

Эхоконтрастирование в диагностике патологии органа зрения: перспективы применения



Т.Н. Киселева



А.Н. Бедретдинов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):216–221

Эхография с контрастным усилением — высокоинформативный метод в дифференциальной диагностике очаговых изменений различных органов и тканей, который позволяет визуализировать сосудистые структуры и получать ранее недоступную для стандартного ультразвукового исследования в В-режиме информацию. После разработки в начале XXI века нового поколения контрастных веществ, состоящих из микропузырьков инертного газа, эхоконтрастирование стало широко применяться для улучшения визуальной оценки сосудов мелкого калибра в диагностике патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства: доброкачественных и злокачественных образований печени, патологических изменений селезенки, воспалительных заболеваний и опухолей поджелудочной железы, дефектов почечной перфузии, опухолевых и кистозных поражений почек. В офтальмологии основными направлениями в изучении информативности ультразвукового исследования с контрастным усилением до сих пор остаются оценка микроциркуляции внутриглазных новообразований и диагностика витреоретинальной патологии. В последние годы возрос интерес относительно применения эхоконтрастов в исследовании перфузии различных типов увеальной меланомы в эксперименте на животных. В генной инженерии перспективным направлением является использование локального воздействия ультразвука с контрастным усилением на клетки сетчатки (ганглиозные, пигментный эпителий) для стимуляции процессов трансфекции (введение нуклеиновой кислоты в ДНК клетки невирусным методом), что представляет собой важный элемент клеточной терапии. Несмотря на достигнутые успехи в исследовании эффективности использования эхоконтрастирования в медицине, вопрос повышения информативности этого метода в диагностике офтальмопатологии требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: эхоконтрастирование, ультразвуковое исследование глаза, микроциркуляция, микропузырьки, увеальная меланома

Для цитирования: Киселева Т.Н., Бедретдинов А.Н. Эхоконтрастирование в диагностике патологии органа зрения: перспективы применения. *Офтальмология*. 2021;18(2):216–221. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-216-221>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Ocular Pathology: Application Prospects

T.N. Kiseleva, A.N. Bedretdinov

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):216–221

Contrast-enhanced ultrasound is a highly informative method for the differential diagnosis of focal changes in various organs and tissues, which allows to visualize vascular structures and obtain new previously unavailable information when using standard b-scan. At the beginning of the 21st century after the development of a new generation of contrast agents consisting of microbubbles with inert gas contrast-enhanced ultrasound became widely used to improve visual assessment of small-caliber vessels in the diagnosis of the abdominal cavity and retroperitoneal space pathology: benign and malignant liver formations, spleen pathology, inflammatory diseases and tumors of the pancreas, defects in renal perfusion, tumor and cystic lesions of the kidneys. Assessment of intraocular tumors microcirculation and diagnosis of vitreoretinal pathology are still two main directions of using contrast-enhanced ultrasound in ophthalmology. In recent years, there has been a growing interest in the use of contrast-enhanced ultrasound in the study of perfusion of different types of uveal melanoma in an animal experiment. A promising direction in the field of genetic engineering is the use of local contrast-enhanced ultrasound exposure on retinal cells (retinal ganglion cells, retinal pigment epithelium) to promote gene transfection (non-viral nucleic acid delivery into the DNA of a cell), which is an important part of gene therapy. Despite the successes achieved in the study of contrast-enhanced ultrasound effectiveness in medicine, further research is needed to increase the informative value of this method in the diagnosis of ophthalmopathology.

Keywords: contrast-enhanced ultrasound, ultrasound of the eye, microcirculation, microbubbles, uveal melanoma

For citation: Kiseleva T.N., Bedretdinov A.N. Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Ocular Pathology: Application Prospects. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):216–221. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-216-221>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Развитие высокотехнологичных инструментальных методов исследования в офтальмологии открывает новые возможности в диагностике и лечении заболеваний органа зрения. Ультразвуковое исследование благодаря своей высокой информативности, неинвазивности, скорости и безопасности проведения является одним из наиболее эффективных методов диагностики. Особое значение ультразвук приобретает при отсутствии возможности проведения биомикроскопии и офтальмоскопии из-за нарушения прозрачности оптических сред глаза, а также для оценки состояния ретробульбарных тканей.

