Применение ультразвукового контрастирования для оценки эффективности суперселективной эмболизации артерий простаты при ее доброкачественной гиперплазии

О.Б. Жуков, М.С. Стародубцева, Д.В. Нестеров

НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена»
Минздрава России; Россия, 105425, Москва,
3-я Парковая ул., 51, стр. 4

Контакты: Олег Борисович Жуков ob.zhukov@yandex.ru

В статье представлен первый российский и международный опыт применения ультразвукового контрастирования для оценки эффективности суперселективной эмболизации артерий простаты при ее доброкачественной гиперплазии. Тщательно описана методика проведения эмболизации артерий простаты при ее гиперплазии. Дан четкий алгоритм и необходимый инструментарий при этом виде операций. Представлено обоснование применения микросфер Embosphere (эмбозинов), как наиболее инновационного эмболизационного материала. Данные микросферы обладают памятью формы, которая позволяет им сжиматься до 35 % и немедленно восстанавливать свой первоначальный объем после выхода из микрокатетера. Исследования показали, что микросферы Embosphere сохраняют именно свой первоначальный объем и не фрагментируются, что является очень важным фактом для целевой и радикальной эмболизации артерий простаты. Представлены обоснование применения и механические свойства ультразвукового контраста, который избирательно находится только внутри просвета сосудов и позволяет исключить ранний рецидив аденомы простаты после эмболизации ее артерий. Данная область применения ультразвукового контраста позволит исследователям определять характер кровоснабжения простаты и его изменения после эмболизации артерий простаты. Приведены клинические и урофлоуметрические характеристики больных, перенесших эмболизацию. Обозначен вектор применения данной технологии в ликвидации продолженного роста и местного локального рецидива рака простаты.

Ключевые слова: аденома простаты, эмболизация артерий простаты, ультразвуковой контраст, ультразвуковой прибор Philips Epiq-7, эмбозины, рентгенэндоваскулярный метод лечения, урофлоуметрия, IPSS, компьютерная томография

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-74-82

The use of ultrasound contrast to evaluation the effectiveness of superselective embolization of arteries prostate of benign hyperplasia

O.B. Zhukov, M.S. Starodubtseva, D.V. Nesterov

N.A. Lopatkin Research Institute of Urology — the branch of P.A. Herzen Federal Medical Research Center,
Ministry of Health of Russia; 51 Bldg. 4 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

The article presents the first Russian and international experience in the application of ultrasound contrast to evaluation the effectiveness of superselective embolization of arteries prostate benign hyperplasia her. Thoroughly describes the methodology of the arteries embolization prostate hyperplasia her. Given a clear algorithm and the necessary tools in this type of operations. Presented rationale for the use of microspheres Embosphere as the most innovative embolization material. These microspheres exhibit shape memory, which allows them to shrink to 35 % and immediately recover its original volume after the release of the microcatheter. Studies have shown that the microspheres Embosphere retain its original volume is not fragmented, which is a very important fact for the target artery embolization and radical prostate. Attentive readership presents the rationale and mechanical properties of ultrasound contrast, which is only selectively within the lumen of blood vessels and eliminates early relapse of prostate adenoma after embolization her arteries in its application. This area will allow the use of ultrasound contrast followed by researchers to determine the nature of the blood supply to the prostate and its changes after embolization of the arteries of the prostate. The article presents the clinical and uroflowmetry results of patients who underwent embolization. Denotes the vector of this technology in the elimination of the continued growth of the local and local recurrence of prostate cancer.

