

## КОНТРАСТНО-УСИЛЕННЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Новиков Н. Е.

**Н**астоящий обзор литературы посвящен контрастно-усиленным ультразвуковым исследованиям, истории развития данного метода визуализации от первого опыта использования «взболтанного» физиологического раствора до работ с таргетными контрастными препаратами для молекулярной визуализации. В обзоре освещены основные физико-технические принципы контрастной ультразвуковой диагностики, некоторые методологические аспекты проведения подобных исследований. Также представлены данные о современных возможностях контрастно-усиленных ультразвуковых исследований, роли и значении данного метода исследования в решении целого ряда различных диагностических задач, а также основные направления дальнейшего развития метода и перспективные области применения.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика,  
г. Киев, Украина

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, микропузырьковые контрастные препараты, контрастно-усиленное ультразвуковое исследование.

## CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND. HISTORY OF DEVELOPMENT AND MODERN CAPABILITIES

Novikov N. E.

**P**resent review is dedicated to contrast-enhanced ultrasound, history of development of this technique from the first “shaken” saline applications to modern research of targeted contrast agents for molecular imaging. Based on literature data, main physical and technical principals of contrast-enhanced ultrasound, methodological fundamentals of such examinations are reported. Modern capabilities of contrast ultrasound, its role in solving of different diagnostic issues and main vectors of further investigations are presented in current paper.

P.L. Shupik National Academy of Post-graduate Education, Kiev, Ukraine

**Keywords:** ultrasound, microbubble contrast agents, contrast-enhanced ultrasound.

### **И**стория развития контрастных веществ для ультразвуковой диагностики.

До недавнего времени ультразвуковая диагностика оставалась едва ли не единственной радиологической модальностью в которой не применялись контрастные вещества для получения большего количества диагностической информации. Следует, однако, сразу отметить, что предметом настоящего обзора литературы являются так называемые микропузырьковые контрастные вещества для ультразвуковой диа-

гностики для внутривенного введения, так как контрастным веществом в ультразвуковой диагностике можно считать и обычную воду, например, при заполнении ею просвета кишечника. Первым официально зарегистрированным в Европе коммерчески доступным контрастным веществом для ультразвуковых исследований в 1991 году стал Echovist (Schering, Berlin, Germany) [1]. Однако история развития контрастного усиления в ультразвуке начинается намного раньше. В 1968 году кардиолог Claude Joyner заметил необычное увеличение

сигнала при проведении исследования аорты в М-режиме в ходе ангиографических процедур непосредственно в момент введения рентгеновского контрастного вещества [2]. 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. Feinberg показал, что основой данного явления являются пузырьки газа во вводимой жидкости, а усиление эффекта обусловлено стабилизацией этих пузырьков альбуминами плазмы крови пациента [3].

Первое клиническое применение этих данных проявилось в использовании так называемого взболтанного физиологического раствора (shaken-saline). Физиологический раствор подавался из одного шприца в другой через трехходовой кран таким образом, что в него попадали небольшие пузырьки воздуха, зачастую затем стабилизируемые небольшим количеством крови пациента. Подобная смесь применялась 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. Дальнейшие разработки в конечном итоге привели к выпуску Albinex – препарата получаемого в результате интенсивной обработки ультразвуком раствора альбумина.

Параллельно велись разработки контрастных веществ с микропузырьками на основе дисахаридов. На подобные контрастные вещества возлагались 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 выяснилось, что микропузырьки пригодные для подобных целей должны были обладать слишком большим диаметром, и от применения этих контрастов с целью измерения давления пришлось отказаться. Все же полученные контрастные вещества по-прежнему обладали способностью усилить ультразвуковой сигнал. Именно таким контрастным веществом и был Echovist. Однако длительность циркуляции Echovist в крови была невысока, так как контраст не был достаточно стабильным для кардио-пульмонального транзита и таким образом применялся только для визуализации интракардиальных шунтов. Несмотря на большую,

по сравнению с взболтанным физиологическим раствором, безопасность Echovist также был вытеснен из эхокардиографии цветовым доплеровским картированием. Следует, однако, отметить, что Echovist и в настоящее время используется для ультразвуковой контрастной сальпингографии.

Следующим прорывом в контрастно-усиленных ультразвуковых исследованиях стало внедрение сурфактантов, а именно пальмитиновой кислоты, в структуру микропузырьков. Таким образом, более стабильные микропузырьки смогли проходить кардио-пульмональный транзит и контрастировать как левые отдела сердца (отсюда и название первого такого контрастного вещества – Levovist), так и периферические сосуды. К сожалению, в ходе работ с этим контрастным средством выяснилось, что достигаемое усиление требует разрушения микросфер. Ведь только свободные пузырьки газа высвобождаемые после разрушения сфер и обуславливают усиление ультразвукового сигнала. Таким образом, было возможно проведение только чрезвычайно коротких исследований – сам процесс визуализации разрушал контрастное средство. Более важным свойством Levovist оказалась особенность взаимодействия ретикуло-эндотелиальной системы печени с микросферами контрастного вещества. Контраст захватывается Купферовскими клетками и персистирует несколько минут уже после выведения из циркуляции по сосудистому руслу [4].