В настоящее время в офтальмологии активно применяются ультразвуковые методики, такие как высокочастотное серошкальное сканирование переднего и заднего отрезка глаза, цветовое доплеровское картирование, трехмерная эхография и эхоконтрастирование. Использование контрастных веществ является важным шагом в ультрасонографии с момента развития доплеровских методов и представляет особый интерес. После открытия способности микропузырьков газа усиливать ультразвуковой сигнал началось быстрое развитие эхоконтрастных препаратов.

Впервые применение контрастов в эхографии для визуализации сосудов было представлено R. Gramiak и соавт. в 1969 году. Авторы обнаружили усиление ультразвукового сигнала после введения в кровоток пузырьков воздуха [1]. Позднее, в 70–80-е годы XX века были предприняты попытки введения контрастных веществ для исследования состояния кровотока в камерах сердца

[2, 3]. Однако область применения первых контрастов была ограничена из-за большого размера и нестабильности свободных микропузырьков воздуха.

В 90-е годы было разработано первое поколение эхоконтрастов (ЭК), способных проходить легочный барьер и распространяться по большому кругу кровообращения до паренхиматозных органов (печень, почки, селезенка и др.) [4]. Контрастное вещество представляло собой микропузырьки воздуха (диаметром 3–5 мкм) со стабилизирующей оболочкой белковой, липидной или полимерной природы. ЭК первого поколения использовались преимущественно для усиления доплеровского сигнала в сосудах крупного и среднего калибра с целью улучшения визуальной оценки хода и диаметра артерий и вен, выявления аномалий их просвета. Эти свойства нашли применение в диагностике окклюзионно-стенотических поражений сосудов, при определении характера внутрисосудистых образований.

Основными недостатками ЭК первого поколения являлись наличие артефактов при болюсном введении (артефакт чрезмерного усиления) и недостаточная визуализация сосудов мелкого калибра (в первую очередь внутриопухолевых).

В последующем десятилетии за счет технического усовершенствования ультразвуковых диагностических систем улучшилась визуализация сосудов с медленным кровотоком и снизилась потребность в усилении эхо-сигнала.

Дальнейшие поиски применения ЭК были связаны с появлением новых режимов серошкального

T.N. Kiseleva, A.N. Bedretdinov

Contact information: Bedretdinov Aleksei N. anbedretdinov@gmail.com

Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Ocular Pathology: Application Prospects

сканирования [5–7]. Принцип получения изображения с эхоконтрастированием основан на регистрации широкополосных высокоинтенсивных сигналов, возникающих при разрыве микропузырьков контраста под воздействием ультразвука с высоким механическим индексом (МИ). Данная технология позволила получать изображение мелких внутриопухолевых сосудов. Однако использование высокого значения МИ, необходимого для разрыва микропузырьков, вызывало уменьшение их количества, что затрудняло сканирование в режиме реального времени.

В связи с этим возникла необходимость разработки ЭК второго поколения с использованием микропузырьков, заполненных инертным газом, обладающих высокой стабильностью и способностью продуцировать интенсивный сигнал даже при воздействии ультразвука с низким МИ ($МИ < 0,2$) [8–10]. Колебания микропузырьков без их разрушения при воздействии ультразвука низкой мощности дают возможность регистрировать серошкальные изображения органов в режиме реального времени. При такой интенсивности ультразвука микропузырьки подвергаются воздействию резонанса, быстро сокращаются и расширяются в ответ на изменение давления звуковых волн. Асимметричные колебания пузырьков приводят к нелинейному эхосигналу, что способствует проведению «недеструктивного» контрастного специфического исследования [11]. Специальные компьютерные программы обеспечивают селективное подавление статического сигнала от фоновых тканей и выделение сигнала от циркулирующих микропузырьков.