Key words: prostate adenoma, prostate arteries embolization, ultrasound contrast, ultrasound device Philips Epiq-7, Embosphere, rentgeno-endovascular treatment, uroflowmetry, IPSS, computer imaging

Введение

Одними из высокотехнологичных направлений отечественной и зарубежной медицины являются рентген-эндоваскулярная хирургия и урология. На стыке этих дисциплин в 2000 г. появилось первое сообщение о результатах применения эмболизации артерий простаты (ЭАП) при ее доброкачественной гиперплазии [1]. Этому событию предшествовала серия успешных экспериментальных работ по ЭАП у свиней и собак [1]. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — одно из самых распространенных заболеваний среди мужчин старше 40 лет. По данным отечественных и зарубежных исследователей, морфологические признаки ДГПЖ могут появляться в возрасте 40 лет у 18 % мужчин, 50 лет — у 29 %, 60 лет — у 40 %, 70 лет — у 56 %. Медленное и ассоциированное с возрастом нарастание симптоматики у больных ДГПЖ приводит к серьезному риску развития сопутствующих хронических заболеваний, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, болезни сердечно-сосудистой системы и т. д. Данный факт значительно осложняет выбор эффективного и безопасного метода лечения этой категории больных. Наиболее распространенным методом лечения ДГПЖ является медикаментозный, однако консервативная терапия не всегда успешна. Около 10 % больных ДГПЖ, согласно Рекомендациям Совета экспертов по лечению аденомы предстательной железы (2009), нуждаются в оперативном лечении [2]. Хирургические методы лечения — трансуретральная резекция простаты, использование лазерных технологий — являются эффективными при объеме аденоматозных узлов простаты от 40 до 80 см³. Однако возможные противопоказания для анестезиологического пособия, необходимость литотомического положения больного, существующая корреляция операционно-анестезиологического риска с объемом ДГПЖ и необходимость сокращения сроков пребывания в стационаре обуславливают актуальность поиска новых методов оперативного лечения. При этом баланс эффективности и безопасности лечения будет принадлежать малоинвазивным и высокотехнологичным методам оперативного лечения при данной нозологии.

Португальские исследователи во главе с J.M. Pisco в 2010 г. представили данные по результатам нового метода лечения ДГПЖ — ЭАП. Метод был технически успешным у 14 (93,3 %) из 15 пациентов [3]. Отечественные исследователи (Е.А. Яковец, А.И. Неймарк, А.А. Карпенко, Я.В. Яковец) в 2010 г. представили данные по ЭАП у 40 больных с высоким риском оперативного вмешательства. Данная операция позволила на фоне снижения выраженности клинических проявлений уменьшить объем предстательной железы на 50 %, объем аденоматозного узла — на 43 % [4]. О высокой эффективности эмболизации свидетельствуют работы и других авторов [5]. По данным литературы, основные

преимущества ЭАП — минимальная инвазивность процедуры, возможность проведения в амбулаторных условиях, быстрое восстановление пациента [5, 6]. Перед проведением ЭАП рекомендуется компьютерная томографическая (КТ) ангиография для идентификации расположения магистральных сосудов таза [7]. Критериями отбора пациентов для ЭАП являются: возраст старше 40 лет; объем простаты > 40 см³; диагностированная ДГПЖ; отсутствие эффекта от медикаментозной терапии, проводившейся как минимум в течение 6 мес; показатель IPSS > 18 и/или качества жизни L > 3; пиковая скорость мочеиспускания $Q_{\max} < 12$ мл/с; острая задержка мочи. Противопоказаниями к проведению ЭАП являются: подозрение на злокачественный процесс в предстательной железе и/или его подтверждение; синдром средней доли; дивертикулы мочевого пузыря; конкременты мочевого пузыря; стриктура уретры; хроническая почечная недостаточность; извитые и/или склерозированные подвздошные сосуды и сосуды предстательной железы по результатам КТ-ангиографии; инфекция мочевыделительной системы в стадии обострения; некорректируемые показатели коагулограммы; аллергические реакции на рентгеноконтрастные препараты [5, 8–11]. ЭАП проводится под местной анестезией, катетеризуется лучевая, локтевая или бедренная артерия. Далее катетер проводится по сосудам до внутренних подвздошных артерий и визуализируются собственные простатические артерии. Затем выполняется их эмболизация микросферами размером 300–500 мкм до полного перекрытия просвета сосуда [12, 13]. К осложнениям ЭАП можно отнести: ректальные язвы [4], кратковременный постэмболизационный синдром (боль средней степени тяжести в области промежности и уретры), ишемию мочевого пузыря, проявляющуюся транзиторной макрогематурией. Эти осложнения, по данным литературы, возникают редко и поддаются медикаментозной терапии [2, 14]. Эффективность ЭАП оценивается через 1, 3 и 6 мес по показателям IPSS, международной шкалы эректильной функции, качества жизни (L), а также пиковой скорости мочеиспускания ($Q_{\max}$). Объем простаты и характер ее кровоснабжения оцениваются с помощью ультразвуковых доплеровских технологий и магнитно-резонансной томографии [1, 3]. Оценивая внутриорганный кровоток при ДГПЖ, многие исследователи сталкивались с трудноразрешимыми проблемами, связанными с малым калибром сосудов, большим количеством анастомозов между простатическими, пудендальными, средними прямокишечными и пузырными артериями.

