

Возможности контрастного ультразвукового исследования в ангионеврологии

А.О. Чечёткин, Л.Д. Друина

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением является новым перспективным направлением в ангиовизуализации, которое в последние годы находит все более широкое применение в клинической практике. Приводится история развития данного метода, детально рассматриваются основные физико-технические принципы контрастного ультразвукового исследования, а также современные возможности его использования в диагностике различных форм сосудистых заболеваний головного мозга.

Ключевые слова: контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, микропузырьки, стеноз сонных артерий, неоваскуляризация.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) относится к наиболее широко используемым методам медицинской визуализации и по сравнению с лучевыми методами обладает рядом неоспоримых преимуществ, таких как неинвазивность, широкая доступность, мобильность приборов, относительно невысокая стоимость оборудования и обследования, возможность многократного исследования пациента без риска для здоровья. Постоянное техническое совершенствование ультразвуковых приборов позволяет получать изображения достаточно высокого качества. Существенным прорывом в улучшении качества визуализации и в получении большей диагностической информации стало использование эхоконтрастных препаратов (ЭКП), основанных на формировании микропузырьков (микрочастиц) с особыми эхоконтрастными свойствами. Спектр диагностических задач, решаемых с их помощью, с каждым годом расширяется. Основными направлениями использования ЭКП являются ангиология, онкология, гепатология, кардиология, уронефрология, акушерство и ортопедия. На сегодняшний день в мировой клинической практике использование контрастного усиления при УЗИ является обязательным условием исследований больных практически любого клинического профиля [6].

Исторический аспект развития эхоконтрастных препаратов

За историю своего применения ЭКП прошли значительную эволюцию в плане развития размеров и стабильности микропузырьков (МП), поскольку в идеале они должны отвечать следующим требованиям: 1) достаточно легко вводиться в сосудистую систему; 2) иметь маленький размер, схожий с эритроцитами, чтобы легко проходить через капилляры легких (не более 8 мкм); 3) приводить к стабильному акустическому усилению ультразвукового сигнала; 4) быть стабильными в течение периода, необходимого для проведения диагностического исследования; 5) быть абсолютно безопасными для пациента — в частности, микрочастицы не должны сливаться между

собой и образовывать конгломераты, чтобы не вызвать окклюзию сосудов.

Еще в 1968 г. R. Gramiak и P. Shah [19] описали усиление ультразвукового сигнала при проведении исследования аорты в М-режиме в ходе ангиографических процедур непосредственно в момент введения рентгеновского контрастного вещества. Дальнейшие исследования показали, что данный эффект вызывается введением не только рентгеноконтрастных веществ, но и любой жидкости. Основой данного действия являются пузырьки газа во вводимой жидкости, а усиление эффекта обусловлено стабилизацией этих пузырьков альбуминами плазмы крови пациента [3]. В клинике стали использовать взболтанный физиологический раствор, в который попадали пузырьки воздуха. Полученная смесь применялась для визуализации внутрикардиального право-левого сброса. Однако пузырьки воздуха были разными и достаточно большими по размеру, поэтому не могли проходить через капилляры легких.

Последующие разработки привели к выпуску препарата Альбунекс (Albunex), получаемого в результате интенсивной обработки ультразвуком раствора альбумина. Параллельно велись разработки контрастных веществ с МП на основе дисахаридов. Именно таким контрастным веществом был Эховист (Echovist, “Schering”, Германия) — первый официально зарегистрированный Альбунекс в 1991 г. в Европе коммерческий препарат для ультразвуковых исследований. Однако длительность циркуляции в крови как Альбунекса, так и Эховиста была невысока и составляла около 30–60 с. Кроме того, препараты достаточно сложно проходили через круг малого кровообращения, поэтому в основном использовались для диагностики центрального венозно-артериального шунта.

Препаратами следующего поколения стали вещества с оптимизированными свойствами оболочки МП. В препарате Левовист (Levovist, введен в продажу в 1996 г.) применение галактозы и пальмитиновой кислоты сделало МП газа более стабильными, что позволило проходить сосуды легких и контрастировать как левые отдела сердца, так

и периферические сосуды. Однако в ходе применения данного контраста выяснилось, что достигаемое усиление ультразвукового сигнала требует разрушения микросфер. Только свободные пузырьки газа, высвобождаемые после разрушения сфер, и обуславливают усиление ультразвукового сигнала. Таким образом, было возможно проведение только чрезвычайно коротких исследований, поскольку сам процесс визуализации разрушал контрастное средство. По этой причине выпуск препарата был вскоре прекращен.