Отсутствие внесосудистого распространения — основное отличие ЭК от контрастных веществ, используемых при КТ и МРТ. Благодаря микропузырькам ЭК неоднократно циркулируют в сосудистом русле до полного растворения, что повышает информативность исследования для динамической оценки органного кровообращения [12]. Артериальная фаза при эхоконтрастировании начинается в момент поступления микропузырьков в питающую артерию исследуемого органа (10–15 секунд после внутривенной инъекции) и длится около 40 секунд, затем наступает венозная фаза, которая длится от 3 до 6 минут. Это обеспечивает непрерывное ультразвуковое сканирование области интереса в течение всех сосудистых фаз и минимизирует риск диагностической ошибки, которая возможна при неправильном выборе времени получения изображения в различные фазы при КТ- или МРТ-контрастировании.

В литературе отсутствуют сведения о побочных эффектах после введения ЭК. Ретроспективный анализ результатов применения ЭК второго поколения «Соноvue» у 23 188 обследованных лиц выявил лишь 2 случая возникновения осложнений [13]. Следует учитывать возможность появления аллергических реакций на компоненты контрастного вещества.

В настоящее время существует возможность проведения качественной и количественной оценки изображения при контрастном усилении благодаря специальному программному обеспечению. Одним из наиболее популярных программных пакетов обработки видеофрагментов при ЭК является Sonotumor, позволяющий во время исследования автоматически определять основные количественные параметры перфузии.

После разработки в начале XXI века нового поколения контрастных веществ, состоящих из микропузырьков инертного газа, эхоконтрастирование стало широко применяться для улучшения визуальной оценки сосудов мелкого калибра в диагностике патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства: доброкачественных и злокачественных образований печени (гемангиома, аденома, очаговая узловая гиперплазия, карцинома, метастазы), патологических изменений селезенки, воспалительных заболеваний и опухолей поджелудочной железы, дефектов почечной перфузии, опухолевых и кистозных поражений почек [14–23].

В офтальмологии первые экспериментальные работы по применению контрастов в ультразвуковой диагностике появились в середине 1980-х годов. V. Miszalak и соавт. изучали возможность использования контрастного вещества SH U 454 (Эховист®) в эксперименте для улучшения визуализации структур орбиты и глазного яблока у собак [24]. Сразу после введения контраста в сонную артерию регистрировали усиление эхографического сигнала в ретробульбарном пространстве, сосудах орбиты, хориоидеи и цилиарного тела. Во время стадии «вымывания» контрастного вещества (2–10 сек) хорошо визуализировались вены орбиты, при этом остатки ЭК еще длительное время определялись в зоне цилиарного тела.

Ряд публикаций посвящен использованию контрастных веществ для усиления доплеровского сигнала в сосудах глаза с применением режима цветового доплеровского картирования (ЦДК). K. Brabrand и соавт. [25] изучали влияние контрастного вещества Levovist на визуализацию ретробульбарных артерий у 10 здоровых волонтеров без офтальмопатологии. При оценке показателей кровотока в глазной артерии, задних цилиарных артериях и центральной артерии сетчатки было получено достоверное усиление доплеровского сигнала в сосудах после введения контраста. Наибольшая разница в интенсивности доплеровского сигнала регистрировалась в сосудах малого диаметра (задних коротких цилиарных артериях). Эхоконтрастирование значительно (на 34 %) улучшило качество визуализации ретробульбарных артерий по сравнению со стандартным режимом ЦДК.

Появление в клинической практике ЭК с микропузырьками, наполненными инертным газом, за счет которого обеспечивается их высокая стабильность в кровотоке, позволило проводить ультразвуковые исследования при низких значениях МИ (ниже 0,2). Это открыло новые возможности для эхоконтрастирования

в офтальмологии, поскольку, согласно рекомендациям международных профессиональных организаций (Food and Drug Administration (FDA), Американского института ультразвука в медицине (AIUM)), параметры ультразвукового исследования глазного яблока должны соответствовать следующим нормативам: TI — не более 1,0; MI — не более 0,23; интенсивность ультразвукового потока — не более 50 мВ/см² [26, 27]. Одна из первых работ была посвящена применению новых ЭК в режиме серой шкалы при низких значениях МИ (0,2) для оценки увеальной перфузии в эксперименте на кроликах [28]. После введения контраста регистрировали усиление сигнала от орбитальных структур в следующей последовательности: ретробульбарные артерии, хориоидея, экстраокулярные мышцы и зрительный нерв.