Следующей проблемой на пути развития ультразвуковых контрастных препаратов стала капиллярная сетка легких, а точнее калибр капиллярных сосудов легких. Для того чтобы безопасно преодолевать сосуды настолько мелкого калибра и не вызвать явлений легочной тромбоэмболии размер микропузырьков не должен превышать размер эритроцитов. Диаметр микросфер, используемых в современных контрастных веществах, составляет не более 7 нм. В течение последних десятилетий ультразвуковые контрастные вещества развиваются особенно бурно. Разрабатываются препараты различные по структуре микропузырьков или содержащихся в них газов. Спектр диагностических задач, решаемых с помощью применения подобных препаратов, с каждым годом все расширяется. Но перед рассмотрением роли контрастных веществ и контрастно-усиленных ультразвуковых исследований в диагностике различных заболеваний следует остановиться на основных физико-технологических аспектах подобных исследований.

**Основные физико-технологические аспекты контрастно-усиленных ультразвуковых исследований.**

Микропузырьковые контрастные веще-

ства для ультразвуковой диагностики являются собой микропузырьки воздуха или других газов инкапсулированные в оболочку различного химического состава диаметром от 2 до 6 нм. Разница акустического импеданса между газом, выполняющим микропузырек, и окружающими его *in vivo* тканями обеспечивает усиление отраженного от таких пузырьков акустического сигнала. По данным спектрального доплеровского исследования сигнал от крови, содержащей подобное контрастное вещество, повышается на 27 dB [5].

Помимо отражения ультразвуковых колебаний микропузырьки реагируют на чередующиеся в ультразвуковой волне сжатия и расширения изменением своего диаметра, так как газ, заполняющий микропузырьки более сжимаемый относительно тканей и жидкостей организма человека. Такие осцилляции обычно ассиметричны, так как газ расширяется легче, чем сжимается, и подобное «нелинейное» поведение влияет на характеристики сигнала, возвращаемого микропузырьками. Характер осцилляций микропузырьков под действием ультразвуковых колебаний зависит от многих параметров, в том числе резонансной частоты, частоты повторения импульсов, акустической мощности, химического состава заполняющего микропузырьки газа, состава и свойств оболочки микропузырьков. Среди множества подобных факторов особое значение имеет акустическая мощность. При низкой акустической мощности разрушение микропузырьков под действием ультразвука минимально, они синхронно осциллируют и продуцируют «нелинейное» эхо. При повышении акустической мощности, характер взаимодействия ультразвуковой волны и микропузырьков изменяется – амплитуда отраженных сигналов возрастает многократно благодаря гармоническому резонансу и разрушению микропузырьков [6, 7].

Возможность микропузырьков изменять характеристики отраженного сигнала лежит в основе ряда технологий обработки ультразвуковых сигналов позволяющих «вычленять» сигналы от контрастного вещества из всего потока отраженных ультразвуковых колебаний. Благодаря этим технологиям существует возможность визуализировать и отслеживать в режиме реального времени распространение контрастного вещества в зоне интереса, что позволяет отдельно исследовать артериальную и венозную фазы контрастирования.

Возможности современных технологий подобного рода настолько велики, что они с легкостью могут полностью отделить сигнал от микропузырьков от сигналов остальных тканей, однако подобная визуализация была бы лишена анатомических ориентиров, видимых в В-режиме. Поэтому, на сегодняшний день разви-

тие этих технологий направлено в сторону эффективного объединения изображения контрастных веществ с остальными тканями. Существует целый ряд методик позволяющих добиться подобного эффекта, и разнообразия названий подобных технологий разных производителей способно ввести в заблуждения, однако за множеством коммерческих названий скрываются несколько физико-технологических принципов. Впрочем, следует отметить, что использование контрастного усиления в паре с обычными, не адаптированными технологически под использование контрастных средств, методиками ультразвуковой визуализации, такими как обычный В-режим, спектральное и цветное доплеровское картирование также в некоторой степени повышает диагностическую ценность ультразвуковых исследований.

Физические процессы лежащие в основе взаимодействия микропузырьков и ультразвуковых колебаний чрезвычайно сложны и именно благодаря им существует возможность регистрировать контрастное вещество в крови с помощью ультразвуковых волн. Однако отдельного внимания заслуживают особенности взаимодействия элементов контрастного вещества с тканями организма человека.

После внутривенного введения, контрастное вещество обычно, при отсутствии активного кровотока, распространяется интравазально. Таким образом, ультразвуковые контрастные вещества следует отнести к агентам пула крови, эффекты контрастирования которых скорее схожи с эффектом меченых эритроцитов используемых в ядерной медицине, нежели с ионными контрастными веществами, применяемыми в компьютерной томографии и парамагнетиками для магнитно-резонансной томографии. Микропузырьки не проникают через эндотелий и соответственно, при использовании контрастных веществ на их основе невозможна визуализация интерстициальной или паренхиматозной фазы контрастирования. Микропузырьки не влияют на ток крови и ведут себя сходно с эритроцитами, за исключением тех случаев, когда они фагоцитируются клетками ретикулоэндотелиальной системы, которая воспринимает некоторые микропузырьки как инородные тела. Именно благодаря этой особенности ретикулоэндотелиальной системы в ультразвуковом контрастировании можно выделять особую «синусоидальную» или «позднюю» фазу, в ходе которой контрастное вещество задерживается в нормальных синусоидах печени и селезенки на несколько минут, что, безусловно, играет важную роль в выявлении очаговых поражений данных органов. Однако не стоит путать эту фазу с паренхиматозной фазой контрастного усиления при компьютерной томографии, которая достигается благо-

даря проходу ионных контрастных веществ через эндотелий.

Взаимодействие микропузырьковых контрастных веществ с организмом человека обуславливает целый ряд методологических особенностей проведения подобных исследований. Контрастные вещества вводятся внутривенно, существует два возможных варианта введения – быстрое, одномоментное или же болюсное введение контрастного препарата и замедленное, дозированное введение. Оба метода имеют как свои преимущества, так и недостатки. При болюсном введении препарата, которое обычно производится со скоростью 2-4 мл/с, контрастирование обычно наступает быстро, и интенсивно, но также быстро и спадает. Такой метод наиболее легок в применении, не требует дополнительного оборудования, и подходит для решения большинства диагностических задач, кроме расчетов перфузии различных тканей и образований. С другой стороны, использование болюсного введения сопровождается появлением артефактов на пике контрастирования, особенно при использовании цветового и энергетического доплеровского картирования. Замедленное введение требует использование дополнительного оборудования – инфузоматов, контрастирование при таком методе введения наступает позже, однако существует фаза плато, в течение которой насыщение микропузырьками равняется темпу их вымывания. Такая методика введения позволяет проводить расчеты перфузии тканей, однако достаточно сложна и требует применения дополнительного оборудования [8]. Проведение самого сканирования в ходе исследования также имеет ряд особенностей. Сканирование может проводиться с использованием высоких значений акустической мощности и соответственно высокого MI (MI – Mechanical Index – механический индекс, отражает, однако не в прямой зависимости, значение акустической мощности, изначально разработан в целях безопасности, для оценки биологических эффектов ультразвука) либо же при низких значениях акустической мощности и MI.

Сканирование с высокими значениями акустической мощности исторически более ранний тип визуализации в контрастно-усиленных ультразвуковых исследованиях. Применяется при использовании микропузырьков с воздухом – это такие препараты как Levovist (Schering, Berlin, Germany) или Sonavist (Schering AG, Berlin, Germany), так как они обладают невыраженным эффектом гармонического, «нелинейного» поведения. Сканирование с высоким MI ведет к разрушению микропузырьков, что непосредственно отражается на методике проведения такого исследования. В первых, деструктивные особенности такой ви-

зуализации означают, что получение контрастного изображения в режиме реального времени возможно лишь единожды, так как после первого прохода большинство микропузырьков будут уничтожены. Во-вторых, скорость перемещения датчика должна быть максимально равномерной, иначе в некоторых участках исследуемого органа разрушение микропузырьков будет более интенсивно, нежели в других, что может привести к возникновению артефактов или даже формированию ложного представления о наличии очаговой патологии [9, 10]. Все же, сканирование с высоким MI имеет и принципиальные преимущества – амплитуда сигналов получаемых от микропузырьков значительно выше, чем при использовании низких значений акустической мощности, а также возможность визуализировать даже глубокие участки паренхимы без затухания сигналов от поверхностно расположенных участков органов и тканей.

Разработка и внедрение в практику микропузырьковых контрастных препаратов на основе шестифтористой серы (гексафторид серы или элегаз), которые обладают характеристиками, обеспечивающими выраженное «нелинейное», гармоническое поведение микропузырьков, позволили проводить исследования с использованием низких значений акустической мощности. На сегодняшний день именно этот метод визуализации является предпочтительным и наиболее распространенным. Перед введением контрастного вещества сигнал от тканей в зоне интереса вручную снижается, а фокус располагается несколько глубже зоны интереса. С целью снижения скорости разрушения микропузырьков задается наименьшее значение частоты кадров. Преимуществами такой методики визуализации является возможность длительное время в режиме реального времени наблюдать эффекты контрастирования, а также значительное подавление сигнала от фоновых тканей, что значительно повышает контрастность. Единственным значительным недостатком исследования с низкой акустической мощностью является снижение качества визуализации при исследовании глубоко расположенных участков паренхимы в отличие от применения высокой акустической мощности. Однако подобные ограничения практически решены в ультразвуковых диагностических системах последних поколений благодаря внедрению технологий мульти-импульсной визуализации гармоник.