В связи с этим вопрос об инструментальной диагностике эффективности ЭАП оставался открытым до появления на российском рынке в июле 2014 г. ультразвукового контрастного препарата второго поколения. В доступной нам литературе мы не встретили упоминаний о его применении при оценке эффективности

ЭАП. Применение данного контрастного препарата получило достаточно широкое распространение в ультразвуковой диагностике с 2001 г., когда он был зарегистрирован в Европе, а с 2007 г. — в Америке [15]. Препарат представляет собой суспензию микропузырьков диаметром 2,5 мкм, окруженных упругой мембраной фосфолипидов. Микропузырьки наполнены инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (гексафторид серы — SF₆), который при попадании в кровь остается внутри микропузырьков, но легко диффундирует через мембраны альвеол легких и выделяется с выдыхаемым воздухом (рис. 1). Именно этим обеспечивается высокая стабильность микропузырьков в кровотоке наряду с быстрым выведением через легкие. Мембраны микропузырьков служат границей раздела фаз и обладают высоким уровнем сопротивления давлению. Это приводит к сильному обратному рассеиванию ультразвукового сигнала, выражающемуся в высокой эхогенности микропузырьков. При использовании традиционной технологии ультразвукового контрастирования удается достичь усиления ультразвукового сигнала примерно на 30 дБ, что соответствует 1000-кратному усилению [1].

Микропузырьки перемещаются в организме посредством кровотока. Они свободно попадают в капилляры и распределяются в организме так же, как и эритроциты. Размеры микропузырьков препятствуют их выходу из сосудистого русла (за исключением случаев кровотечений). Именно поэтому данный препарат контрастирует исключительно сосуды, хорошо демонстрирует процессы неоваскуляризации и остаточного контрастирования сосудов.

Это отличает его от рентгеноконтрастных препаратов и парамагнетиков, которые распределяются во всей межклеточной жидкости. Так, в частности, данный контрастный препарат используется для четкой дифференциации границы кровь—эндокард в кардиологии. Это обстоятельство позволяет применять контрастирование при затрудненной визуализации у технически сложных пациентов, для диагностики тромботических масс в полостях сердца, для оценки локальной сократимости миокарда левого и правого желудочков и для проведения стресс-эхокардиографического исследования для лучшей оценки сокращения отделов левого желудочка. Кроме того, данный метод контрастирования дает возможность оценить толщину стенки миокарда и выявить зоны гипокинезии, что является важным этапом в диагностике ишемической болезни сердца [16, 17]. Контрастный препарат усиливает эхогенность крови приблизительно на 30 дБ, что отражается 1000-кратным увеличением интенсивности сигнала. Это повышает чувствительность и специфичность ультразвукового метода при выявлении патологии сосудов [18]. При транскраниальной доплерографии применение контрастного препарата существенно

