

Контрастные препараты для ультразвукового исследования

Фомина С.В.¹, Завадовская В.Д.¹, Юсубов М.С.¹, Дрыгунова Л.А.¹, Филимонов В.Д.²

Contrast agents for ultrasound examination

Fomina S.V., Zavadovskaya V.D., Yusubov M.S., Drygunova L.A., Filimonov V.D.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск

© Фомина С.В., Завадовская В.Д., Юсубов М.С. и др.

Ультразвуковое исследование является неотъемлемой составной частью современной лучевой диагностики и в отечественной клинической медицине относится к наиболее широко используемым методам медицинской визуализации. Современная лучевая диагностика неразрывно связана с использованием эхоконтрастных препаратов (ЭКП). На сегодняшний день в мировой клинической практике использование ЭКП при ультразвуковом исследовании стало обязательным условием исследований больных любого клинического профиля при постоянном совершенствовании и разработке новых ЭКП. В России ЭКП не получили распространения ввиду недостаточной продолжительности времени контрастирования в сочетании с высокой стоимостью исследования. Однако в течение последних лет появились факторы, способствующие разработке и внедрению ЭКП на отечественный рынок.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, доплерография, эхоконтрастные препараты, микропузырьки, пофазное контрастирование, акустическое сопротивление, очаговые, диффузные поражения.

Ultrasound examination is the integral component of diagnostic imaging and it is widely used method for medical visualization in Russian clinical medicine. Modern diagnostic imaging inseparably linked with use of contrast agents. Currently, the use of echo-contrast agents is a compulsory condition for patient's examination with constant improvement and development of new echo-contrast agents. In Russia these agents are not widely used due to insufficient duration contrast procedure and high cost of examination. However, during the last years there are factors promoting the development and introduction of echo-contrast agents into the national market.

Key words: ultrasound diagnostics, dopplerography, echo-contrast agents, microbubbles, phase contrast, acoustic resistance, focal, diffuse lesions.

УДК 616-073.755.4

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является составной частью современной лучевой диагностики и в отечественной клинической медицине относится к наиболее широко используемым методам медицинской визуализации [4]. История создания ультразвуковой диагностики начинается с 1880 г., когда братья J. и P. Curie открыли пьезоэлектрический эффект, благодаря которому электричество способно преобразовываться в ультразвук и обратно. В клинической практике ультразвуковое исследование впервые было использовано в 1938 г. невропатологом K.Th. Dussik. За небольшой период времени (50 лет) пройден огромный технологический и методический путь. Получение ультразвукового изображения основано на отражении ультразвука от тканей с различным акустическим сопротивлением. Ткани, обладающие высоким акустическим сопротивлением, плохо проводят ультразвуковые волны и хоро-

шо их отражают в виде гиперэхогенных структур. И, наоборот, ткани, имеющие низкое акустическое сопротивление, хорошо проводят ультразвуковые волны, соответственно, плохо их отражают и визуализируются как анэхогенные структуры [2].

Длительное время УЗИ применялось главным образом для диагностики заболеваний паренхиматозных органов — в гепатологии, нефрологии, при исследовании органов малого таза у женщин и в акушерской практике. Начиная с 80-х гг. прошлого столетия УЗИ широко используется при исследовании костно-мышечной системы. Стало возможным оценить мелкие детали связок, мышц, сухожилий, а также мягких тканей, не подвергая пациента лучевой нагрузке и инвазивным вмешательствам [9, 10].

Обязательным компонентом современного ультразвукового исследования является использование

доплеровского режима. Эффект Доплера заключается в изменении частоты ультразвукового сигнала при отражении от движущегося субстрата по сравнению с первоначальной частотой посланного сигнала. На его основе развиты технологии цветового доплеровского картирования (ЦДК) скорости и энергии, что значительно расширило возможности ультразвукового исследования. В связи с этим появилась возможность оценки степени кровоснабжения исследуемых органов, что важно в диагностике ишемии, воспалительного и опухолевых процессов, т.е. речь уже идет не только о фиксации структурных изменений, но и об оценке функционального состояния исследуемого органа [2, 3]. В клинической практике это нашло применение в первую очередь в кардиологии и ангиологии, а также в других клинических дисциплинах.

Современная лучевая диагностика неразрывно связана с использованием контрастных препаратов — йодсодержащих в рутинной рентгенодиагностике и компьютерной томографии и препаратов, изменяющих магнитные свойства тканей, — парамагнетиков — в магнитно-резонансной томографии. Контрастный препарат, проникая адекватно кровотоку в исследуемые органы и ткани, улучшает визуализацию за счет повышения плотности тканей при использовании рентгеноконтрастных препаратов или усилением сигнала тканей при использовании парамагнетиков.

УЗИ не является исключением, и с 1968 г. при его проведении стали использоваться эхоконтрастные препараты (ЭКП). На сегодняшний день в мировой клинической практике использование контрастного усиления при УЗИ является обязательным условием исследований больных практически любого клинического профиля при постоянном совершенствовании и разработке новых ЭКП [8, 11].

Ультразвуковые контрастные вещества, изменяя параметры взаимодействия ультразвуковых колебаний и ткани (поглощение, отражение, преломление), влияют на скорость распространения ультразвука путем увеличения числа отражаемых поверхностей, которые, в свою очередь, регистрируются ультразвуковым датчиком (рис. 1) [8, 11]. За счет этого в исследуемой области происходит усиление доплеровского эхосигнала по сравнению с сигналом, отражаемым окружающими тканями. Повышаются эхогенные свойства крови, ее способность к обратному рассеянию эхосигнала, в результате повышается и качество

отношения «сигнал — шум» на записях кривой кровотока. Наличие микрочастиц (пузырьки газа) в контрастных препаратах обеспечивает эхоусиливающий эффект путем рассеивания энергии ультразвука в разных направлениях. Возрастание акустического обратного рассеяния ведет к увеличению силы эхосигнала, регистрируемого от кровотока и изображения тканей в режиме серой шкалы, что особенно актуально, когда детали исследуемой структуры не являются достаточно отличимыми от окружающей ткани на ультразвуковом изображении [11, 15].

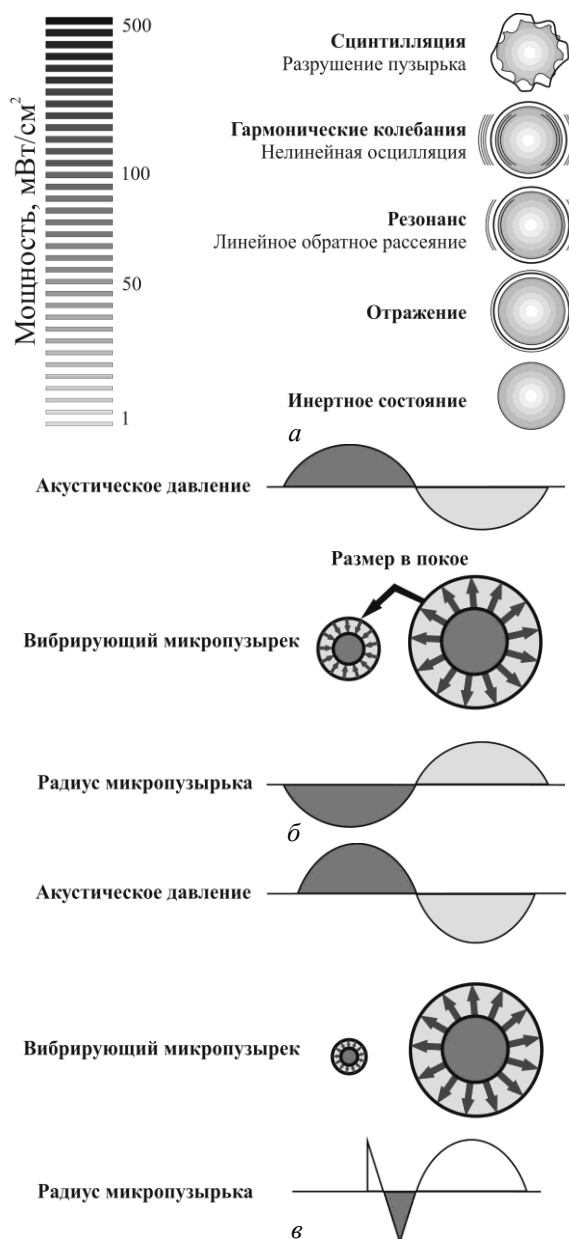


Рис. 1. Схема ответной реакции микропузырьков на воздействие акустического поля различной энергии [8] (а). Линейные и нелинейные колебания микропузырьков: симметричное изменение радиуса микропузырьков в низком акустическом поле (б); асимметричное изменение радиуса микропузырьков в высоком акустическом поле [8] (в)

Ко всем ЭКП, представляющим собой стабильные коллоидные системы, предъявляются следующие требования:

1) микрочастицы должны быть определенного размера (7—10 мкм) для свободной циркуляции в просвете сосудов всех уровней, в том числе диаметр пузырьков должен быть сопоставим с диаметром легочных капилляров;

2) микрочастицы должны быть относительно стабильными;

3) микрочастицы не должны сливаться между собой и образовывать конгломераты, чтобы не вызвать окклюзию сосудов;

4) микрочастицы должны быть абсолютно безопасными для пациента.

Выделяют несколько классов ЭКП. Препарат первого поколения «Эховист» представляет собой простые микропузырьки газа с галактозой, обладает коротким временем визуализации. Препарат второго поколения «Левовист» содержит микропузырьки газа с галактозой, стабилизированные пальмитиновой кислотой. Препарат третьего поколения «Соновью» является гетерогенной фосфолипидной системой, содержащей микропузырьки газа — гексафторида серы, стабилизированные пальмитиновой кислотой. Существенным моментом в визуализации исследуемого субстрата при использовании ЭКП является время контрастирования, для ЭКП первого и второго поколения это составило не более 2 мин, что не всегда достаточно для выявления изменений исследуемого субстрата. Более длительное время контрастирования было получено у ЭКП третьего поколения, которое составило не менее 6 мин [3, 7, 14].

Кроме перечисленных выше наиболее распространенных препаратов существует большое количество образцов контрастных средств, представляющих собой микрокапсулы альбумина человека, липидные микросферы, микропузырьки, заключенные в желатин, микропузырьки, стабилизированные микрокристаллами галактозы [16—19]. Есть сообщения об использовании даже инкапсулированных радиоактивных веществ [20]. Востребованным направлением в разработке ЭКП является создание органотропных препаратов.

Основными направлениями использования ЭКП являются ангиология, кардиология, онкология, уро-нефрология, гепатология, акушерство и ортопедия.

Преимущество использования ЭКП в ангиологии состоит в увеличении диагностической точности (до 83%) установления псевдо- и истинных окклюзирующих поражений путем повышения качества визуализации области стеноза, выраженности локальных спектральных нарушений. Кроме того, применение ЭКП значительно снижает «операторозависимую» вариабельность измерений [2, 7]. В кардиологии ЭКП применяют для контрастирования камер сердца при подозрении на септальные дефекты, для исследования перфузии миокарда [2, 7].

В гепатологии ЭКП используют при диффузных поражениях печени, обусловленных метаболическими нарушениями в клетках паренхимы. Контрастные вещества медленнее захватываются из кровяного русла, поэтому основное значение применения ЭКП состоит в оценке площади поражения ткани при циррозах, хронических гепатитах, жировой дистрофии. В этих случаях эхогенность пораженных участков паренхимы печени становится менее интенсивной в сравнении с сохраненной паренхимой. Однако ЭКП не позволяют верифицировать тип патологического процесса.

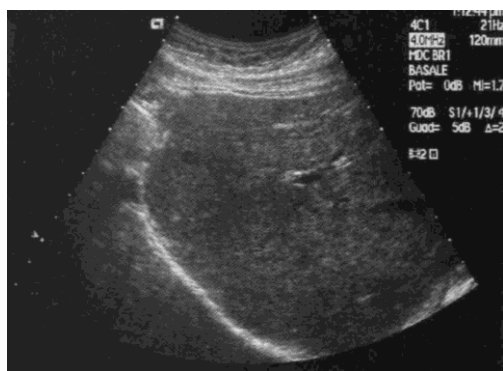
Более перспективным считается использование ЭКП для дифференциальной диагностики очаговых поражений печени — гемангиомы, узловой фибронодулярной гиперплазии печени, аденомы, гепатоцеллюлярной карциномы и метастатического поражения (рис. 2).

Распределение эхоконтрастного препарата в артериальную, портальную и позднюю фазы позволяет повысить диагностическую эффективность метода в дифференцировке доброкачественности кистозных и солидных образований [8, 14].

Было отмечено, что для доброкачественных образований характерно устойчивое повышение эхогенности в портальную и позднюю фазу (фибронодулярная гиперплазия, гемангиома), что связано с особенностями строения сосудистой стенки. В доброкачественных опухолях сосуды имеют организованное распределение и трехслойное строение артериальной стенки [8, 12, 13].

Повышение эхогенности в аортальную фазу с последующим снижением эхогенности в позднюю фазу («вымывание» контрастного препарата) характерно в большей степени для злокачественных опухолей, таких

как гепатоцеллюлярная карцинома, метастатическое поражение (рис. 2). Сосудистая сеть злокачественных новообразований характеризуется хаотичностью, наличием множества анастомозов, артериовенозных шунтов, отмечается незавершенность формирования слоев сосудистой стенки.