**Клиническое применение контрастно-усиленных ультразвуковых исследований.**

С момента широкого внедрения в клинику, контрастно-усиленные ультразвуковые исследования оказали огромное влияние на ви-

зуализацию объемных процессов печени [11-15]. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование во многом схоже с компьютерной и магнитно-резонансной томографией в изучении очаговых поражений паренхимы печени. Более того, ультразвуковые исследования относительно легче в трактовке, дешевле и проще в проведении. Микропузырьковые контрастные вещества не нефротоксичны и могут применяться независимо от степени снижения функции почек пациента. Кроме того, учитывая всевозрастающую обеспокоенность радиационной нагрузкой при проведении компьютерно-томографических исследований [16], ультразвуковое исследование выглядит все привлекательней, как метод позволяющий предоставлять информацию, как о морфологии образования, так и об особенностях ангиоархитектоники и кровотока без лучевой нагрузки.

Следует отметить, что контрастно-усиленное ультразвуковое исследование обладает также рядом уникальных качеств, которые выделяют его среди прочих модальностей визуализации опухолевых поражений печени. Получение информации в масштабе реального времени в ходе ультразвуковых исследований позволяет визуализировать особенности контрастного усиления независимо от момента и длительности такого усиления. Так, например, некоторым метастазам свойственно раннее, быстрое усиление в артериальную фазу, которое часто пропускается при компьютерной или магнитно-резонансной томографии из-за ошибок во временных расчетах, но прекрасно визуализируется при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании [17, 18].

Вторая уникальная особенность контрастно-усиленных ультразвуковых исследований в визуализации очагового поражения печени касается самих микропузырьков контрастного вещества. Как известно, микропузырьки распространяются исключительно интраваскулярно и не проникают через эпителий. Поэтому усиление всегда отражает пул крови. Таким образом, при компьютерной и магнитно-резонансной томографии, где контрастные вещества проникают через эндотелий, некоторые злокачественные опухоли, происходящие не из гепатоцитов, например холангиокарцинома, проявляются постоянным контрастным усилением вместо ожидаемого, типичного для злокачественных опухолей «вымывания», в то время как при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании ожидаемый для злокачественных новообразований эффект «вымывания» наблюдается благодаря исчезновению микропузырьков из микроциркуляции в портальную фазу [19].

Учитывая указанные особенности, каково же место контрастно-усиленного ультразву-

кового исследования в визуализации опухолевых поражений печени? В доконтрастную ультразвуковую эру чувствительность ультразвукового исследования в диагностике опухолевого поражения печени по сравнению с другими модальностями визуализации оставляла желать лучшего [20], поэтому многие авторы [21, 22] не рекомендовали неусиленное ультразвуковое исследование в качестве диагностической модальности у пациентов с опухолевым поражением печени. Долгое время компьютерная томография с внутривенным усилением занимала центральное место при решении диагностических задач подобного рода. Велико значение магнитно-резонансной томографии, активно применяемой для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы в цирротически измененной печени, а также дифференциальной диагностики нодулярной гиперплазии и аденом [23]. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование зарекомендовало себя при диагностике вторичных поражений печени, данный метод исследования является прекрасным выбором для мониторинга рецидивов и продолженного роста образований [24-26]. Также следует отметить успешное применение контрастных ультразвуковых исследований при оценке эффективности проведенного химиотерапевтического лечения [27-30]. Рядом авторов показано значения контрастных ультразвуковых исследований в проведении интервенционных процедур, таких как тонкоигольная аспирационная биопсия и радиочастотная абляция опухолевых образований [31, 32], а также контроле их эффективности [33].

Помимо исследования печени, контрастно-усиленные ультразвуковые исследования применяются и при решении диагностических задач связанных с патологией других органов и систем. Так, одним из показаний к проведению подобных исследований является определение активности патологического процесса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в частности болезнь Крона. Постоянное использование компьютерной томографии с целью мониторинга состояния пациентов с болезнью Крона, особенно учитывая возрастные особенности данной группы пациентов неоправданно с точки зрения лучевой нагрузки. Serra et al. [34] описывают критерии оценки активности воспалительных изменений в стенке кишечника с помощью контрастно-усиленного ультразвукового исследования, подчеркивая важность данной модальности за счет возможности частого повторения подобных исследований без лучевой нагрузки.