улучшает возможности выявления окклюзии сосудов при подозрении на наличие ишемического инсульта [19]. Кроме того, следует отметить, что ультразвуковая ангиография является незаменимой альтернативой КТ-ангиографии с применением контраста при невозможности использования последнего из-за наличия патологии почек или других противопоказаний [20]. Ультразвуковая диагностика с применением контрастного препарата может быть использована для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований. Этот факт с успехом используется при визуализации объемных новообразований паренхимы печени. При доброкачественном процессе образование достаточно быстро контрастируется препаратом в ранней артериальной фазе (wash in), что указывает на его доброкачественность. Несмотря на то, что при злокачественном поражении также наблюдается отчетливое контрастирование в раннюю артериальную и паренхиматозную фазы, исследователи с помощью ультразвукового контраста выявили дополнительные очаги сниженной эхогенности по сравнению с окружающей неизменной паренхимой. Выявление шунтирующего кровотока при метастатическом поражении визуализировали в виде дефектов контрастирования («черные дыры») на фоне нормальной ткани печени [21]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) с контрастированием может применяться для характеристики локальных неопухолевых поражений печени. У пациентов с болевым синдромом или нечеткой текстурой паренхимы твердые и жидкостные очаговые образования (отек, ушиб или разрыв ткани), а также геморрагии могут быть верифицированы с высокой степенью чувствительности [22–24]. Аналогичные семиотические признаки выявлены при исследовании профиля накопления и вымывания ультразвукового контрастного вещества, которое позволяет получить дополнительную клиническую информацию, необходимую для уточнения характера образования в молочной железе [25, 26]. В урологической практике контраст-индуцированное УЗИ помогает в обнаружении микрососудов, питающих злокачественную опухоль предстательной железы. При этом его чувствительность составляет около 100 %. С помощью данного метода зарубежные ученые определяли зону неоваскуляризации ткани предстательной железы и проводили ее прицельную биопсию [27]. Кроме того, контрастное усиление помогало дифференцировать злокачественные и доброкачественные образования предстательной железы. С помощью него было выявлено, что гипоехогенные контраст-положительные участки простаты в периферической зоне чаще всего злокачественные, неконтрастируемые — доброкачественные [28]. Динамическое контраст-усиленное УЗИ позволяет оценить эффективность проводимой антиангиогенной терапии при комплексном лечении злокачественной почечно-

Рис. 3. Соноэластография простаты

Рис. 5. Максимальное накопление контрастного препарата на 40-й секунде до эмболизации

Рис. 4. Начало контрастирования предстательной железы на 22-й секунде до эмболизации

Рис. 6. Вымывание ультразвукового контрастного препарата до эмболизации

парата, но обеспечивающий адекватную заявленным условиям визуализацию, что всегда было сложной инженерной задачей.

Результаты

После внутривенного введения появление первых элементов контрастного препарата (контрастирование микропузырьками) было получено на 22-й секунде (рис. 4). К 40-й секунде контрастирование железы приобрело максимальную интенсивность с неравномерным контрастированием зон гиперплазии и неизмененной ткани (рис. 5). Так, зоны гиперплазии контрастировались в большей степени (в среднем на 3 дБ), чем окружающая их ткань условно патологически не измененной железы. К 1 мин 42 с контрастный препарат практически вымылся из ткани предстательной железы, при этом на данном этапе зоны гиперплазии имели меньшую степень контрастирования, чем окружающая их ткань железы (рис. 6).

После проведения процедуры суперселективной ЭАП при повторном контрастировании зоны гиперплазированной ткани предстательной железы, сосуды которой были подвергнуты эмболизации, отмечено практическое отсутствие контрастирования при визуальной оценке. При количественном определении степени контрастирования ультразвуковая система принимала фоновое значение акустической плотности как 13 дБ без изменения данного параметра после введения препарата для контрастирования внутривенно, показав, таким образом, отсутствие проникновения контрастного препарата в данные участки ткани железы. Это можно использовать как прогностический критерий эффективности эмболизации артерии аденомы простаты.

Показанием к операции являлись данные анкетирования по шкале IPSS = 22, быстрый рост аденомы простаты, желание больного сохранить качество эрекции, избежать ретроградного семяизвержения в после-

операционном периоде и не находиться длительное время в стационаре. После оформления информированного согласия на операцию 24.10.2014 г. проведена суперселективная ЭАП с двух сторон. Предварительно по уретре установлен уретральный катетер с контрастным веществом в баллоне. Продолжительность операции составила 1 ч 20 мин. Под местной анестезией пунктирована правая бедренная артерия ниже паховой складки. Через иглу заведен гидрофильный тefлоновый проводник 0,035", по которому в правую бедренную артерию установлен интродьюсер 6F. Унилатерально катетеризирована правая простатическая ветвь добавочной срамной артерии справа. На контрольной ангиографии выявлены анастомозы со средней прямокишечной артерией (рис. 7).

Через катетер суперселективно, ниже анастомоза средней прямокишечной артерии заведен микрокатетер Balt 2,4F. Через микрокатетер произведена ЭАП микросферами (эмбозинами) 250–400 мкм, 0,5 мл. Мы проводим ЭАП новыми микросферами Embosphere с цветной кодировкой размера, разработанными CeloNova BioSciences Inc. (рис. 8).

Микросферы обладают памятью формы, которая позволяет им сжиматься до 35 % и немедленно восстанавливать свой первоначальный объем после выхода из микрокатетера. Исследования показали, что микросферы Embosphere сохраняют именно свой первоначальный объем и не фрагментируются, что важно для целевой и радикальной ЭАП.

На контрольной ангиографии простатические артерии справа окклюзированы. Правая средняя прямокишечная артерия контрастируется при контрольной ангиографии (рис. 9).

Контралатерально катетеризирована левая простатическая ветвь левой срамной артерии. На контрольной ангиографии добавочных анастомозов не выявлено. Через катетер суперселективно заведен микрокатетер

Рис. 7. Анастомозы правой простатической артерии

Рис. 8. Инновационное строение эмбоzinов

Рис. 9. ЭАП справа

Balt 2,4F в капсулярную ветвь простатической артерии (рис. 10). Через микрокатетер произведена ЭАП эмбозинами 250 мкм. На контрольной ангиографии простатические артерии слева окклюзированы (рис. 11).

Инструментарий удален, гемостаз места пункции правой бедренной артерии выполнен устройством Cordis ExoSeal 6F. Наложена асептическая давящая повязка. В ближайшем послеоперационном периоде появилась небольшая подкожная гематома (рис. 12).

Больной выписан на следующие сутки в удовлетворительном состоянии, накануне удален уретральный катетер. Через 2 дня приглашен для контрольного трансректального УЗИ (ТРУЗИ), по данным которого интрапаренхиматозного кровотока в узлах аденомы не выявлено. При ультразвуковом контрастировании выявлено, что контрастный препарат отсутствует после эмболизации в аденоматозных узлах, а в периферической зоне лоцируется (рис. 13).

По данным контрольного ТРУЗИ, проведенного через 2 мес после операции, объем простаты уменьшился в среднем до 47,4 см³ (35,7 % от исходного). Уровень простатспецифического антигена составил 3,37 нг/мл. По данным урофлоуметрии максимальная

Рис. 10. Левая простатическая артерия до эмболизации

Рис. 11. ЭАП слева

Рис. 12. Небольшая подкожная гематома в ближайшем послеоперационном периоде

Рис. 13. Отсутствие ультразвукового контрастного препарата после эмболизации в аденоматозных узлах и наличие его в периферической зоне

скорость мочеиспускания через 2 мес составила 15,4 мл/с, объем остаточной мочи 13,0; IPSS = 16, L = 2. Субъективно отмечает улучшение качества развития эрекции.

Обсуждение

Метод ЭАП при гиперплазии простаты относительно новый. Его применение стало возможным благодаря развитию эндоваскулярной хирургии и компетентному партнерству сотрудников всего отдела лучевой диагностики НИИ урологии им Н.А. Лопаткина. Литературные данные по этому методу ограничены, что связано с коротким периодом его применения, небольшим количеством использующих его клиник. Отсутствует также опыт длительного наблюдения за больными, подвергшимися лечению методом ЭАП. Показания и противопоказания к вмешательству со временем могут расширяться или наоборот сузиться. Отбор больных на эмболизацию, предоперационная подготовка, послеоперационное ведение — вопросы, требующие дополнительного изучения. Однако на сегодняшний день ЭАП — один из немногих методов, которые можно применить у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Это связано с его минимальной инвазивностью, т. е. с минимальным воздействием на организм при высокой эффективности. Применение ультразвукового контраста может с успехом использоваться для достоверного определения эффективности эмболизации, так как данная методика демонстрирует отсутствие контраста в аваскулярных зонах, подвергшихся окклюзии.

Выводы

Мы полагаем, что ЭАП является безопасным и высокоэффективным методом лечения ДГПЖ. Данная методика операции в короткие сроки и малоинвазивным способом уменьшает объем аденоматозных узлов простаты, нормализует урофлоуметрические показа-

тели мочеиспускания, не вызывает эректильную или сексуальную дисфункцию в послеоперационном периоде и восстанавливает качество жизни. Кандидатами для применения данной методики должны являться больные с тяжелым интеркуррентным статусом, непереносимостью перидуральной или спинальной анестезии, анкилозом тазобедренных суставов, наличием цистостомы и, возможно, острой задержкой мочи. Другая целевая категория для этих операций — относительно молодые мужчины (50–65 лет) с большими размерами простаты ($> 80 \text{ см}^3$), заинтересованные в сохранении эрекции и отсутствии сексуальной дисфунк-

ции в послеоперационном периоде. Они настроены провести практически амбулаторно высокотехнологичную целевую операцию под местной анестезией и не снижать уровень качества жизни. Последующие исследования ответят на вопросы об эффективности этой операции в сравнении с трансуретральной резекцией аденомы простаты, а возможно и их последовательного применения, необходимости применения данной технологии в ликвидации продолженного роста и местного локального рецидива рака простаты или предварительной ЭАП перед простатэктомией по поводу аденокарциномы.

ЛИТЕРАТУРА

- Grosso M., Balderi A., Arnò M. et al. Prostatic artery embolization in benign prostatic hyperplasia: preliminary results in 13 patients. *Radiol Med* 2014. DOI: 10.1007/s11547-014-0447-3.
- Carnevale F.C., da Motta-Leal-Filho J.M., Antunes A.A. et al. Quality of life and clinical symptom improvement support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(4):535–42.
- Bagla S., Martin C.P., van Breda A. et al. Early results from a United States trial of prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(1):47–52.
- Moreira A.M., Marques C.F., Antunes A.A. et al. Transient ischemic rectitis as a potential complication after prostatic artery embolization: case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(6):1690–4.
- Carnevale F.C., Antunes A.A. Prostatic artery embolization for enlarged prostates due to benign prostatic hyperplasia. How I do it. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(6):1452–63.
- Martins Pisco J., Pereira J., Rio Tinto H. et al. How to perform prostatic arterial embolization. *Tech Vasc Interv Radiol* 2012;15(4):286–9.
- Bilhim T., Tinto H.R., Fernandes L., Martins Pisco J. Radiological anatomy of prostatic arteries. *Tech Vasc Interv Radiol* 2012;15(4):276–85.
- Antunes A.A., Carnevale F.C., da Motta Leal Filho J.M. et al. Clinical, laboratorial, and urodynamic findings of prostatic artery embolization for the treatment of urinary retention related to benign prostatic hyperplasia. A prospective single-center pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(4):978–86.
- Pisco J.M., Rio Tinto H., Campos Pinheiro L. et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol* 2013;23(9):2561–72.
- Rio Tinto H., Martins Pisco J., Bilhim T. et al. Prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia: short and medium follow-up. *Tech Vasc Interv Radiol* 2012;15(4):290–3.
- Pereira J., Bilhim T., Duarte M. et al. Patient selection and counseling before prostatic arterial embolization. *J Magn Reson Imaging* 2013;38(2):380–7.
- Bilhim T., Pisco J., Rio Tinto H. et al. Unilateral versus bilateral prostatic arterial embolization for lower urinary tract symptoms in patients with prostate enlargement. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(2):403–11.
- Carnevale F.C., Antunes A.A., da Motta Leal Filho J.M. et al. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary results in two patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(2):355–61.
- Pisco J.M., Pinheiro L.C., Bilhim T. et al. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(1):11–9.
- Соновью: научная монография. Динамическое контрастное усиление в режиме реального времени. 2014. <http://cp6.megagroup.ru/d/178726/d/monografiya-sonovyu-2013.pdf>. [SonoVue: scientific monograph. Dynamic contrast enhancement in real time. 2014. <http://cp6.megagroup.ru/d/178726/d/monografiya-sonovyu-2013.pdf>. (In Russ.)].
- Hoffmann R., von Bardeleben S., Kasprzak J.D. et al. Analysis of regional left ventricular function by cine-ventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):121–8.
- Hoffmann R. Contrast-enhanced echocardiography improves agreement on the assessment of ejection fraction and left ventricular function. A multicenter study. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(Suppl 2):S16–21.
- Sidhu P.S., Allan P.L., Cattin F. et al. Diagnostic efficacy of SonoVue, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study. *Br J Radiol* 2006;79(937):44–51.
- Nedelmann M., Stolz E., Gerriets T. et al. Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke. *Stroke* 2009;40(10):3238–44.
- Clevert D.A., Horng A., Reiser M.F. Ultrasound imaging of the abdominal aorta. *Radiologe* 2009;49(11):1024–32.
- Strobel D., Seitz K., Blank W. et al. Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall Med* 2009;30(4):376–82.
- Catalano O., Aiani L., Barozzi L. et al. CEUS in abdominal trauma: multi-center study. *Abdom Imaging* 2009;34(2):225–34.
- Clevert D.A., Weckbach S., Minaifar N. et al. Contrast-enhanced ultrasound versus MS-CT in blunt abdominal trauma. *Clin Memorheol Microcirc* 2008;39(1–4):155–69.
- Thorelius L. Emergency real-time contrast-enhanced ultrasonography for detection of solid organ injuries. *Eur Radiol* 2007;17 Suppl 6:F107–11.

25. Ricci P., Can tisan V., Ballesio L. et al. Benign and malignant breast lesions: efficacy of real time contrast-enhanced ultrasound vs. magnetic resonance imaging. *Ultraschall Med* 2007;28(1):57–62.
26. Du J., Li F.M., Fang M. et al. Correlation of real-time gray scale contrast-enhanced ultrasonography with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression for assessment of angiogenesis in breast lesions. *J Ultrasound Med* 2008;27(6):821–31.
27. Aigner F., Pallwein L., Mitterberger M. et al. Contrast-enhanced ultrasonography using cadence-contrast pulse sequencing technology for targeted biopsy of the prostate. *BJU Int* 2009;103(4): 458–63.
28. Tang J., Yang J.C., Li Y. et al. Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2007;26(12):1671–9.
29. Lamuraglia M., Escudier B., Chami L. et al. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. *Eur J Cancer* 2006;42(15):2472–9.
30. Fischer T., Muhler M., Kroncke T.J. et al. Early postoperative ultrasound of kidney transplants: evaluation of contrast medium dynamics using time-intensity curves. *Rofo* 2004;176(4):472–7.