а



б

Рис. 2. Гиперваскулярный метастаз рака желудка в печень: а — нативная эхограмма печени, отсутствует визуализация очаговых образований; б — после контрастирования: артериальная фаза, (21 с): визуализируются гиперэхогенные очаговые образования с нечеткими, неровными контурами

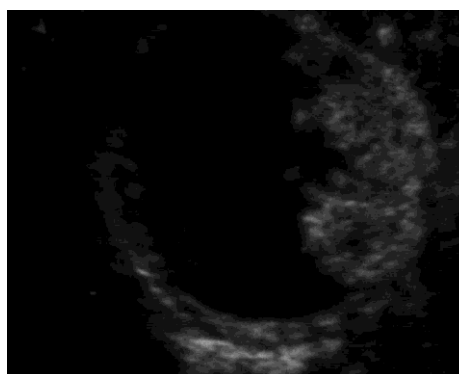
Основное направление использования ЭКП в урологии касается дифференциальной диагностики очаговых образований почек. При этом, так же как и в гепатологии, особый интерес вызывают изоэхогенные солидные образования небольших размеров [5, 6].

Большое практическое значение имеет использование ЭКП в акушерстве (исследование маточно-плацентарного кровотока) и гинекологии (эхогистеросальпингоскопия, дифференциальная диагностика объемных образований яичников (рис. 3)), в артрологии (оценка васкуляризации пролиферации синовия,

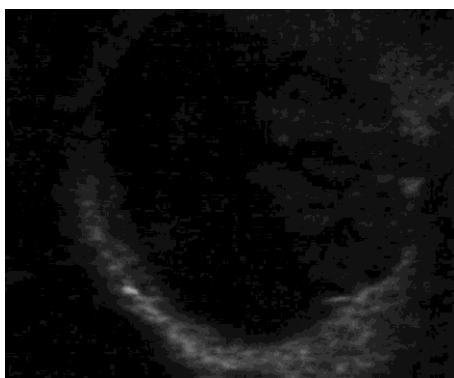
субхондрального отдела кости и других мелких структур (рис. 4)) [9, 10].

В России ЭКП не получили распространения и в первую очередь из-за недостаточной продолжительности времени повышения качества изображения в сочетании с высокой стоимостью исследования. Однако в течение последних лет появились факторы, способствующие внедрению ЭКП на отечественный рынок:

- разработка за рубежом ЭКП нового поколения с повышением продолжительности времени высокого качества изображения (до 240, 300, 420 с);
- создание новых ультразвуковых аппаратов с наличием режимов тканевых гармоник, регистрирующих эффект увеличения размеров пузырьков, а также эффект кавитации (нелинейная преходящая реакция — «стимулированная акустическая эмиссия»);
- оснащение широкой сети ЛПУ ультразвуковыми диагностическими аппаратами последнего поколения;
- расширение области применения ЭКП, использование их не только в онкологии, но и при неонкологической патологии — в нефрологии, гепатологии, артрологии, гастроэнтерологии;
- расширение сети научно-исследовательских и клиничко-диагностических учреждений, выполняющих углубленное ультразвуковое исследование с возможностью использования ЭКП.

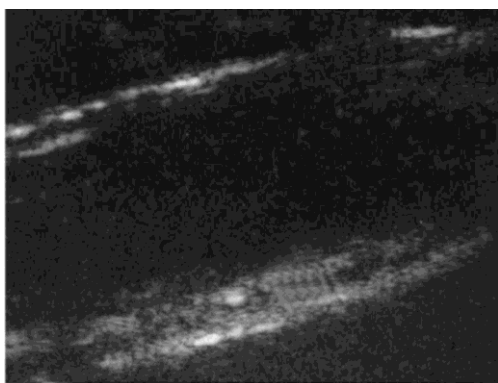


а

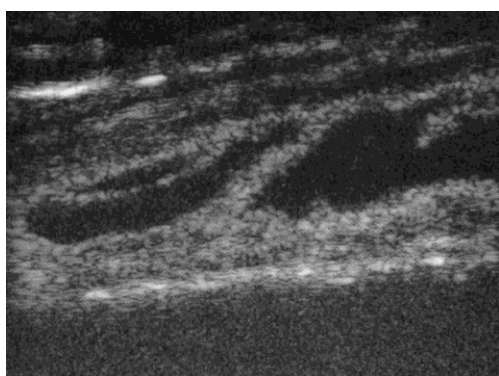


б

Рис. 3. Цистаденокарцинома левого яичника: *а* — после контрастирования: артериальная фаза (14 с): визуализируется повышение эхогенности солидных масс внутри анэхогенного образования; *б* — после контрастирования: портальная фаза (41 с): визуализируется снижение эхогенности солидных масс внутри анэхогенного образования



а



б

Рис. 4. Ревматоидный артрит: *а* — нативная эхограмма синовиальной сумки коленного сустава, отсутствие визуализации пролиферирующей синовиальной ткани; *б* — после контрастирования: визуализация пролиферирующей васкуляризированной синовиальной ткани на 20 с

С учетом вышеизложенного перспективность использования ЭКП в широкой клинической практике не

вызывает сомнений и делает обоснованным разработку схемы исследований, направленных на создание отечественных ЭКП.

Литература

1. Вольф К.-Ю. Лучевая диагностика. Артерии и вены. МЕДпресс-информ, 2011. 320 с.
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Реальное время. 1999. 288 с.
3. Цвибель В.Дж., Пеплерито Д.С. Ультразвуковое исследование сосудов / под ред. В.В. Митькова, Ю.Н. Никитина, Л.В. Осипова; пер. с англ. В.В. Борисенко, Е.И. Кремневой, М.И. Киселёвой и др. М.: Изд. дом «Видар-М», 2008. 646 с.
4. Черешнева Ю.Н., Митьков В.В. Контрастные вещества в ультразвуковой диагностике (обзор литературы) // Ультразвуковая диагностика. 1999. № 2. С. 6—13.
5. Bertolotto M. Value of contrast — enhanced ultrasonography for detecting renal infarcts proven by contrast enhanced CT. A feasibility study // Eur. Radiol. 2008. V. 18. P. 376—383.
6. Correias J.M. Contrast — enhanced ultrasonography: renal applications // J. Radiol. 2003. № 84. P. 2041—2054.
7. De Castro S., Agati L., Cartoni D. Harmonic imaging with Levovist for transthoracic echocardiographic reconstruction of left ventricle in patients with post-ischemic left ventricular dysfunction and suboptimal acoustic windows // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2000. V. 13, № 2. P. 139—145.
8. Greis C. Contrast-Enhanced Ultrasound in General Imaging/Springer-Verlag, 2005.
9. Kleffel T. Comparison of contrast-enhanced lomechanical index sonography and unenhanced B-mode sonography for the differentiation between synovitis and joint effusion in patients with rheumatoid arthritis // Fortschr. Roentgenstrahlen. 2005. № 177. P. 835—841.
10. Krix M. et al. Comparison of transient arterial occlusion and muscle exercise provocation for assessment of perfusion reserve in skeletal muscle with real-time contrast-enhanced ultrasound // Eur. J. Radiol. 2009. doi:10.1016/j.ejrad.2009.11.014.
11. Lencioni R. Enhancing the role of ultrasound with contrast Agents/Springer-Verlag Italia. 2009.
12. Lin M.-L. Diagnostic performance of contrast — enhanced ultrasound for complex cystic focal liver lesions: blinded reader study // Eur. Radiol. 2009. V. 19. P. 358—369.
13. Moschouris H. Contrast-enhanced ultrasonography of hepatocellular carcinoma after chemoembolisation using drug-eluting beads: a pilot study focused on sustained tumor necrosis // Springer-Verlag, 2010.
14. Piscaglia F. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations // Ultrasound Med. Biol. 2006. № 32. P. 1369—1375.
15. Quasia E. Microbubbleultrasound contrast agents: an update // Eur. Radiol. 2007. V. 17, № 8. P. 1995—2008.
16. Schneider et al. // Invest. Radiol. 1992. V. 27. P. 134—139.
17. Feinstein et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1988. V. 11. P. 59—65.
18. Gottlieb S. et al. // J. Am. Soc. Echo. 1990. V. 3. P. 328.
19. Fritzsche T. et al. // Invest. Radiol. 1990. V. 25 (suppl 1). P. 160—162.
20. Schering Aktiengesellschaft, 1992. EP 398935.

Поступила в редакцию 13.04.2011 г.

Утверждена к печати 20.09.2011 г.

Сведения об авторах

С.В. Фомина — аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

В.Д. Завадовская — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

М.С. Юсубов — д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой химии СибГМУ (г. Томск).

Л.А. Дрыгунова — канд. хим. наук, доцент кафедры химии СибГМУ (г. Томск).

В.Д. Филимонов — д-р хим. наук, профессор кафедры ОХОС ТПУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Фомина Светлана Викторовна, тел. 8-961-096-5637; e-mail: statfom@mail.ru