Заслуживает внимания и роль контрастного ультразвука в диагностике патологии почек. Велико значение данного метода в диагностике опухолевого поражения почек [35], а ви-

зуализация кистозной почечно-клеточной карциномы посредством контрастно-усиленного ультразвукового исследования имеет даже ряд преимуществ над компьютерной и магнитно-резонансной томографией [36,37]. Интерес также представляет изучение и расчет почечного кровотока посредством контрастного ультразвука [38]. Применение контрастных ультразвуковых веществ улучшает выявление стеноза почечных артерий и отлично подходит для выявления зон дефицита перфузии почечной паренхимы, включая сегментальные инфаркты, кортикальный некроз, инфекционное поражение и травматические повреждения почек [39]. Ряд авторов указывают на растущее значение контрастно-усиленного ультразвукового исследования в диагностике патологии поджелудочной железы, а именно в изменении васкуляризации поджелудочной железы при различных ее заболеваниях [40, 41]. Так, D'Onofrio et al. [40] продемонстрировали связь гиперваскуляризации опухолей поджелудочной железы с их нейроэндокринной природой. В дальнейших исследованиях, та же группа авторов представила статистически значимую корреляцию между особенностями усиления при контрастном ультразвуковом исследовании с гистологическими результатами, более сильную, согласно их наблюдениям, по сравнению с таковой при использовании компьютерной томографии [42]. Несмотря на широкое применение конвенционного ультразвукового исследования в обследовании пациентов с травматической болезнью, золотым стандартом в диагностике травматических повреждений остается компьютерная томография. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование является высокочувствительным методом диагностики повреждений паренхиматозных органов при закрытой травме живота [43-45]. Поврежденная, нежизнеспособная паренхима контрастно визуализируется на фоне перфузированной ткани, что значительно повышает чувствительность ультразвукового исследования по сравнению с обычным неконтрастным ультразвуком. Использование контрастно-усиленного ультразвукового исследования также позволяет непосредственно визуализировать локализацию активного кровотечения [46, 47].

Применение контрастно-усиленных ультразвуковых методик в исследовании патологии предстательной железы также весьма многообещающе. Растет интерес к контрастному ультразвуку, как к методу, позволяющему более точно определять вероятность развития злокачественных неопластических процессов в предстательной железе и соответственно более точно выделять пациентов для проведения биопсии. Серошкальная семиотика опухолевых поражений предстательной железы недостаточно точ-

на, что приводит к необходимости многоточечной биопсии предстательной железы в поисках опухолевых изменений. Роль контрастно-усиленного ультразвукового исследования заключается в выявлении особенностей перфузии тканей предстательной железы, на основе которых можно делать заключения о наличии неопластических процессов [48-50]. Halpern et al. показали, что прицельная биопсия участков наибольшей перфузии, по данным контрастно-усиленных ультразвуковых исследований, более эффективна по сравнению с обычной, системной биопсией в выявлении злокачественных новообразований [51]. Стоит, однако, отметить, что дифференциация добро- и злокачественных образований предстательной железы на основе одних лишь данных контрастно-усиленных ультразвуковых исследований остается по-прежнему сомнительной.

Известно, что ранние стадии рака яичников весьма плохо диагностируются при помощи конвенционного ультразвукового исследования [52-54]. Внедрение контрастного усиления в ультразвуковое исследование может повысить специфичность и чувствительность ультразвукового метода визуализации в выявлении ранних стадий рака яичников. Опубликованы данные об эффективности контрастно-усиленного ультразвука в выявлении ранних микроваскулярных изменений, ассоциированных с ранними стадиями рака яичников [55-58].

#### **Перспективы развития контрастно-усиленной ультразвуковой визуализации.**

Последнее десятилетие ознаменовалось значительным прогрессом в области молекулярных технологий. Развитие молекулярных технологий затронуло также и медицинскую визуализацию и послужило основой для развития так называемых таргетных методов визуализации (target imaging). Суть подобных методов визуализации основывается на применении особых контрастных средств, которые благодаря внедренным в их структуру молекулам способны избирательно связываться с теми или иными соединениями, являющимися маркерами определенных биохимических физиологических или патологических процессов. Иными словами маркировать и контрастировать определенные биохимические соединения и клетки, экспрессирующие их на своих мембранах. В настоящий момент подобные контрастные вещества доступны и для ультразвуковых исследований. Их особенностью, учитывая свойство всех микропузырьковых контрастных веществ персистировать в кровеносном русле и не проникать через эндотелий, является возможность связываться с целевыми веществами на поверхностях тромбов, эндотелиальных клетках, лейкоцитах [59]. Так, например внедрение в структуру микропузырьков лигандов, комплементар-

ных к  $\alpha\beta 3$  интегрину, межклеточной молекуле адгезии-1 (ICAM-1) или рецептору фибриногена GPIIb/IIIa позволит специфически контрастировать процессы ангиогенеза, воспаления или тромбообразования соответственно [60-62]. Большинство работ посвященных таргетным контрастно-усиленным ультразвуковым исследованиям находится на экспериментальном этапе, однако такая модальность визуализации представляется очень многообещающей [63]. Ряд авторов представляют оптимистичные результаты по применению таргетных контрастно-усиленных ультразвуковых методов в исследовании опухолевого ангиогенеза с помощью различных коммерчески-доступных интегрин-связывающих лиганд, таких как пептидомиметические агенты, моноклональные антитела и эхистатин [64-66]. Подобные исследования ангиогенеза проводятся не только в опухолевых животных моделях, но и в моделях ишемической и сосудистой недостаточности [67, 68].

Таргетное контрастное усиление в ультразвуковой визуализации также применяется в исследованиях посвященных воспалительным

процессам миокарда. Рядом авторов представлены данные об использовании контрастных веществ с лигандами к молекулам адгезии эндотелиальных клеток (ICAM-1, VCAM-1 MAdCAM-1) [69-72].

Молекулярная визуализация, в том числе и с помощью контрастно-усиленных ультразвуковых исследований – быстроразвивающаяся область и проведенные на сегодняшний день исследования на животных моделях позволяют возлагать в будущем большие надежды на данный метод визуализации.

#### **Заключение.**

Данные, накопленные различными исследователями с момента открытия возможности контрастирования ультразвуковых исследований до последних молекулярных разработок, позволяют говорить о контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании как о быстроразвивающемся методе визуализации, который обеспечивает высокую специфичность и диагностическую точность, и уже нашел широкое применение в решении целого ряда сложных диагностических задач.

#### **Список литературы**

1. Quايا E. (Ed.) *Contrast Media in Ultrasonography Basic Principles and Clinical Applications*, Springer, 2005, pp 3 – 31.
2. Gramiak R, Shah P. *Echocardiography of the aortic root*. *Invest Radiol* 1968; 3:356–366.
3. Lencioni R. (Ed.) *Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents*, Springer, 2006, 262 p.
4. Blomley M, Cosgrove D, Albrecht T. *SAE in the liver*. *Radiology* 1998; 224:124–134.
5. Forsberg F, Tao Shi W. 2001 *Physics of contrast microbubbles*. In: Goldberg B, Raichlen JS, Forsberg F (Eds.) *Ultrasound contrast agents: basic principles and clinical applications*. Dunitz, 2001, pp 15–23.
6. Powers JE, Burns PN, Souquet J. *Imaging instrumentation for ultrasound contrast agents*. In: Nanda NCSR, Goldberg BB (Eds.) *Advances in echo imaging using contrast enhancement*. Kluwer, 1997, pp 137–170.
7. Correas JM, Bridal L, Lesavre A et al. *Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts*. *Eur Radiol*, 2001; 11:1316–1328.
8. Correas JM, Burns PN, Lai X, Qi X. *Infusion versus bolus of an ultrasound contrast agent: in vivo dose-response measurements of BR1*. *Invest Radiol*, 2000; 35:72–79.
9. Cosgrove DO *Ultrasound contrast agents*. In: Meire H, Cosgrove DO, Dewbury K, Farrant P. (Eds.) *Clinical ultrasound – a comprehensive text. Abdominal and general ultrasound*. Churchill Livingstone, 2001, pp 67–79.
10. Dayton PA, Morgan KE, Klibanov L et al. *Optical and acoustical observations of the effects of ultrasound on contrast agents*. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 1999; 46:220–232
11. Wilson SR, Burns PN. *An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography*. *Am J Roentgenol* 2006; 186 (5): 1401–1412.
12. Leen E, Ceccotti P, Kalogeropoulou C, Angerson WJ, Moug SJ, Horgan PG. *Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography*. *Am J Roentgenol* 2006; 186 (6): 1551–1559.
13. Ding H, Wang WP, Huang BJ, et al. *Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue*. *J Ultrasound Med* 2005; 24 (3): 285–297.
14. Quايا E, Degobbi F, Tona G, Mosconi E, Bertolotto M, Pozzi Mucelli R. *Differential patterns of contrast enhancement in different focal liver lesions after injection of the microbubble US contrast agent SonoVue*. *Radiol Med* 2004; 107 (3): 155–165.
15. Quايا E, Calliada F, Bertolotto M, et al. *Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfurhexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence*. *Radiology* 2004; 232 (2): 420–430.
16. Brenner DJ, Hall EJ. *Computed tomography – an increasing source of radiation exposure*. *N Engl J Med* 2007; 357 (22): 2277 – 2284.
17. Murphy-Lavallee J, Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. *Are metastases really hypovascular in the arterial phase? The perspective based on contrast-enhanced ultrasonography*. *J Ultrasound Med* 2007; 26 (11): 1545–1556.
18. Quايا E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. *Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence*. *Eur Radiol* 2006; 16 (7): 1599–1609.
19. Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN. *Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI*. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189 (1): W7–W12.
20. Kinkel K, Lu Y, Both M, et al. *Detection of hepatic metastases from cancers*

- of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*, 2002; 224(3):748–756.
- 21.** Giovagnoni A, Piga A, Argalia G, et al. Inadequacy of ultrasonography for monitoring response to treatment of liver metastases. *J Clin Oncol*, 1993; 11(12):2451–2455.
- 22.** Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med*, 1997; 336(26):1889–1894.
- 23.** Burns PN, Wilson SR. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images – concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology* 2007; 242 (1):162–174.
- 24.** Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona–2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35 (3): 421–430.
- 25.** Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg* 2006; 243 (2): 236–240.
- 26.** Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology* 2003; 227 (2): 361–370.
- 27.** Goertz DE, Yu JL, Kerbel RS, Burns PN, Foster FS. High-frequency Doppler ultrasound monitors the effects of anti-vascular therapy on tumor blood flow. *Cancer Res* 2002; 62 (22): 6371–6375.
- 28.** Eggermont AM. Evolving imaging technology: contrast-enhanced Doppler ultrasound is early and rapid predictor of tumour response. *Ann Oncol* 2005; 16 (7): 995–996.
- 29.** Lassau N, Lamuraglia M, Vanel D, et al. Doppler US with perfusion software and contrast medium injection in the early evaluation of isolated limb perfusion of limb sarcomas: prospective study of 49 cases. *Ann Oncol* 2005; 16 (7): 1054–1060.
- 30.** Lassau N, Lamuraglia M, Chami L, et al. Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187 (5): 1267–1273.
- 31.** Meloni MF, Goldberg SN, Livraghi T, et al. Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation: comparison of pulse inversion contrast-enhanced harmonic sonography, contrast-enhanced power Doppler sonography, and helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177 (2): 375–380.
- 32.** Kisaka Y, Hirooka M, Kumagi T, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography with abdominal virtual ultrasonography in assessing therapeutic response in hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Liver Int* 2006; 26 (10): 1241–1247.
- 33.** Meloni MF, Livraghi T, Filice C, Lazzaroni S, Calliada F, Perretti L. Radiofrequency ablation of liver tumors: the role of microbubble ultrasound contrast agents. *Ultrasound Q* 2006; 22 (1): 41–47.
- 34.** Serra C, Menozzi G, Labate AM, et al. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent. *Eur J Radiol* 2007; 62 (1): 114–121.
- 35.** Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, et al. Contrast enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *J Ultrasound Med* 2005; 24 (12): 1635–1640.
- 36.** Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol* 2007; 61 (2): 310–314.
- 37.** Clevert DA, Minaifar N, Weckbach S, et al. Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 39 (1-4): 171–178.
- 38.** Correias JM, Claudon M, Tranquart F, Hülönon AO. The kidney: imaging with microbubblecontrast agents. *Ultrasound Q* 2006; 22 (1): 53–66.
- 39.** Bertolotto M, Martegani A, Aiani L, Zappetti R, Cernic S, Cova MA. Value of contrast-enhanced ultrasonography for detecting renal infarcts proven by contrast enhanced CT. A feasibility study. *Eur Radiol* 2008; 18 (2): 376–383.
- 40.** D'Onofrio M, Mansueto G, Falconi M, Procacci C. Neuroendocrine pancreatic tumor: value of contrast enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004; 29 (2): 246–258.
- 41.** Kitano M, Kudo M, Maekawa K, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004; 53 (6): 854–859.
- 42.** D'Onofrio M, Malagm R, Zamboni G, et al. Contrast-enhanced ultrasonography better identifies pancreatic tumor vascularisation than helical CT. *Pancreatology* 2005; 5 (4-5): 398–402.
- 43.** Catalano O, Lobianco R, Raso MM, Siani A. Blunt hepatic trauma: evaluation with contrastenhanced sonography: sonographic findings and clinical application. *J Ultrasound Med* 2005; 24 (3): 299–310.
- 44.** Valentino M, Serra C, Zironi G, De Luca C, Pavlica P, Barozzi L. Blunt abdominal trauma: emergency contrast-enhanced sonography for detection of solid organ injuries. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186 (5): 1361–1367.
- 45.** Poletti PA, Platon A, Becker CD, et al. Blunt abdominal trauma: does the use of a second-generation sonographic contrast agent help to detect solid organ injuries? *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183 (5): 1293–1301.
- 46.** Song HP, Yu M, Zhang M, et al. Diagnosis of active hemorrhage from the liver with contrast-enhanced ultrasonography after percutaneous transhepatic angioplasty and stent placement for Budd-Chiari syndrome. *J Ultrasound Med* 2009; 28 (7): 955–958.
- 47.** Catalano O, Cusati B, Nunziata A, Siani A. Active abdominal bleeding: contrast-enhanced sonography. *Abdom Imaging* 2006; 31 (1): 9–16.
- 48.** Pallwein L, Mitterberger M, Gradl J, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound and elastography in imaging of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2007; 17 (1): 39–47.
- 49.** Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, et al. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer: a multicentre European research coordination project. *Eur Urol* 2008; 54 (5): 982–992.

- 50.** Goossen TE, de la Rosette JJ, Hulbergen van de Kaa CA, van Leenders GJ, Wijkstra H. The value of dynamic contrast enhanced power Doppler ultrasound imaging in the localization of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 43 (2): 124–131.
- 51.** Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE, Frauscher F, McCue P, Gomella LG. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 2005; 104 (11): 2373–2383.
- 52.** Fishman DA, Cohen LS. Is transvaginal ultrasound effective for screening asymptomatic women for the detection of early-stage epithelial ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2000; 77:347–349.
- 53.** Fishman DA, Cohen L, Blank SV, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1214–1221.
- 54.** Cohen L, Fishman DA. Ultrasound and ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 2002; 107:119–132.
- 55.** Brasch R, Turetschek K. MRI characterization of tumors and grading angiogenesis using macromolecular contrast media: status report. *Eur J Radiol* 2000; 34:148–155.
- 56.** Leen E. Ultrasound contrast harmonic imaging of abdominal organs. *Semin Ultrasound CT MR* 2001; 22:11–24.
- 57.** Orden MR, Jurvelin JS, Kirkinen PP. Kinetics of a US contrast agent in benign and malignant adnexal tumors. *Radiology* 2003; 226:405–410.
- 58.** Ferrara KW, Merritt CR, Burns PN, Foster FS, Mattrey RF, Wickline SA. Evaluation of tumor angiogenesis with US: imaging, Doppler, and contrast agents. *Acad Radiol* 2000; 7:824–839.
- 59.** Dayton PA, Ferrara KW. Targeted imaging using ultrasound. *J of MRI*, 2002; 16:362–377.
- 60.** Brooks PC, Clark RAF, Cheresch DA. Requirement of vascular integrin  $\alpha\beta 3$  for angiogenesis. *Science* 1994; 264:569–571.
- 61.** Van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med* 1996; 74:13–33.
- 62.** Fitzgerald D. Vascular biology of thrombosis. *Neurology* 2001; 57: S1–S4.
- 63.** Willmann JK, van Bruggen N, Dinkelborg LM, Gambhir SS. Molecular imaging in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7:591–607.
- 64.** Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE, et al. Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to  $\alpha(v)\beta 3$ . *Circulation* 2003; 108:336–341.
- 65.** Palmowski M, Huppert J, Ladewig G, et al. Molecular profiling of angiogenesis with targeted ultrasound imaging: early assessment of antiangiogenic therapy effects. *Mol Cancer Ther* 2008; 7:101–109.
- 66.** Willmann JK, Lutz AM, Paulmurugan R, et al. Dual-targeted contrast agent for US assessment of tumor angiogenesis in vivo. *Radiology* 2008; 248:936–944.
- 67.** Leong-Poi H, Christiansen J, Hepner P, Lewis CW, Klibanov AL, Kaul S et al. Assessment of endogenous and therapeutic arteriogenesis by contrast ultrasound molecular imaging of integrin expression. *Circulation* 2005; 111:3248–3254.
- 68.** Behm CZ, Kaufmann BA, Carr C, Lankford M, Sanders JM, Rose CE et al. Molecular imaging of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression and inflammatory cell recruitment during vasculogenesis and ischemia-mediated arteriogenesis. *Circulation* 2008; 117:2902–2911.
- 69.** Lindner JR, Song J, Christiansen J, Klibanov AL, Xu F, Ley K. Ultrasound assessment of inflammation and renal tissue injury with microbubbles targeted to P-selectin. *Circulation* 2001; 104:2107–2112.
- 70.** Villanueva FS, Jankowski RJ, Klibanov AL, Brandenburger GH, Wagner WR. Microbubble targeted to intercellular adhesion molecule-1 bind to activated coronary endothelial cells. *Circulation* 1998; 98:1–5.
- 71.** Hamilton AJ, Huang SL, Warnick D, Rabbat M, Kane B, Nagaraj A et al. Intravascular ultrasound molecular imaging of atheroma components in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:453–460.
- 72.** Bachmann C, Klibanov AL, Olson TS, Sonnenschein JR, Rivera-Nieves J, Cominelli F et al. Targeting mucosal addressin cellular adhesion molecule (MAdCAM)-1 to noninvasively image experimental Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130:8–16.