Одним из последних ЭКП является препарат Соновью (SonoVue®, "Bracco", Италия), который в настоящее время наиболее часто используется во всем мире и с 2014 г. официально зарегистрирован в России. Препарат представляет собой суспензию МП (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов. МП наполнены высокомолекулярным инертным газом (гексафторидом серы) с низким уровнем растворимости в воде, поэтому при попадании в кровь он остается внутри сфер. При внутривенном введении МП свободно проходят через капилляры легких и попадают в артериальную систему. Препарат легко диффундирует через мембраны альвеол легких и выделяется с выдыхаемым воздухом примерно в течение 15 мин от начала введения. В 1 мл готового к применению препарата содержится около 200 млн МП. В клинической практике доза вводимого препарата Соновью составляет 2,0 мл при выполнении эхокардиографии и 2,4 мл при исследовании макро- и микрососудов. Это приводит к повышению контрастности в течение 2 мин в камерах сердца или 3–8 мин в других органах. Размеры пузырьков препятствуют их выходу из сосудистого русла, поэтому Соновью является препаратом, контрастирующим исключительно сосуды. Это отличает его от рентгеноконтрастных препаратов и парамагнетиков, которые распределяются во всей межклеточной жидкости. К существенным плюсам препарата Соновью относятся:

- высокая безопасность и низкая частота побочных эффектов;
- отсутствие нефротоксического эффекта – в отличие от рентгеноконтрастных препаратов;
- отсутствие влияния на функцию щитовидной железы;
- обеспечение динамического изображения в реальном режиме времени.

Физические принципы действия эхоконтрастных препаратов

Известно, что ультразвуковой луч особенно хорошо отражается с границы различных по плотности сред. При этом величина сопротивления ультразвуку зависит от плотности исследуемой ткани и скорости ультразвуковой волны. Чем выше эти параметры, тем больше акустическое сопротивление. Как уже описывалось выше, ультразвуковые контрастные вещества представляют собой МП воздуха или других газов, инкапсулированные в оболочку различного химического состава. Мембраны МП служат границей раздела сред и обладают высоким уровнем сопротивления давлению. Разница акустического импеданса между газом, заполняющим микропузырек, и окружающими его тканями обеспечивает значительное усиление отраженного от таких пузырьков акустического сигнала. Находясь в сосудистом русле, МП значительно повышают эхогенные свойства крови [4]. Так, например, введение препарата Соновью приводит примерно к 1000-кратному усилению ультразвукового сигнала.

Акустическая мощность, при которой проводится ультразвуковое обследование, играет достаточно весомую роль. При низкой акустической мощности (низком механическом индексе) разрушение МП под действием ультразвука минимально, они синхронно осциллируют и продуцируют «нелинейное» эхо. При повышении акустической мощности (высоком механическом индексе) характер взаимодействия ультразвуковой волны и МП изменяется – амплитуда отраженных сигналов возрастает многократно благодаря гармоническому резонансу и происходит разрушение МП. Метод обследования при низком механическом индексе является в настоящее время предпочтительным и наиболее распространенным. Специальный режим получения изображений при низком механическом индексе для использования ЭКП разработан многими фирмами-производителями ультразвуковой аппаратуры. Преимуществом такой методики визуализации является возможность длительное время в режиме реального времени наблюдать эффекты контрастирования, а также значительно подавлять сигнал от фоновых тканей, что повышает контрастность изображения между ЭКП и окружающими тканями [3].

Клиническое применение контрастно-усиленных ультразвуковых исследований в ангионеврологии

Особые физические свойства ЭКП за последние несколько лет способствовали значительному увеличению их использования в клинической визуализации. Согласно анализу литературы [23, 38] и обновленным рекомендациям Европейской федерации ультразвука в медицине и биологии от 2011 г. [30], клиническое применение ЭКП в ангионеврологии показано для:

- дифференцировки между субтотальным стенозом и окклюзией сосуда;
- улучшения оценки поверхности атеросклеротической бляшки (АСБ), в частности, ее изъязвления и надрыва покрышки;
- оценки неоваскуляризации в АСБ и воспаленной стенке сосудов (при неспецифическом аортоартериите);
- улучшения изображения при диссекции сонных и позвоночных артерий;
- улучшения визуализации интракраниальных сосудов при неудовлетворительных ультразвуковых окнах;
- оценки перфузии головного мозга при остром инсульте.

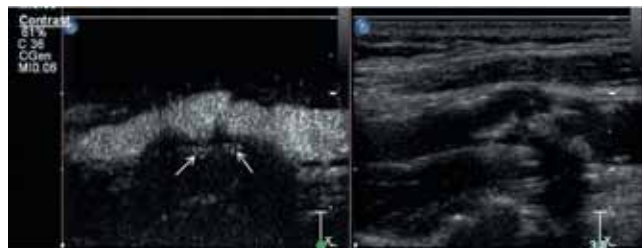
На сегодняшний день, помимо наличия или отсутствия неврологической симптоматики, степень стеноза остается главным показателем, на основании которого оценивается риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и определяется дальнейшая тактика лечения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий [1, 9]. Стандартным методом визуализации при УЗИ в оценке проходимости сосудов является цветное или энергетическое доплеровское картирование. Однако пределом возможностей является медленная скорость и малый объем крови. Поскольку введение контраста позволяет значительно усилить доплеровский сигнал, появилась реальная возможность визуализации даже при низкой скорости кровотока. Кроме того, контраст-усиленное исследование не является углом-зависимым методом в отличие от режима цветного доплеровского картирования. Это помогает в дифференциальной диагностике субокклюзии и окклюзии артерий, кровоснабжающих головной мозг, особенно в условиях плохой визуализации [30].

Помимо степени стеноза, во внимание принимаются и другие характеристики АСБ, выявляемые при дуплексном сканировании (ДС), которые также определяют риск развития ишемии головного мозга и могут повлиять на тактику лечения пациента. К ним относятся структура бляшки, состояние ее поверхности и неоваскуляризация [15, 29]. Ультразвуковая структура АСБ, при отсутствии выраженного кальциноза на передней стенке, достаточно хорошо определяется при проведении ДС на современных ультразвуковых приборах, имеющих высокое разрешение в В-режиме. Изъязвление АСБ является существенным предиктором развития симптомов ОНМК [12, 32]. В ряде работ было показано, что ДС является недостаточно надежным методом в выявлении изъязвленной бляшки с чувствительностью лишь от 41% до 77% [2, 33]. В недавней работе было показано, что введение ЭКП при ультразвуковом исследовании достоверно повышало чувствительность и диагностическую точность метода в выявлении изъязвленных АСБ по сравнению с обычно используемым режимом цветового доплеровского картирования [40].

Наличие новообразованных кровеносных сосудов в АСБ является новым маркером и наиболее важным прогностическим фактором ее уязвимости, который может быть связан с развитием симптомов ОНМК. В растущей АСБ диффузия кислорода уменьшается, что стимулирует ангиогенные факторы роста. Образованные новые сосуды внутри бляшки имеют незрелую структуру. Отсутствие перicyтов в этих сосудах может привести к их разрыву с развитием кровоизлияний в бляшке, образованием участков изъязвлений и надрывов покрышки, и, как следствие, попаданию атероматозных масс в кровоток с эмболизацией артерий головного мозга. Все эти процессы приводят к повышенному риску развития острой очаговой неврологической симптоматики [7, 26].

В 2006 г. S. Feinstein первым сообщил о выявлении неоваскуляризации АСБ в сонной артерии при проведении ДС с введением ЭКП, хотя и без гистологического подтверждения [14]. Так как МП находятся только внутри сосудистого русла, их выявление в структуре бляшки в виде отдельных мелкоточечных гиперэхогенных сигналов соответствует новообразованным сосудам (рис. 1). С тех пор в целом ряде исследований было получено гистологическое подтверждение вышеуказанным находкам. Показано, что большее количество контрастного усиления внутри АСБ при ДС коррелирует с повышенной плотностью микрососудов в гистологическом материале, взятом после проведения эндартерэктомии [10, 17]. В исследовании с гистологическим анализом неоваскуляризации с использованием CD31-окрашенных образцов неоваскуляризация, выявленная при эхоконтрастном ультразвуковом исследовании, хорошо коррелировала с наличием CD31 – интегрального мембранного гликопротеина, который экспрессируется на высоком уровне на эндотелиальных клетках [36]. A. Nooij и соавт. [21] показали, что количественная оценка новообразованных сосудов при контрастном УЗИ хорошо коррелирует с числом воспалительных клеток, присутствующих в бляшке.