В дальнейшем этот метод позволил оценивать состояние внутриглазных структур, содержащих в себе сосуды мелкого калибра. Применение ЭК в офтальмологии проводилось по двум основным направлениям: первое — дифференциальная диагностика отслойки сетчатки, отслойки сосудистой оболочки и задней отслойки стекловидного тела; второе — исследование перфузии увеальной меланомы.

Впервые контрастное усиление в дифференциальной диагностике отслойки сетчатки (ОС) и задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) было использовано корейскими офтальмологами S.S. Han и соавт. в 2001 году [29]. Авторы сравнивали диагностическую информативность В-сканирования, цветового дуплексного сканирования (ЦДС), энергетического доплера и эхоконтрастирования у 32 пациентов, из них 14 — с ОС и 18 — с ЗОСТ. Эхоконтрастирование оказалось наиболее высокоинформативным методом дифференциальной диагностики данных патологических состояний (точность — 97 %) и значительно увеличило частоту обнаружения сосудистых структур и гемодинамики по сравнению с ЦДС и энергетическим доплером (от 57 до 93 %). Недостатком этого исследования явился низкий уровень информативности стандартных ультразвуковых методов — В-сканирования и ЦДС (точность составила 78 и 57 % соответственно) в дифференциальной диагностике ОС и ЗОСТ.

J.J. Labruyere и соавт. [30] изучали возможности различных ультразвуковых методов, включая эхоконтрастирование, в диагностике ОС и ЗОСТ в эксперименте у 2 кошек (2 глаза) и 12 собак (20 глаз). С помощью контрастного усиления точный диагноз был установлен в 100 % случаев: 13 глаз с ОС и 9 глаз — с ЗОСТ. Информативность В-сканирования и ЦДС составила 92,3 и 91 % соответственно.

Высокая информативность эхоконтрастирования была продемонстрирована в дифференциальной диагностике ОС и отслойки сосудистой оболочки (ОСО) у пациентов с гемофтальмом [31]. Комплексное ультразвуковое обследование, включавшее В-сканирование, ЦДС и эхоконтрастирование, выполненное у 31 пациента

с выраженным гемофтальмом неясной этиологии, показало наличие ОС у 13 пациентов, ОСО — у 4 пациентов и сочетание ОС с ОСО — у 3 пациентов. В 8 случаях было обнаружено внутриглазное образование, из них у 4 пациентов с субретинальным кровоизлиянием, 3 — с увеальной меланомой и у 1 пациента с метастазом. Исследование с применением контраста оказалось наиболее информативным в случаях сочетания ОС с ОСО и при наличии внутриглазной «+» ткани. При этом, в отличие от В-сканирования и ЦДС, метод эхоконтрастирования в 100 % случаев позволил определить доброкачественный или злокачественный характер внутриглазного новообразования.

В 2005 году было проведено одно из первых исследований, посвященных применению контрастов нового поколения («Соновью») в диагностике увеальной меланомы [32]. «Соновью» — один из самых известных контрастных препаратов для ультразвукового исследования, использование которого было одобрено Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) в 2001 г. Препарат представляет собой суспензию микропузырьков (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов. С помощью контраста «Соновью» авторы исследовали состояние микроциркуляции хориоидальных очагов, предварительно выявленных при проведении стандартизированной эхографии у 25 пациентов (21 — с увеальной меланомой и 4 — с дисциформными очагами). Через 10–15 секунд после введения контраста «Соновью» у пациентов с увеальной меланомой регистрировали выраженный кровоток внутри опухоли с сохранением контрастного усиления в течение 9–11 минут. В одном случае был диагностирован выход контрастного вещества за пределы опухоли в стекловидное тело, после энуклеации с последующим патогистологическим исследованием в стекловидном теле были обнаружены опухолевые клетки и клетки крови. У 12 пациентов через неделю после транспупиллярной термотерапии (ТТТ) ультразвуковое исследование с контрастным усилением не выявило признаков микрокровотока в опухоли. Результаты этого исследования показали, что эхоконтрастирование является высокоинформативным методом в диагностике и оценке эффективности лечения увеальной меланомы, а также в определении «скрытой» диссеминации клеток опухоли в окружающие ткани.

В литературе представлены работы по изучению информативности контрастного усиления для оценки эффективности лечения увеальной меланомы методом радиохирургии. С помощью В-сканирования и эхоконтрастирования М. Venturini и соавт. [33] изучили регресс увеальной меланомы через 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Недостоверное повышение параметров эхоконтрастирования, свидетельствующее об усилении внутриопухолевого кровотока, было обнаружено у 8 пациентов при сохранении исходных размеров опухоли через 3 месяца после вмешательства. Через 6 месяцев

у всех 10 пациентов регистрировали достоверное снижение показателей перфузии ЭК, у 6 из 10 пациентов выявили значительное уменьшение размеров опухоли. Через 12 месяцев после радиохирургии регресс опухоли наряду с редукцией внутриопухолевого кровотока отмечался у всех пациентов. Таким образом, авторы установили, что изменение параметров эхоконтрастирования предшествует уменьшению размеров увеальной меланомы, а определение количественных показателей перфузии внутриглазной опухоли с помощью ЭК является эффективным методом в оценке результатов лечения. Особую ценность эхоконтрастирование приобретает в диагностике мелких новообразований, при незначительном увеличении которых возможны серьезные погрешности в точном определении размеров.

Результаты наших предварительных исследований по использованию контраста «Соновью» в диагностике новообразований орбиты и век (базальноклеточный рак, папиллома, гемангиома, невус, лимфома) показали, что ультразвуковые исследования с контрастным усилением позволяют получать больший объем информации для дифференциальной диагностики образований различной локализации [34]. Помимо оценки информативности данного метода, целью нашей работы явился анализ технических и методологических аспектов применения ЭК с разработкой единого алгоритма проведения исследования в русскоязычной терминологии.

До сих пор продолжают изучать роль ЭК в диагностике различных видов увеальной меланомы с использованием экспериментальных моделей у животных (кролики, мыши, крысы) [35–37]. Основным направлением этих исследований является оценка степени и характера васкуляризации различных типов увеальной меланомы при помощи высокочастотных ультразвуковых датчиков (30 МГц) и сопоставление полученных данных с результатами морфологического и морфометрического анализа.

По данным зарубежных авторов ультразвуковое исследование с контрастным усилением высоко информативно для определения гемоциркуляции в опухоли, однако при использовании высокочастотных датчиков в клинических исследованиях имеется существенное ограничение, связанное с визуализацией образований, расположенных в области заднего полюса глаза, поскольку размер человеческого глаза больше, чем у животных.

В последние годы все большее внимание ученых привлекает вопрос, касающийся изучения воздействия ультразвука с контрастом на процессы трансфекции (сонопорации) — одного из основных методов генной инженерии, заключающегося во введении нуклеиновой кислоты в ДНК клетки невирусным методом. Увеличение проницаемости клеточной мембраны под воздействием ультразвука способствует более быстрому проникновению экзогенной ДНК в клетку. В офтальмологии эффект сонопорации исследовали в эксперименте на культурах клеток пигментного эпителия и ганглиозных клеток сетчатки [38–40]. Авторы отмечают достоверное ускорение процессов интеграции фрагментов ДНК в геном клеток сетчатки после кратковременного воздействия (60–120 секунд) ультразвука с контрастным усилением («Соновью»). Полученные результаты открывают новые возможности в разработке методов клеточной терапии таких заболеваний, как пигментный ретинит, амавроз Лебера и витреоретинопатии с повреждением пигментного эпителия.

Несмотря на достигнутые успехи в оценке эффективности использования эхоконтрастирования в медицине, вопрос повышения информативности этого метода в диагностике офтальмопатологии требует дальнейшего изучения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Киселева Т.Н. — научное редактирование;

Бедретдинов А.Н. — сбор и обработка материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gamiak R., Shah P.M. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol.* 1968;3:356–366. DOI: 10.1097/00004424-196809000-00011
- Gamiak R., Nanda N.C. New techniques in cardiac imaging with ultrasound: state of the art. *Radiology.* 1979 Dec;133(3 Pt 1):669–675. DOI: 10.1148/133.3.669
- Serruys P.W., Hagemeijer F., Ligtoet C., Roelandt J. Contrast echocardiography in two dimensions and in real time. 1. Ultrasonic techniques. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1978 Jun;71(6):600–610.
- Goldberg B.B., Liu J.B., Burns P.N., Merton D.A., Forsberg F. Galactosebased intravenous sonographic contrast agent: experimental studies. *J Ultrasound Med.* 1993;12(8):463–470. DOI: 10.7863/jum.1993.12.8.463
- Albrecht T., Hoffmann C.W., Schettler S., Overberg A., Ilg M., von Behren P.L., Bauer A., Wolf K.J. B-mode enhancement at phase-inversion US with air-based microbubble contrast agent: initial experience in humans. *Radiology.* 2000;216(1):273–278. DOI: 10.1148/radiology.216.1.r00jl27273
- Harvey C.J., Blomley M.J., Eckersley R.J., Cosgrove D.O. Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol.* 2001;11(4):675–689. DOI: 10.1007/s003300000624
- Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C. Tissue harmonic and contrast-specific imaging: back to gray scale in ultrasound. *Eur Radiol.* 2002;12(1):151–165. DOI: 10.1007/s003300101022
- Morel D.R., Schwieger I., Hohn L., Terretz J., Llull J.B., Cornioley Y.A., Schneider M. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol.* 2000;35(1):80–85. DOI: 10.1097/00004424-200001000-00009
- Schneider M., Arditì M., Barrau M.B., Brochet J., Broillet A., Ventrone R., Yan F. BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles. *Invest Radiol.* 1995;30(8):451–471. DOI: 10.1097/00004424-199508000-00001
- Bauer A., Solbiati L., Weissman N. Ultrasound imaging with SonoVue: low mechanical index real-time imaging. *Acad Radiol.* 2002;9(Suppl 2):S282–284. DOI: 10.1016/s1076-6332(03)80204-0
- Burns P.N., Wilson S.R. Microbubble contrast for radiological imaging: 1. Principles. *Ultrasound Q.* 2006;22(1):5–13.
- Quaia E. Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur Radiol.* 2007;17(8):1995–2008. DOI: 10.1007/s00330-007-0623-0
- Piscaglia F., Bolondi L. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol.* 2006; 32(9):1369–1375. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031
- Bartolotta T.V., Midiri M., Quaia E., Bertolotto M., Galia M., Cademartiri F., Lagalla R. Liver haemangiomas undetermined at grey-scale ultrasound: contrast-enhancement patterns with SonoVue and pulse-inversion US. *Eur Radiol.* 2005;15(4):685–693. DOI: 10.1007/s00330-004-2569-9
- Wang L.Y., Wang J.H., Lin Z.Y., Yu M.L., Lu S.N., Chuang W.L., Chen S.C., Hsieh M.Y., Tsai J.F., Chang W.Y. Hepatic focal nodular hyperplasia: findings on color Doppler ultrasound. *Abdom Imaging.* 1997;22(2):178–181. DOI: 10.1007/s002619900167
- Ricci P., Cantisani V., D'Onofrio M., Sahani D., Pagliara E., Calliada F., Mehmet E., Sanjeva K., Faccioli N., Pozzi-Mucelli R., D'Ambrosio U., Passariello R. Behavior of hepatocellular adenoma on real-time low-mechanical index contrast-enhanced ultrasonography with a second-generation contrast agent. *J Ultrasound Med.* 2008;27(12):1719–1726. DOI: 10.7863/jum.2008.27.12.1719
- Xu H.X., Lu M.D., Liu G.J., Xie X.Y., Xu Z.F., Zheng Y.L., Liang J.Y. Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced

- sonography and SonoVue: initial experience. *J Ultrasound Med.* 2006;25(1):23–33. DOI: 10.7863/jum.2006.25.1.23
18. Bolondi L., Gaiani S., Celli N., Golfieri R., Grigioni W.F., Leoni S., Venturi A.M., Piscaglia F. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(1):27–34. DOI: 10.1002/hep.20728
 19. Tarantino L., Francica G., Sordelli I., Esposito F., Giorgio A., Sorrentino P., de Stefano G., Di Sarno A., Ferraioli G., Sperlongano P. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. *Abdom Imaging.* 2006;31(5):537–544. DOI: 10.1007/s00261-005-0150-x
 20. Park B.K., Kim S.H., Moon M.H., Jung S.I. Imaging features of gray-scale and contrast-enhanced color Doppler US for the differentiation of transient renal arterial ischemia and arterial infarction. *Korean J Radiol.* 2005;6(3):179–184. DOI: 10.3348/kjr.2005.6.3.179
 21. Kim J.H., Eun H.W., Lee H.K., Park S.J., Shin J.H., Hwang J.H., Goo D.E., Choi D.L. Renal perfusion abnormality. Coded harmonic angio US with contrast agent. *Acta Radiol.* 2003;44(2):166–171.
 22. Catalano O., Sandomenico F., Matarazzo I., Siani A. Contrast-enhanced sonography of the spleen. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(4):1150–1156. DOI: 10.2214/ajr.184.4.01841150
 23. D'Onofrio M., Zamboni G., Faccioli N., Capelli P., Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging.* 2007;32(2):171–181. DOI: 10.1007/s00261-006-9010-6
 24. Miszalok V., Fritzsche T., Wollensak J. Contrast echography of the eye and orbit. *Ophthalmologica.* 1986;193(4):231–235. DOI: 10.1159/000309715
 25. Brabrand K., Kerty E., Jakobsen J.A. Contrast-enhanced ultrasound Doppler examination of the retinobulbar arteries. *Acta Radiol.* 2001 Mar;42(2):135–139.
 26. Fowlkes J.B. American Institute of Ultrasound in Medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: executive summary. *J Ultrasound Med.* 2008 Apr;27(4):503–515. DOI: 10.7863/jum.2008.27.4.503
 27. Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Зайцев М.С. Вопросы безопасности диагностического ультразвука в офтальмологии. *Офтальмология.* 2018; 15(4):447–454. [Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Lugovkina K.V. The Safety of Diagnostic Ultrasound in Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2018;15(4):447–454 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-447-454
 28. Hirokawa T., Nishikage T., Moroe T., Kajima M., Hayashi M., Naito T., Yamane S., Shiota H. Visualization of uveal perfusion by contrast-enhanced harmonic ultrasonography at a low mechanical index: a pilot animal study. *J Ultrasound Med.* 2002 Mar;21(3):299–307. DOI: 10.7863/jum.2002.21.3.299
 29. Han S.S., Chang S.K., Yoon J.H., Lee Y.J. The use of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the differentiation of retinal detachment from vitreous membrane. *Korean J Radiol.* 2001 Oct-Dec;2(4):197–203. DOI: 10.3348/kjr.2001.2.4.197
 30. Labrue J.J., Hartley C., Holloway A. Contrast-enhanced ultrasonography in the differentiation of retinal detachment and vitreous membrane in dogs and cats. *J Small Anim Pract.* 2011 Oct;52(10):522–530. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2011.01099.x
 31. Bertolotto M., Serafini G., Sconfienza L.M., Lacelli F., Cavallaro M., Coslovich A., Tognetto D., Cova M.A. The use of CEUS in the diagnosis of retinal/choroidal detachment and associated intraocular masses — preliminary investigation in patients with equivocal findings at conventional ultrasound. *Ultraschall Med.* 2014 Apr;35(2):173–180. DOI: 10.1055/s-0032-1330321
 32. Forte R., Cennamo G., Staibano S., De Rosa G. Echographic examination with new generation contrast agent of choroidal malignant melanomas. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005 Jun;83(3):347–354. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00428.x
 33. Venturini M., Colantoni C., Modorati G., Di Nicola M., Colucci A., Agostini G., Picozzi P., De Cobelli F., Parmiani G., Mortini P., Bandello F., Del Maschio A. Preliminary results of contrast-enhanced sonography in the evaluation of the response of uveal melanoma to gamma-knife radiosurgery. *J Clin Ultrasound.* 2015 Sep;43(7):421–430. DOI: 10.1002/jcu.22262
 34. Ветшева Н.Н., Фисенко Е.П., Степанова Ю.А., Камалов Ю.Р., Тимина И.Е., Киселева Т.Н., Жестовская С.И. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением: терминология, технические и методологические аспекты. *Медицинская визуализация.* 2016;(4):132–140. [Vetsheva N.N., Fisenko E.P., Stepanova Y.A., Kamalov J.R., Timina I.E., Kiseleva T.N., Zhestovskaya S.I. Contrast Enhanced Ultrasound: Terminology, Technical and Methodological Aspects. *Medical Visualization = Medicinskaya vizualizatsiya.* 2016;(4):132–140 (In Russ.)].
 35. Gao M., Tang J., Liu K., Yang M., Liu H. Quantitative Evaluation of Vascular Microcirculation Using Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging In Rabbit Models of Choroidal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Mar 1;59(3):1251–1262. DOI: 10.1167/iovs.17-22197
 36. Kang S.J., Zhang Q., Patel S.R., Berezovsky D., Yang H., Wang Y., Grossniklaus H.E. In vivo high-frequency contrast-enhanced ultrasonography of choroidal melanoma in rabbits: imaging features and histopathologic correlations. *Br J Ophthalmol.* 2013 Jul;97(7):929–933. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303343
 37. Zhang Q., Yang H., Kang S.J., Wang Y., Wang G.D., Coulthard T., Grossniklaus H.E. In vivo high-frequency, contrast-enhanced ultrasonography of uveal melanoma in mice: imaging features and histopathologic correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Apr 1;52(5):2662–2668. DOI: 10.1167/iovs.10-6794
 38. Sonoda S., Tachibana K., Yamashita T., Shirasawa M., Terasaki H., Uchino E., Suzuki R., Maruyama K. and Sakamoto T. Selective gene transfer to the retina using intravitreal ultrasound irradiation. *J Ophthalmol.* 2012;41:2752. DOI: 10.1155/2012/412752
 39. Xie W., Liu S., Su H., Wang Z., Zheng Y. and Fu Y. Ultrasound microbubbles enhance recombinant adeno-associated virus vector delivery to retinal ganglion cells in vivo. *Acad Radiol.* 2010;17:1242–1248. DOI: 10.1016/j.acra.2010.05.008
 40. Li H., Wan C., Li F. Recombinant adeno-associated virus-, polyethylenimine/plasmid- and lipofectamine/carboxyfluorescein-labeled small interfering RNA-based transfection in retinal pigment epithelial cells with ultrasound and/or SonoVue. *Mol. Med. Rep.* 11 (5) (2015) 3609–3614. DOI: 10.3892/mmr.2015.3219

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Киселева Татьяна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бедретдинов Алексей Наилевич
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kiseleva Tatiana N.
MD, Professor, head of Ultrasound diagnostic department
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Bedretdinov Aleksei N.
PhD, researcher, Ultrasound diagnostic department
Sadovaya-Chernogryzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation