковой волны. Увеличение диаметра при снижении давления превышает его сокращение во время воздействия противоположной фазы. Таким образом, осцилляции частиц контраста носят нелинейный характер, что

отличает их от сигналов, возникающих непосредственно в тканях организма под воздействием ультразвукового сигнала. Режим сканирования с использованием контрастного усиления подавляет линейные отраженные сигналы от биологических тканей и утилизирует почти исключительно нелинейные отраженные колебания микросфер для формирования изображения. Разрушение оболочек микропузырьков контраста под воздействием высокого акустического давления также вносит вклад в формирование нелинейного акустического ответа [16, 17].

Настройки оборудования для работы с контрастами подразумевают использование низкого механического индекса ($MI < 0,3$), что не только продлевает срок существования микросфер в сосудистом русле, но и предотвращает формирование тканевых гармоник, тем самым благоприятствуя минимизации отраженного сигнала от анатомических образований. То есть технические условия проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением направлены на оптимизацию изображения в режиме реального времени частиц контрастного препарата, находящихся в данный момент в просвете кровеносных сосудов [18].

В табл. 2 перечислены основные преимущества и недостатки проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением.

Вплоть до последнего времени единственным препаратом для ультразвукового исследования с контрастным усилением, официально зарегистрированным и разрешенным к применению в детской практике в Европейских странах, был Levovist (Bayer, Германия). Разрешение это касалось только возможности введения препарата в мочевой пузырь с целью диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса. Исследования показали хорошую переносимость контрастирования мочевыводящих путей с отсутствием жизнеугрожающих побочных реакций [20, 21]. Опубликованы результаты 13 серий клинических наблюдений, охватывающие 2087 детей, причем только в 3% случаев отмечены минимальные дизурические расстройства. Точность ультразвукового исследования с контрастным усилением сопоставима с рентгеновскими и радиоизотопными методами, чувствительность его составляет 90%, специфичность – 92%. Однако в настоящее время производство Levovist прекращено по коммерческим соображениям компании [22, 23].

Существующие во всем мире требования при регистрации новых лекарственных и диагностических препаратов очень строгие и требуют проведения предварительных клинических испытаний по определенному стандарту. Включение пациентов, не достигших взрослого возраста, в подобные экспериментальные группы в большинстве развитых стран запрещено [24].

Не следует также забывать, что желание фармацевтических компаний зарегистрировать тот или иной препарат преследует не только лечебные и научные цели, но и продиктовано финансовыми ожиданиями прибыли от использования продукта. Большинство авторов сходятся во мнении, что дополнительные финансовые поступления от использования ультразвуковых контрастов в детской популяции в Европейских и Североамериканских странах будут несопоставимо ниже требуемых для их лицензирования финансовых вложений и технических трудностей [25, 26].

Возможно, именно этими обстоятельствами объясняется *off-label* применение ультразвуковых контрастных препаратов как в детской практике, так и по довольно широкому ряду диагностических показаний у взрослых. Зарубежная практика *off-label*

подразумевает применение лицензированных средств по незарегистрированным показаниям при получении информированного согласия пациента или его опекунов. Практика *off-label* является довольно распространенным феноменом. Так, 11–37% амбулаторных и 16–62% стационарных педиатрических пациентов проходят курс лечения медикаментами, не зарегистрированными к применению в их возрасте, среди новорожденных этот показатель достигает 51–80% [27–30].

Несомненно, КТ и МРТ занимают лидирующие позиции в прецизионной диагностике педиатрической патологии. Однако в последние десятилетия наряду с ростом количества рентгеновских исследований растет настороженность относительно возможных отрицательных долгосрочных эффектов и кумулятивного воздействия ионизирующей радиации, особенно в детском возрасте. Так, D.J. Brenner, E.J. Hall [31] полагают, что среди детей в возрасте от 1 года до 15 лет риск развития незрелой опухоли после проведения одного КТ-исследования составляет 1 : 1 000, среди детей в возрасте до 1 года этот риск увеличивается до 2,5 : 1 000. Высокоинформативные МР-исследования наряду с немалой стоимостью подразумевают использование сложных технологических протоколов и, кроме того, не всегда и не везде доступны в неотложных ситуациях [31–33].

Есть основания полагать, что именно вышеизложенные аргументы привели к тому, что в 2016 г. *Food and Drug Administration (FDA)* (Американское агентство по надзору в сфере производства и применения лекарственных средств) одобрило к применению в педиатрии для оценки состояния печени препарат Sonovue (торговое название на территории США – Lumason) [34].

В 2012 г. M. Riccabona [35] провел опрос среди детских радиологов Европы, касающийся опыта применения ультразвуковых контрастных препаратов у пациентов до 18 лет. Из 146 респондентов 88 заявили, что никогда не выполняли ультразвуковое исследование с контрастным усилением у детей, при этом 36 диагностических центров отметили, что заинтересованы в применении этого метода в будущем. 45 центров сообщили о выполнении 5 079 исследований у детей в возрасте от 0 до 18 лет, сред-

ний возраст составил 2,9 года. 4 131 (81%) исследование в 29 центрах составили ультразвуковые исследования мочевого пузыря с внутривенным введением контраста. 30 радиологических отделений выполнили 948 (19%) ультразвуковых исследований с внутривенным введением контрастного препарата, при этом побочные реакции в виде изменений вкуса и гипервентиляции были зарегистрированы в 0,52% случаев [35].

В 2016 г. Е. Rosado, М. Riccabona [36] провели анализ англоязычной литературы, посвященной ультразвуковым исследованиям с внутривенным введением контрастного препарата у детей. Авторы упоминают о 73 литературных источниках, где содержатся сведения о проведении ультразвукового исследования с контрастным усилением у больных, не достигших возраста 18 лет. При этом 12 публикаций содержат отчеты о выполнении серии статистически обработанных клинических исследований с внутривенным введением контраста. Всего в обзоре упоминается о 655 ультразвуковых исследованиях с контрастным усилением у 502 детей в возрасте от 1 дня до 18 лет, средний возраст 9,7 года. Sonovue использовали в 89% случаев, Optison – в 10% [36].

Безопасность для взрослых пациентов при ультразвуковом исследовании с контрастным усилением с использованием Sonovue доказана при ретроспективном анализе серии наблюдений, включающей 23 188 пациентов. В этой группе аллергические реакции отмечены в 0,0086%, что соответствует показателю побочных реакций на введение контрастов при выполнении МРТ (0,0088%) и существенно ниже уровня нежелательных реакций на введение рентгеноконтрастных препаратов для КТ, где аналогичный показатель составил 0,6000% [37–39].

Помимо возможности развития аллергических реакций было высказано опасение относительно вероятности формирования микроциркуляторных эмболов после введения контрастных частиц, особенно у детей младшего возраста, причем зонами риска теоретически предположили центральную нервную систему, сердце и легкие. М.В. McCarville et al. [40] опубликовали отчет о проведении 28 ультразвуковых исследований с использованием препарата

Optison и 134 – с использованием Definity у детей, страдающих онкологическими заболеваниями, в возрасте от 8 мес до 20 лет (средний возраст – 8,7 года). Все исследования выполняли под контролем ЭКГ, артериального давления и пульсоксиметрии. Кроме того, до начала процедуры и сразу после все дети были осмотрены неврологом и окулистом. Ни в одном случае не было зафиксировано нарушений сердечной деятельности, изменений артериального давления и газового состава крови. Неврологический статус и состояние сосудов глазного дна также не претерпевали отрицательных изменений после процедуры. Транзиторные изменения вкуса отмечены у 1,5% детей, легкое головокружение – у 0,8% [40].

Несмотря на обнадеживающие результаты, были разработаны следующие противопоказания к проведению ультразвукового исследования с контрастным усилением у детей [41]:

- 1) тяжелая застойная сердечная недостаточность,
- 2) острые нарушения коронарного кровообращения,
- 3) желудочковые аритмии или удлинение интервала QT,
- 4) респираторные нарушения с гиперкапнией и (или) гипоксемией,
- 5) право-левые или двунаправленные внутрисердечные шунты,
- 6) гиперчувствительность к компонентам контрастного препарата.

Потенциальные возможности применения ультразвукового исследования с контрастным усилением в педиатрии приведены в табл. 3.

Далее следует остановиться на самой востребованной и наиболее полно изученной области применения ультразвукового исследования с контрастным усилением, причем как во взрослой, так и в детской практике. Таковой является оценка состояния паренхимы печени и дифференциальная диагностика ее очаговых поражений [43].

Первичные опухоли печени у детей встречаются нечасто и составляют 1–2% всех солидных опухолей. При этом спектр патологии распределяется таким образом, что 2/3 всех образований носят злокачественный характер [44]. Однако у детей с хроническими инфекционными или обменными поражениями печени это соотно-

Таблица 3. Применение ультразвукового исследования с контрастным усилением у детей [42]

Область интереса	Задачи исследования
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	Микционное ультразвуковое исследование мочевого пузыря
Абдоминальная травма	Диагностика интрапаренхиматозных повреждений печени, селезенки, почек, поджелудочной железы
Очаговые образования печени	Характеристика очагов, динамическое наблюдение, мониторинг терапии
Очаговые образования почек	Дифференциальная диагностика неопластических процессов и атипичных кист
Внутрибрюшное кровотечение	Поиск источника кровотечения
Мониторинг опухолей	Мониторинг жизнеспособности опухоли
Трансплантация печени и почек	Исключение сосудистых осложнений
Воспалительные заболевания кишечника	Оценка активности процесса, поиск абсцессов и свищей
Поверхностные новообразования в области шеи и грудной клетки	Дифференциальная диагностика и характеристика образований
Перекрут яичек (яичников)	Оценка жизнеспособности
Ревматоидный артрит, болезнь Пертеса	Оценка кровоснабжения

Таблица 4. Различные сосудистые фазы ультразвукового контрастирования печени [49]

Фаза	Начало, с	Окончание, с
Артериальная	10–20	30–45
Портальная венозная	30–45	120
Поздняя	>120	Исчезновение микросфер (приблизительно 4–6 мин)

шение меняется. По мере развития и прогрессирования цирроза печени риск развития гепатоцеллюлярной карциномы возрастает до 39%. Чаще всего злокачественные образования печени диагностируют в этой группе у детей старше 10 лет [45]. Вносит свой вклад в увеличение частоты обнаружения очаговых образований печени и рост числа детей и подростков с ожирением. Кроме того, высокий риск развития новообразований печени отмечен среди детей и подростков, прошедших лечение по поводу гемобластозов и лимфопролиферативных заболеваний [46].

Первичное ультразвуковое исследование, в том числе с использованием доплеровских режимов, не всегда может дать заключение относительно добро- или злокачественной природы обнаруженного очага, в таких случаях, как правило, прибегают к КТ или МРТ с контрастированием. Лучевые методы в данном случае используют для изучения особенностей кровоснабжения образования. Именно отличия характера

кровотока в разные фазы контрастирования позволяют сделать заключение о степени зрелости образования. КТ и МРТ способны выполнять как бы моментальные фотоснимки, отражающие интенсивность и характер распределения кровотока через определенные, пусть и очень малые, временные промежутки. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением основано именно на возможности регистрировать пространственное распределение артериального и венозного кровотока в режиме реального времени, то есть может обеспечить аналогичную информацию за счет неинвазивного, безопасного для пациента и экономически выгодного диагностического метода [47, 48].

Современная технология проведения эхографии печени с контрастированием подробно описана в Руководстве, выпущенном совместно Всемирной федерацией ассоциаций ультразвука в медицине и биологии (WFUMB) и EFSUMB в 2012 г. [49]. В табл. 4 представлено распределение фаз печеночного кровотока в норме от момента

внутривенного введения ультразвукового контрастного препарата.

Именно поздняя фаза контрастирования во многом позволяет судить о характере очага. Большинство злокачественных опухолей в эту фазу содержат меньшее количество контраста по сравнению со здоровой паренхимой, в то время как доброкачественные по интенсивности контрастирования превышают незатронутую паренхиму или сравниваются с ней [50, 51].

Завершающим этапом в уточнении диагноза среди доброкачественных новообразований могут служить особенности накопления и распределения контраста. Гемангиомы в артериальную фазу накапливают контраст по периферии с последующим центрипетальным заполнением всего объема. Нередко в центральной части остается большой дефект контрастирования, вызванный инволютивными процессами тромбирования и склерозирования. Гемангиомы хорошо удерживают контрастный препарат в позднюю фазу [52].

Очаговая узловатая гиперплазия печени характеризуется контрастным усилением начиная с артериальной фазы, накопление контраста начинается от центральной питающей артерии, расположенной в 70% середине образования, в 30% – эксцентрично. Образование хорошо удерживает контрастный препарат до окончания поздней фазы, при этом центральная фиброзная зона может выглядеть как дефект контрастирования [53].

Очаговая жировая инфильтрация в В-режиме выглядит как гиперэхогенный очаг с нечеткими контурами и может имитировать объемный процесс. При ультразвуковом контрастировании участок стеатоза не отличается от всего объема паренхимы, причем сосуды печени не меняют направление и диаметр при прохождении через очаг [54].

Гепатоклеточная карцинома, холангиокарцинома, метастазы характеризуются быстрым вымыванием контраста из опухоли с его полным отсутствием в позднюю фазу [55].

По данным С.С. Ooi et al. [56], чувствительность и специфичность ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике добро- и злокачественных образований печени

у взрослых составляют соответственно 86% и 90,1%.

Работы о проведении ультразвукового исследования с контрастным усилением при очаговых образованиях печени у детей опубликовали D. Frank (2013) [57], M. Stenzel (2013) [58], J. Jacob et al. (2013) [59], M. Piskunowicz et al. (2015) [60]. Всего обследовано 125 детей. Самое большое количество наблюдений встретилось в работе J. Jacob et al. [59] – 44 ребенка в возрасте от 4 до 18 лет, средний возраст 11,5 года. По расчетам авторов, специфичность метода составила 98%, отрицательная предсказательная ценность – 100% [59].

Ангиогенез является основополагающим механизмом, определяющим рост опухоли и метастазирование, и в итоге позволяет прогнозировать течение заболевания. Таргетная терапия новообразований, направленная против неоангиогенеза, получает все большее распространение. В отличие от стандартных цитотоксических препаратов лекарственные средства, тормозящие ангиогенез, являются цитостатическими и могут оказывать эффективное воздействие, первоначально не вызывая сокращения объема опухоли. Таким образом, методы оценки ответа на лечение, основанные на измерении размеров образования, не могут быть применены в случае терапии таргетными антиангиогенными медикаментами. В данной ситуации оптимальными могут оказаться диагностические методы, основанные на количественном определении изменений объема кровоснабжения опухоли [61, 62].

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением оказалось надежным индикатором ответа опухолей на антиангиогенную терапию у взрослых пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, меланомой, гастроинтестинальными стромальными опухолями. Микросферы ультразвукового контрастного препарата не покидают пределы сосудистого русла, ведут себя аналогично эритроцитам и могут служить маркером, позволяющим оценить объем перфузии с помощью специальных программ постобработки ультразвукового сигнала [63].

М.В. McCarville et al. [64] применили ультразвуковое исследование с контрастным усилением с количественным анали-

зом в группе из 13 детей в возрасте до 18 лет с рецидивными и рефрактерными солидными опухолями для оценки ответа на применение антиангиогенной терапии. Всего было выполнено 74 ультразвуковых исследования с контрастным усилением. В ходе ультразвукового исследования в проекции опухоли определяли циркулярно очерченную зону интереса диаметром 15–20 мм, в области которой выстраивали кривую “время–интенсивность”. Определяли пик интенсивности, время достижения пика интенсивности и скорость поступления контрастного препарата. Ультразвуковое исследование с динамическим контрастным усилением способно определить изменение перфузии опухоли в течение первой недели от начала специфического лечения. Изменения кровоснабжения, определяемые с помощью ультразвукового исследования с динамическим контрастным усилением, позволяют оценить ответ на таргетную терапию значительно раньше, чем это возможно по стандартным параметрам оценки ответа солидной опухоли на лечение (*RECIST*). Это может позволить своевременно модифицировать подходы к лечению и отказаться от неэффективного токсического воздействия. Наиболее информативным показателем был признан пик интенсивности контрастирования [64].

Во взрослой практике эффективность применения ультразвукового исследования с контрастным усилением для дифференциальной диагностики атипичных кист и кистозных опухолей почек, псевдокист и кистозных опухолей поджелудочной железы, очаговых поражений селезенки при лимфопролиферативных заболеваниях, для уточнения границ объемного образования и его взаимоотношений с прилежащими сосудами подтверждена клиническими исследованиями на основе проспективного независимого сравнения результатов контрастной эхографии с референсными диагностическими методами при обследовании статистически значимого количества пациентов, а также данными метаанализа [8].

EFSUMB в 2016 г. опубликовала Заявление, объясняющее позицию по отношению к внедрению ультразвукового исследования с контрастным усилением у детей в рутинную клиническую практику. В нем отмечено, что доказательная база в этой

области диагностики находится пока в стадии формирования. Тем не менее авторы Заявления убеждены в практической пользе метода. Федерация полагает, что ультразвуковые контрастные препараты при соблюдении производителями всех необходимых официальных условий могут быть сертифицированы к применению в педиатрии [27].

На сайте *EFSUMB* (www.efsumb.org) создан педиатрический регистр для сбора и обработки информации обо всех случаях применения *Sonovue* у детей, включая единичные персональные наблюдения. Увеличение количества наблюдений поможет выявить сильные и слабые стороны ультразвукового исследования с контрастным усилением в педиатрии и упрочит доказательную базу [65].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tranquart F., Correas J.M., Ladam Marcus V. et al. Real-time contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of focal liver lesions: diagnostic efficacy and economic issues from a French multicentric study // *J. Radiol.* 2009. V. 90. No. 1. P. 109–122.
2. Darge K. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in children: ready for the prime time in the United States // *Pediatr. Radiol.* 2011. V. 41. No. 11. P. 1486–1488.
3. Bartolotta T.V., Taibbi A., Midiri M. et al. Indeterminate focal liver lesions incidentally discovered at grey-scale US. Role of contrast-enhanced sonography // *Invest. Radiol.* 2011. V. 46. No. 2. P. 106–115.
4. Dezsofi A., McLin V., Hadzic N. Hepatic neoplasms in children: a focus on differential diagnosis // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2014. V. 38. No. 4. P. 399–402.
5. Bernatik T., Sertz K., Blank W. et al. Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography – lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors // *Ultraschall Med.* 2010. V. 31. No. 6. P. 577–581.
6. Chami L., Lassau N., Malka D. et al. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings // *Am. J. Roentgenol.* 2008. V. 190. No. 3. P. 683–690.
7. Claudon M., Dietrich C., Choi B.I. 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. V. 39. No. 2. P. 187–210.
8. 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. V. 33. No. 1. P. 33–59.
9. CEUS around the world: where, which agents and how they are used // International Contrast Ultrasound Society. Режим доступа: // <http://www.icus-society.org/attachments/article/103/ICUS%20-%20CEUS%20Around%20the%20World.pdf>, свободный. Загл. с экрана. 20.08.2016.
 10. Dietrich C., Braden B., Hocke M. et al. Improved characterization of solitary solid pancreatic tumors using contrast enhanced transabdominal ultrasound // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2008. V. 134. No. 6. P. 635–643.
 11. Minimum training requirements for the practice of medical ultrasound in Europe // *Ultraschall Med.* 2010. V. 31. No. 4. P. 426–427.
 12. ESUR guidelines on contrast media // *Eur. Radiol.* 2001. V. 21. No. 12. P. 2527–2541.
 13. Wilson S.R., Burns P.N. Microbubble enhanced US in body imaging: what role? // *Radiology.* 2010. V. 257. No. 1. P. 24–39.
 14. Cosgrove D., Eckersley R. Contrast enhanced ultrasound: basic physics and technology overview // *Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents* / Ed. by R. Lencioni. Milan: Springer-Verlag, 2006. P. 3–14.
 15. Dawson P., Cosgrove D., Grainger R. *Textbook of Contrast Media.* Oxford: ISIS Medical Media, 1999. P. 239–247.
 16. Burns P.N. *Basics* // *Contrast Enhanced Ultrasound* / Ed. by H.P. Weskott. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2011. P. 13–21.
 17. Weskott H.P. Examination strategies, tips and techniques // *Contrast Enhanced Ultrasound* / Ed. by H.P. Weskott. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2011. P. 31–43.
 18. Schief R. Ultrasound contrast agents // *Curr. Opin. Radiol.* 1991. V. 3. No. 2. P. 198–207.
 19. Coley B.D. Future of pediatric US // *Pediatr. Radiol.* 2011. V. 41. No. 1. P. 220–227.
 20. Kis E., Nyitrai A., Varkonyi I. et al. Voiding ultrasonography with second-generation contrast agent versus voiding cystourethrography // *Pediatr. Nephrol.* 2010. V. 25. No. 11. P. 2289–2293.
 21. Wozniak M.M., Wieczorek A.P., Pawelec A. et al. Two-dimensional (2D), three-dimensional (3D) and real-time (4D) contrast enhanced voiding urosonography (ce-VUS) versus voiding cystourethrography (VCUG) in children with vesicourethral reflux // *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 6. P. 1238–1245.
 22. Zimbaro G., Ascenti G., Visalli C. et al. Contrast-enhanced ultrasonography (voiding urosonography) of vesicoureteral reflux: state of the art // *Radiol. Med.* 2007. V. 112. No. 8. P. 1211–1224.
 23. Papadopoulou F., Ntoulia A., Siornou E. et al. Safety of intravesical use of second generation US contrast agent in children for vesicourethral reflux detection // *ECR 2011 Book of Abstracts.* S. B736.
 24. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries // *BMJ.* 2000. V. 320. No. 7227. P. 79–82.
 25. Piskunowicz M., Kosiak W., Irga N. Primum non nocere? Why can't we use second generation ultrasound contrast agents for the examinations in children? // *Ultraschall Med.* 2011. V. 32. No. 1. P. 83–86.
 26. Riccabona M. Contrast media use in pediatrics: safety issues // *Contrast Media: Safety Issues and ESUR Guidelines* / Ed. by H.S. Thompson, J.A.W. Webb. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. P. 245–251.
 27. Sidhu P.S., Cantisani V., Deganello A. et al. A role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in paediatric practice: an EFSUMB position statement // *Ultraschall Med.* 2016. Epub ahead of print.
 28. Fernandez E., Perez R., Hernandez A. et al. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults // *Pharmaceutics.* 2011. V. 3. No. 1. P. 53–72.
 29. Pandolfini C., Bonati M. A literature review on off label drug use in children // *Eur. J. Pediatr.* 2005. V. 164. No. 9. P. 552–558.
 30. Prandstetter C., Tamesberger M., Wagner O. et al. Medical prescriptions to premature and newborn infants in an Austrian neonatal intensive care unit // *Klin. Padiatr.* 2009. V. 221. No. 5. P. 321–317.
 31. Brenner D.J., Hall E.J. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure // *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 357. No. 22. P. 2277–2284.
 32. Lucignani G., DePalma D. PET/CT in pediatric oncology: clinical usefulness and domestic concerns // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011. V. 38. No. 1. P. 179–184.
 33. Brody A.S., Frush D.P., Huda W. et al. Radiation risk to children from computed tomography // *Pediatrics.* 2007. V. 120. No. 3. P. 677–682.
 34. Approved drug product list 2016 // Food and Drug Administration. Режим доступа: // <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapproval-process/ucm071118.pdf>, свободный. Загл. с экрана. 25.07.2016.
 35. Riccabona M. Application of a second-generation US contrast agent in infants and children – a European questionnaire-based survey // *Pediatr. Radiol.* 2012. V. 42. No. 12. P. 1471–1480.
 36. Rasado E., Riccabona M. Off-label use of ultrasound contrast-agents for intravenous applications in children // *J. Ultrasound Med.* 2016. V. 35. No. 3. P. 487–496.
 37. Piscaglia F., Bolondi L. Italian society for ultrasound in medicine and biology (SIUMB) study group on ultrasound contrast agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23 188 investigations // *Ultrasound Med. Biol.* 2006. V. 32. No. 9. P. 1369–1375.
 38. Prince M.R., Zhang H., Zou Z. et al. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions // *Am. J. Roentgenol.* 2011. V. 196. No. 2. P. 138–143.
 39. Wang C.L., Cohan R.H., Ellis J.H. et al. Frequency, outcome and appropriateness of treatment of non-ionic iodinated contrast media reactions // *Am. J. Roentgenol.* 2008. V. 191. No. 2. P. 409–415.
 40. McCarville M.B., Kaste S.C., Hoffer F.A. et al. Contrast enhanced sonography of malignant pediatric abdominal and pelvic solid tumors: preliminary

- nary safety and feasibility data // *Pediatr. Radiol.* 2012. V. 42. No. 7. P. 824–833.
41. Coleman J.L., Navid F., Furman W.L. et al. Safety of ultrasound contrast agents in pediatric oncologic population: a single-institutional experience // *Am. J. Roentgenol.* 2014. V. 202. No. 5. P. 966–970.
 42. Harkanyi Z. Potential applications of contrast-enhanced ultrasound in pediatric patients // *Ultrasound Clin. North Am.* 2013. V. 8. P. 403–422.
 43. Strobel D., Seitz K., Blank W. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions – diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial) // *Ultraschall Med.* 2008. V. 29. No. 5. P. 499–505.
 44. Rozell J.M., Catanzano T., Polansky S.M. et al. Primary liver tumors in pediatric patients: proper imaging technique for diagnosis and staging // *Semin. Ultrasound CT MRI.* 2014. V. 35. No. 4. P. 382–393.
 45. Meyers R. Tumors of the liver in children // *Surg. Oncol.* 2007. V. 16. No. 3. P. 195–203.
 46. Roebuck D. Focal liver lesions in children // *Pediatr. Radiol.* 2008. V. 38. No. 3. P. 518–522.
 47. Dietrich C.F., Kratzer W., Strobe D. et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CN and MRI // *World J. Gastroenterol.* 2006. V. 12. No. 11. P. 1699–1705.
 48. Ding H., Wang W.P., Huang B.J. et al. Imaging of focal liver lesion: low-mechanical-index real-time ultrasonography with Sonovue // *J. Ultrasound Med.* 2005. V. 24. No. 3. P. 285–297.
 49. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012 // *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29.
 50. Dai Y., Chen M.H., Yin S.S. et al. Focal liver lesions: can Sonovue-enhanced ultrasound be used to differentiate malignant from benign lesions? // *Invest. Radiol.* 2007. V. 42. No. 8. P. 596–603.
 51. Bhayana D., Kim T.K., Jang H.J. et al. Hypervascular liver masses on contrast-enhanced ultrasound: the importance of wash-out // *Am. J. Roentgenol.* 2010. V. 194. No. 4. P. 977–983.
 52. Dietrich C.F., Mertens J.C., Braden B. et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas // *Hepatology.* 2007. V. 45. No. 5. P. 1139–1145.
 53. Kim T.K., Jang H.J., Burns P.N. et al. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical index contrast-enhanced sonography // *Am. J. Roentgenol.* 2008. V. 190. No. 1. P. 58–66.
 54. Von Herbay A., Westendorff J., Gregor M. Contrast-enhanced ultrasound with Sonovue: differentiation between benign and malignant focal liver lesions in 317 patients // *J. Clin. Ultrasound.* 2010. V. 38. No. 1. P. 1–9.
 55. Fan Z.H., Chen M.H., Dai Y. et al. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology // *Am. J. Roentgenol.* 2006. V. 186. No. 6. P. 1512–1519.

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВИДАР
МЕДИЦИНСКАЯ
ЛИТЕРАТУРА

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

<http://vidar.ru/>



Интернет-магазин Издательства «Видар» предлагает своим покупателям профессиональную медицинскую литературу по издательским ценам!

Мы предлагаем вам несколько вариантов доставки: самовывоз, доставка курьером по Москве, доставка почтой в другие регионы.

Ждем Вас на нашем интернет-ресурсе. Также вы сможете оформить подписку на еще не вышедшие издания и купить их по более выгодной цене!

Контакты:

+7-495-768-0434; +7-495-589-8660

56. Ooi C.C., Low S.C., Schneider-Kolsky M. et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in differentiating benign and malignant liver lesions: a retrospective study // J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 2010. V. 54. No. 5. P. 421–430.
57. Frank D. Intravenous-contrast enhanced sonography (CEUS) in children: single center experience // Ultraschall Med. 2013. V. 34. Suppl. P. S32.
58. Stenzel M. Intravenous contrast-enhanced sonography in children and adolescents: single center experience // J. Ultrason. 2013. V. 13. No. 53. P. 133–144.
59. Jacob J., Deganello A., Sellars M.E. et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) characterization of grey-scale sonographic indeterminate focal liver lesions in pediatric practice // Ultraschall Med. 2013. V. 34. No. 6. P. 529–540.
60. Piskunowicz M., Kosiak W., Batko T. et al. Safety of intravenous application of second-generation ultrasound contrast agent in children: prospective analysis // Ultrasound Med. Biol. 2015. V. 41. No. 4. P. 1095–1099.
61. Lassau N., Chebil M., Chami L. et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US): a new tool for the evaluation of antiangiogenic treatment // Target. Oncol. 2010. V. 5. No. 1. P. 53–58.
62. Greis C. Quantitative evaluation of microvascular blood flow by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2011. V. 49. No. 1–4. P. 137–149.
63. Rehman S., Jayson G.C. Molecular imaging of anti-angiogenic agents // Oncologist. 2005. V. 10. No. 2. P. 92–103.
64. McCarville M.B., Coleman J.L., Guo J. et al. Use of quantitative dynamic contrast-enhanced ultrasound to assess response to angiogenic therapy in children and adolescents with solid malignancies: a pilot study // Am. J. Roengenol. 2016. V. 206. No. 5. P. 933–939.
65. Patient Study Data Registry // EFSUMB. Режим доступа: // <http://www.efsumb-data.org/v1/login.asp>, свободный. Загл. с экрана. 25.07.2016.

Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Pediatric Oncology (Literature Review)

E.V. Feoktistova, L.A. Belyakova, S.R. Varfolomeeva

*Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Moscow*

E.V. Feoktistova – M.D., Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow. L.A. Belyakova – M.D., Junior Researcher, Department of Tumors Treatment, Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow. S.R. Varfolomeeva – M.D., Ph.D., Professor, Deputy Director, Institute of Oncology, Radiology, and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow.

Literature review shows the advantages of contrast enhanced ultrasound application in pediatrics, including pediatric oncology. It outlines the current indications and contraindications to contrast enhanced ultrasound. Main ultrasound contrast agents and their officially approved applications are described. The clinical trials data indicating the ultrasound contrast agents application safety in children are presented. The results of contrast enhanced ultrasound application for focal liver lesions differential diagnosis and antiangiogenic treatment response assessment are shown.

Key words: *contrast-enhanced ultrasound (CEUS), ultrasound contrast agent (UCA), pediatric oncology.*