Известно, что АСБ, имеющие преимущественно гипоэхогенную экоструктуру, представляют повышенный риск в развитии острой ишемии головного мозга как при симптомном, так и при асимптомном течении каротидного стеноза [20, 41]. В целом ряде публикаций была продемонстрирована более высокая степень усиления контраста



А

Б

рис. 1: Гетерогенная с преобладанием гиперэхогенного компонента и зонами кальциноза атеросклеротическая бляшка с неровной поверхностью, приводящая к выраженному стенозу во внутренней сонной артерии (собственное наблюдение, прибор Philips iU22).

А – после введения эхоконтрастного вещества SonoVue в структуре бляшки визуализируются два скопления новообразованных сосудов в виде гиперэхогенных мелкоточечных образований (указаны стрелками); гиперэхогенный контраст заполняет просвет сонных артерий, подчеркивая неровные контуры бляшки; Б – в В-режиме без контрастного усиления.

в гипоэхогенных и гетерогенных бляшках по сравнению с гиперэхогенными и кальцинированными бляшками [10, 22, 42]. В оценке взаимосвязи неоваскуляризации внутри бляшки и степени стеноза два исследования дали противоречивые результаты. S. Coli и соавт. [10] сообщили об отсутствии связи между степенью стеноза и образованием новых сосудов, показанном как при гистологическом исследовании, так и по данным УЗИ с контрастным усилением. Напротив, D. Staub и соавт. [37] обнаружили значительно более высокую неоваскуляризацию в тех АСБ, которые приводили к значительному стенозированию просвета сосуда.

В ряде работ проводилась оценка клинического значения неоваскуляризации, выявленной при УЗИ с контрастом. У больных с транзиторными ишемическими атаками или инсультом контрастное усиление от новообразованных сосудов внутри АСБ наблюдали значительно чаще и оно было более интенсивным по сравнению с асимптомными пациентами, несмотря на аналогичную степень стеноза [39, 43]. Таким образом, обнаружение неоваскуляризации при контрастном УЗИ может указывать на повышенный риск развития нестабильности АСБ.

Предполагается, что ультразвуковая оценка неоваскуляризации чрезвычайно перспективна для оценки риска развития ОНМК у больных с асимптомным течением стенозов брахиоцефальных артерий. Контраст-усиленное исследование может позволить дифференцировать стабильную АСБ от нестабильной, тем самым улучшая отбор пациентов, которые получают пользу от хирургического лечения [23].

С помощью ЭКП возможна оценка неоваскуляризации в воспаленной стенке сосуда. В основе патогенеза неспецифического аortoартериита, как и других системных васкулитов, лежит воспаление крупных сосудов вследствие иммунопатологических сдвигов с постепенным сужением просвета. При неспецифическом аortoартериите с поражением ветвей аорты (болезни Такаэсу) вовлечение в патологический процесс общих сонных артерий может привести к значительному сужению просвета сосудов, вызывая развитие ишемии головного мозга [5]. В стенках крупных сосудов развивается воспаление, проявляющееся мукоидным набуханием, фибриноидным некрозом, инфильтративно-пролиферативной клеточной реакцией

и пролиферацией *vasa vasorum* и предоставляющее основное место входа для воспалительных клеток в стенку сосуда. Поэтому в острой фазе болезни выявление новообразованных сосудов в воспаленной и утолщенной стенке при эхоконтрастном УЗИ будет являться маркером активности процесса. В недавно проведенных исследованиях было показано, что у больных в начальной воспалительной фазе болезни Такаюса дополнительные изображения с ЭКП выявили большое количество МП в утолщенной стенке сосуда. Утолщение артериальной стенки и количество МП становилось значительно меньше через 6 мес после начала проведения противовоспалительного лечения. Кроме того, введение ЭКП позволяло улучшить визуализацию границы просвета суженных сосудов [18, 25, 34].

Определенная польза от применения ЭКП может быть привлечена при проведении диагностики диссекций сонных и позвоночных артерий, особенно в условиях невозможности проведения магнитно-резонансной или компьютерно-томографической ангиографии. Использование контраста при ДС улучшает изображение истинного и ложного просветов сосуда [30].

Допплеровское усиление сигнала имеет особое значение для транскраниальной доплерографии и транскраниального дуплексного сканирования. Неудовлетворительные височные ультразвуковые окна из-за затухания амплитуды волны, вызванной ее прохождением через костные структуры, могут встречаться примерно у 45% пожилых пациентов. Получить достоверную информацию при окклюзиях, стенозах или малом диаметре церебральных артерий при слабом доплеровском сигнале практически невозможно, поэтому во всех этих случаях целесообразно использование ЭКП. Введение контраста позволяет более чем в 85% таких случаев получить удовлетворительное изображение артерий основания головного мозга (рис. 2). Кроме того, контраст-усиленное исследование позволяет при неудовлетворительных ультразвуковых окнах провести оценку церебральной ауторегуляции, что имеет важное значение при планировании хирургического лечения [30]. Введение ЭКП улучшает идентификацию и повышает надежность диагностики при оценке состояния позвоночных артерий на интракраниальном уровне и основной артерии, особенно при условиях плохой визуализации. Использование ЭКП полезно также для улучшения визуализации вен и синусов головного мозга. Так, S. Ries и соавт. [31] после введения ЭКП при транскраниальном ДС получили изображения 27 из 28 поперечных синусов у 14 больных с подозрением на их тромбоз, в то время как до контрастного усиления было визуализировано только 7 поперечных синусов.

Методика ультразвуковой визуализации с контрастным агентом позволяет получать изображение сосудов до 100 мкм в диаметре, что значительно ниже 1 мм разрешения при использовании стандартных доплеровских методик. Таким образом, ЭКП дают возможность оценивать микроциркуляцию различных органов и тканей, в т.ч. и перфузию головного мозга. Ряд исследований показали хорошую сопоставимость результатов транскраниального ДС с контрастным усилением и компьютерной или магнитно-

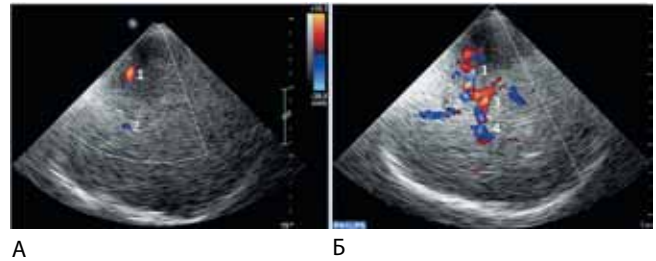


рис. 2: Визуализация артерий основания головного мозга при транскраниальном дуплексном сканировании в режиме цветового дуплексного сканирования при неудовлетворительном височном ультразвуковом окне (собственное наблюдение, прибор Philips iU22).

А – стандартное исследование без использования контраста демонстрирует фрагментарную визуализацию участков средней (1) и передней (2) мозговых артерий со стороны исследования;

Б – исследование с введением эхоконтрастного вещества SonoVue позволяет четко визуализировать артерии Виллизиева круга: 1 – средняя мозговая артерия; 2 – передняя мозговая артерия; 3, 4 – задние мозговые артерии с двух сторон.

резонансной томографии в оценке перфузии вещества головного мозга у больных в острой стадии ишемического инсульта [13, 28, 35]. При оценке перфузии головного мозга на УЗИ после применения импульсов с высоким механическим индексом, когда происходит моментальное разрушение МП в зоне интереса, последовательно используют низкий механический индекс, что позволяет отслеживать время и интенсивность заполнения МП церебрального капиллярного русла. Анализ динамических капиллярных микропузырьковых карт при удовлетворительных ультразвуковых окнах дает возможность качественно и количественно с достаточной четкостью определять зону инфаркта в бассейне средней мозговой артерии [8, 24]. Кроме того, ультразвуковой метод имеет дополнительные преимущества по сравнению с лучевыми методами – отсутствие использования радиоактивных препаратов, возможность применения у беспокойных пациентов и у кровати тяжелобольных пациентов, проведение мониторинга в ходе периода восстановления.

Следует сказать, что ЭКП могут иметь не только диагностическое, но и терапевтическое применение. В ряде работ было показано, что ультразвук может применяться в качестве дополнения к тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта, улучшая реканализацию при окклюзии внутримозговых артерий, а МП могут усиливать этот эффект. Более того, предполагается, что ультразвуковое воздействие с МП может быть столь же эффективным, как и тканевой активатор плазминогена при тромболитике, будучи при этом безопаснее и характеризующаясь меньшим риском развития кровотечения [11, 16, 27].

Таким образом, ультразвуковое исследование с введением эхоконтрастных препаратов – это новый быстро развивающийся метод визуализации, который позволяет в режиме реального времени оценить макро- и микроциркуляцию и при этом повысить качество диагностики различных сосудистых поражений артерий, кровоснабжающих головной мозг.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокурено Г.Ю. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013; 2 (Приложение 19): 1–70.
2. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. и др. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2004; 4: 68–77.
3. Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности. Russian Electr. J. Radiol. 2012; 2 (1): 20–28.
4. Осунов Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы. Режимы, методы, технологии. М.: Изомед, 2001.
5. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу). М: ИРИСЪ, 2002.
6. Фомина С.В., Завадовская В.Д., Юсубов М.С. и др. Контрастные препараты для ультразвукового исследования. Бюл. сибирской мед. 2011; 6: 137–142.
7. Alonso A., Artemis D., Hennerici M. Molecular imaging of carotid plaque vulnerability. Cerebrovasc Dis. 2015. 39: 5–12.
8. Bolognese M., Artemis D., Alonso A. et al. Relationship between refill-kinetics of ultrasound perfusion imaging and vascular obstruction in acute middle cerebral artery stroke. In: E. Bartels, Bartels S., Poppert H. (eds.) New Trends in Neurosonology and Cerebral Hemodynamics - an Update. Perspectives in Medicine 2012: 39–43.
9. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2011. 57: e16–94.
10. Coli S., Magnoni M., Sangiorgi G. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. J. Am. Coll. Cardiol. 2008. 52: 223–230.
11. Culp W., Flores R., Brown A. et al. Successful microbubble sonothrombolysis without tissue-type plasminogen activator in a rabbit model of acute ischemic stroke. Stroke 2011; 42: 2280–2285.
12. Eliasziw M., Fox A., Hachinski V. et al. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Stroke 1994; 25: 304–308.
13. Federlein J., Postert T., Meves S. et al. Ultrasonic evaluation of pathological brain perfusion in acute stroke using second harmonic imaging. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; 69: 616–622.
14. Feinstein S. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48: 236–243.
15. Fisher M., Paganini-Hill A., Martin A. et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. Stroke 2005; 36: 253–257.
16. Flores R., Hennings L., Lowery J. et al. Microbubble-augmented ultrasound sonothrombolysis decreases intracranial hemorrhage in a rabbit model of acute ischemic stroke. Invest. Radiol. 2011; 46: 419–424.
17. Giannoni M., Vicenzini E., Citone M. et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2009; 37: 722–727.
18. Giordana P., Baque-Juston M., Jeandel P. et al. Contrast-enhanced ultrasound of carotid artery wall in Takayasu disease: first evidence of application in diagnosis and monitoring of response to treatment. Circulation 2011; 124: 245–247.
19. Gramiak R., Shah P. Echocardiography of the aortic root. Invest. Radiol. 1968; 3: 356–366.
20. Gronholdt M., Nordestgaard B., Schroeder T. et al. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. Circulation 2001; 104: 68–73.
21. Hoogi A., Adam D., Hoffman A. et al. Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation. Am. J. Roentgenol. 2011; 196: 431–436.
22. Huang P., Huang F., Zou C. et al. Contrast-enhanced sonographic characteristics of neovascularization in carotid atherosclerotic plaques. J. Clin. Ultrasound 2008; 36: 346–351.
23. Kaspar M., Partovi S., Aschwanden M. et al. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine. Swiss Med. Wkly 2015; 145: w14047.
24. Kern R., Diels A., Pettenpohl J. et al. Real-time ultrasound brain perfusion imaging with analysis of microbubble replenishment in acute MCA stroke. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2011; 31: 1716–1724.
25. Magnoni M., Dagna L., Coli S. et al. Assessment of Takayasu arteritis activity by carotid contrast-enhanced ultrasound. Circ. Cardiovasc. Imaging 2011; 4: e1–e2.
26. McCarthy M., Loftus I., Thompson M. et al. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. J. Vasc. Surg. 1999; 30: 261–268.
27. Meairs S. Advances in neurosonology - Brain perfusion, sonothrombolysis and CNS drug delivery. In: E. Bartels, Bartels S., Poppert H. (eds.) New Trends in Neurosonology and Cerebral Hemodynamics - an Update. Perspectives in Medicine 2012: 5–10.
28. Meyer K., Wiesmann M., Albers T., Seidel G. Harmonic imaging in acute stroke: detection of a cerebral perfusion deficit with ultrasound and perfusion MRI. J. Neuroimaging 2003; 13: 166–168.
29. Mono M.L., Karameshev A., Slotboom J. et al. Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. Cerebrovasc. Dis. 2012; 34: 343–350.
30. 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. Ultrascall Med. 2012; 33: 33–59.
31. Ries S., Steinke W., Neff K., Hennerici M. Echocontrast-enhanced transcranial color-coded sonography for the diagnosis of transverse sinus venous thrombosis. Stroke 1997; 28: 696–700.
32. Rothwell P., Gibson R., Warlow C. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Stroke 2000; 31: 615–621.
33. Saba L., Caddeo G., Sanfilippo R. et al. CT and ultrasound in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results: potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. Am. J. Neuroradiol. 2007; 28: 1061–1066.
34. Schinkel A., van den Oord S., van der Steen A. et al. Utility of contrast-enhanced ultrasound for the assessment of the carotid artery wall in patients with Takayasu or giant cell arteritis. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging 2014; 15: 541–546.
35. Seidel G., Meyer-Wiethe K., Berdien G. et al. Ultrasound perfusion imaging in acute middle cerebral artery infarction predicts outcome. Stroke 2004; 35: 1107–1111.
36. Shah F., Balan P., Weinberg M. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? Vasc. Med. 2007; 12: 291–297.

37. Staub D., Partovi S., Schinkel A. et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology* 2011; 258: 618-626.
38. Staub D., Partovi S., Imfeld S. et al. Novel applications of contrast-enhanced ultrasound imaging in vascular medicine. *Vasa* 2013; 42: 17-31.
39. Staub D., Patel M.B., Tibrewala A. et al. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke* 2010; 41: 41-47.
40. Ten Kate G., van Dijk A., van den Oord S. et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for detection of carotid plaque ulceration in

- patients with symptomatic carotid atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 292-298.
41. Topakian R., King A., Kwon S. et al. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2011; 77: 751-758.
42. Vicenzini E., Giannoni M., Puccinelli F. et al. Detection of carotid adventitial vasa vasorum and plaque vascularization with ultrasound cadence contrast pulse sequencing technique and echo-contrast agent. *Stroke* 2007; 38: 2841-2843.
43. Xiong L., Deng Y., Zhu Y. et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology* 2009; 251: 583-589.

Capabilities of contrast-enhanced ultrasound in angioneurology

A.O. Chechetkin, L.D. Druina

Scientific Center of Neurology (Moscow, Russia)

Keywords: contrast-enhanced ultrasound, microbubbles, carotid stenosis, neovascularization.

Contrast-enhanced ultrasound is a new promising direction in angio imaging, which has been increasingly used in clinical practice in recent years. We describe the history of the development of this method and consider in detail the basic physical and techni-

cal principles of contrast-enhanced ultrasound as well as modern capabilities of its use in diagnosis of various vascular diseases of the brain.

Контактный адрес: Чечеткин Андрей Олегович – докт. мед. наук, зав. лаб. ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-07; e-mail: andreychchetkin@gmail.com;

Друина Л.Д. – клин. ординатор лаб. ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН.