

УДК 616.36-003.826

ББК 54.135

Ю.П. БУЗУЛУКОВ, А.В. БОРСУКОВ, Н.С. МАРЧЕНКОВА, Д.Ю. ШЕСТАКОВА

**СРАВНЕНИЕ ПРОТОТИПА ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДЛЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ
С ПРЕПАРАТОМ СОНОВЬЮ (ШВЕЙЦАРИЯ)***

Ключевые слова: контраст-усиленное ультразвуковое исследование, ультразвуковое контрастное вещество, микропузырьки, тетрафторэтан, фантом.

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование с применением ультразвуковых контрастных веществ является эффективным методом диагностики, позволяющим улучшить качество визуализации и детализации исследуемых органов и тканей, обладая рядом преимуществ в сравнении с альтернативными методами. Разработка отечественного препарата для ультразвуковых исследований с контрастным усилением позволит не только повысить доступность подобных исследований, но и значительно расширить область их применения.

Цель исследования – сравнить геометрические характеристики, визуализационные и кинетические свойства прототипа отечественного ультразвукового контрастного вещества с препаратом Соновью (Bracco Swiss SA) в условиях фантомного моделирования сосудистых структур.

Материалы и методы. В процессе исследования применялись два ультразвуковых контрастных вещества: прототип ультразвукового контрастного вещества – суспензия микропузырьков с белковой оболочкой (альбумин/глюкоза), наполненных 1,1,1,2-тетрафторэтаном; Соновью – микропузырьки гексафторида серы с фосфолипидной оболочкой. Геометрия микропузырьков оценивалась с помощью оптической микроскопии (МИКМЕД-6), рассчитывался коэффициент полидисперсности ($D_{10}/D_{50}/D_{90}$). Визуализация выполнялась на системе Sonoscape S50 Elite (В-режим и режим контраст) с использованием обучающего фантома воротной вены и «клубка» капилляров; механический индекс 0,12–0,15, частота 9,0–10,8 МГц.

Результаты. Средний диаметр микропузырьков Соновью составил ~2,5 мкм (полидисперсность ~1,1); прототипа – ~1,9 мкм (полидисперсность ~0,8). На модели воротной вены оба препарата обеспечили выраженное контрастное усиление; отличие – кинетика: время до пика сигнала ~40 с для Соновью и ≤10 с для прототипа с более быстрым «вымыванием» в ROI. На модели «клубка» капилляров отмечены снижение полосовых артефактов при использовании прототипа и более чистая визуализация поперечных срезов капилляров.

Выводы. Прототип ультразвукового контрастного вещества продемонстрировал сопоставимое контрастное усиление с иным профилем фармакокинетики и меньшей выраженностью некоторых артефактов в условиях фантома. Различия, вероятно, обусловлены газом-наполнителем и составом оболочки микропузырьков. Полученные данные поддерживают перспективность дальнейшей доработки и доклинической валидации прототипа.

Введение. Контраст-усиленные ультразвуковые исследования (КУУЗИ) применяются для повышения качества визуализации кровотока в органах и тканях за счет внутривенного введения ультразвукового контрастного вещества (УЗКВ) [8, 10]. Метод эффективен для усиления изображения сосудов, включая микроциркуляторное русло и мелкие капилляры [10, 16]. Современные ультразвуковые системы, помимо В-режима, поддерживают специализированные контрастные режимы, в которых фиксируется нелинейный отклик микропузырьков (гармоники, субгармоники) и подавляется линейный сигнал

* Работа выполнена в рамках государственного задания НИЦ «Курчатовский институт» в тесном сотрудничестве с ФГБУ ВО «Смоленский медицинский университет».

от тканей, что обеспечивает селективное отображение контрастированной крови в реальном времени [10, 11]. Это позволяет отчетливо визуализировать перфузию и сосудистые паттерны накопления/«вымывания» контраста [10].

КУУЗИ выгодно отличается от альтернативных методов отсутствием ионизирующего излучения, нефро- и гепатотоксичности, возможностью выполнения исследования у постели пациента и работой на низкой акустической мощности [10, 19]. Для непрерывного наблюдения рекомендуются низкие значения механического индекса (обычно $<0,2$; на практике $\sim 0,05-0,2$) с возможностью кратких высокоэнергетических импульсов для «flash-replenishment»-оценок [3, 10, 11]. Интенсивность контрастного сигнала определяется концентрацией микропузырьков и частотно-зависимым спектром излучения/детекции [8, 11]. Важная особенность – строго внутрисосудистое поведение микропузырьков без экстравазации в ткани, что принципиально отличает КУУЗИ от контрастирования при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [10]. Реальное время визуализации делает метод ценным в экстренной помощи и при критических состояниях (травма паренхиматозных органов, ишемия кишечника и др.) [6, 7, 13].

В клинической практике применяются УЗКВ третьего поколения – суспензии микропузырьков в изотоническом растворе; как правило, диаметр <10 мкм, газ-наполнитель инертен и выводится через легкие, профиль безопасности подтвержден многолетними наблюдениями [10, 15, 18]. Межфазная граница «микропузырек/раствор» действует как эффективный акустический отражатель, повышая эхогенность крови и контраст по отношению к окружающим тканям [8, 11]. Область применения КУУЗИ расширяется: динамическое контрастирование используется для количественной оценки опухолевой перфузии и мониторинга терапии [9, 16]. Коммерчески доступны несколько УЗКВ (Соновью, Definity, Optison и др.), причем в Российской Федерации зарегистрирован только Соновью (МНН – серы гексафторид) [2, 10]. В США тот же препарат представлен под названием Lumason, включая педиатрические показания (очаговые поражения печени, визуализация при ВУР) [14, 17].

Таким образом, несмотря на доказанную клиническую эффективность, безопасность и растущую область применения КУУЗИ, широкое внедрение данных методов в практику российского здравоохранения сдерживается рядом существенных факторов. Главная проблема заключается в отсутствии отечественного УЗКВ, прошедшего системную доклиническую валидацию, и объективных сравнительных данных о его основных акустических и визуализационных характеристиках относительно единственного доступного на рынке Российской Федерации импортного препарата. Решение этой проблемы является необходимым условием для обеспечения технологической независимости, снижения стоимости и расширения доступности высокоинформативного метода КУУЗИ в российской клинической практике [1, 10].

В Национальном исследовательском центре «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт») в тесном сотрудничестве с ФГБУ ВО «Смоленский медицинский университет» создан прототип отечественного УЗКВ. Данное исследование направлено на сравнительный анализ геометрических характеристик, а также основных визуализационных и кинетических свойств прототипа отечественного УЗКВ и импортного препарата Соновью, что позволит дать объективную оценку целесообразности и направлению дальнейших работ по созданию отечественного УЗКВ.

Цель исследования – сравнить геометрические характеристики, визуализационные и кинетические свойства прототипа отечественного УЗКВ с препаратом Соновью (Bracco Swiss SA) в условиях фантомного моделирования сосудистых структур.

Материалы и методы. Препарат Соновью. УЗКВ Соновью (Bracco Swiss SA, Швейцария) представляет собой суспензию заполненных газообразным гексафторидом серы микропузырьков (диаметром 2–7 мкм) с фосфолипидной оболочкой [4]. Серы гексафторид – это инертный газ, плохо растворимый в водных растворах, не представляющий опасности для человека. В литературе описано применение данного газа в изучении физиологии дыхания. Средний диаметр микропузырьков составляет около 2,5 мкм, при этом 90% имеют диаметр менее 6 мкм и 99% – диаметр менее 11 мкм. Каждый миллилитр препарата содержит 8 мкл микропузырьков. Интенсивность отражаемого сигнала зависит от концентрации микропузырьков и частоты ультразвуковых лучей. В рекомендованных дозах препарат усиливает интенсивность сигнала в течение более 2 мин для получения изображения в В-режиме методом эхокардиографии, а также от 3 до 8 мин для получения доплеровского изображения крупных и мелких сосудов. Также препарат Соновью, как показано ниже, используется для КУУЗИ в режиме контраст.

Препарат поставляется потребителю во флаконе с лиофилизатом белого цвета без посторонних включений и растворителя. Перед применением суспензию микропузырьков получают путем добавления к лиофилизированному порошку во флаконе 5 мл раствора для инъекций натрия хлорида с концентрацией 9 мг/мл (0,9%). Последующее энергичное встряхивание в течение 20 с приводит к образованию суспензии микропузырьков гексафторида серы (белая молочная жидкость). После каждой инъекции следует вводить 5 мл раствора натрия хлорида (0,9%). Непосредственно перед забором препарата в шприц флакон следует встряхнуть для ресуспендирования микропузырьков. Химическая и физическая стабильность дисперсии микропузырьков сохраняется в течение 6 ч. Препарат следует использовать сразу после набора в шприц введением в периферическую вену [4].

Прототип отечественного УЗКВ. Прототип отечественного УЗКВ представляет собой суспензию заполненных газообразным 1,1,1,2-тетрафторэтаном ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$) микропузырьков с белковой оболочкой (диаметром 2–6 мкм) в физиологическом растворе. Тетрафторэтан CAS № 811-97-2 при атмосферном давлении представляет собой невоспламеняющийся, нетоксичный [5], плохо растворимый в водных растворах газ. Микропузырьки имеют средний диаметр около 1,9 мкм, при этом 90% имеют диаметр менее 6 мкм. Основными отличиями от препарата Соновью являются: технология приготовления суспензии, состав оболочки микропузырьков, использование тетрафторэтана в качестве газа, наполняющего микропузырьки. Препарат получают в виде готовой суспензии микропузырьков на ультразвуковом дезинтеграторе (Hielscher, Германия). Оболочка микропузырьков состоит из альбумина и глюкозы. Препарат в герметичной упаковке сохраняет свои свойства в течение 3 суток при температуре 8–10°C.

Визуализация микропузырьков, измерение их геометрических размеров. Визуализацию проводили с помощью микроскопа «ЛМО» МИКМЕД-6 вар. 74 СТ – микроскопа для лабораторных исследований по методу светлого поля. В данной работе он использовался в сочетании с окуляром $\times 10$ и объективом $\times 40$, тринокулярной насадкой с видеоокуляром и компьютерной программой

с выводом изображения на монитор, записью видео- и фотоматериалов и возможностью электронного увеличения.

Методика построения гистограмм распределения размеров микропузырьков и расчета коэффициента полидисперсности микропузырьков. Гистограммы распределения пузырьков по диаметру строили по массиву данных, полученных с микрофотографий, сделанных на оптическом микроскопе МИКМЕД-6 с увеличением $\times 400$. Для получения гистограмм распределения микропузырьков по размеру проводилась обработка микрофотографий суспензий (не менее 200 шт.). Коэффициент полидисперсности (КП) был рассчитан по формуле

$$\text{КП} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}},$$

где D_{90} , D_{50} и D_{10} – диаметр пузырьков, мкм, меньше которого 90, 50 и 10% от общего числа микропузырьков соответственно.

Аппарат для ультразвуковых медицинских исследований. Система для УЗИ экспертного класса Sonoscape S50 Elite, имеющая различные режимы визуализации, включая режим контраст для работы с УЗКВ.

Фантом-модель для УЗИ диагностики патологий внутренних органов. Фантом (рис. 1) выполнен в соответствии с патентом RF № 2611905 и имитирует часть человеческого тела с моделью воротной вены и метастатического очага типа «клубок» [1].



Рис. 1. Фантом для обучения диагностике патологий внутренних органов методом эхоконтрастирования, выполнен по схеме патента RU 2611905 С2 [1]

Параметры ультразвукового зондирования для модели воротной вены и модели «клубок» метастаза были практически идентичны – частота 9,0–10,8 МГц и механический индекс (MI) 0,12–0,15.

Результаты исследования и их обсуждение. Геометрические характеристики препарата Соновью и прототипа отечественного УЗКВ. Геометрические характеристики препаратов измерялись с помощью микроскопа МИКМЕД-6.

Средний диаметр микропузырьков (измеренный на микроскопе) в суспензии препарата Соновью составил 2,5 мкм. Распределение пузырьков – в диапазоне от 1 до 5 мкм (рис. 2, а) при значении коэффициента полидисперсности, равном 1,1, что свидетельствует об умеренно широком распределении (Тенденция

к агрегации, заметная на микрофотографии препарата Соновью на рис. 2, а, является его известным свойством. В инструкции к препарату [4] указано: «...Если Соновью не используется сразу же после разведения, его следует встряхнуть еще раз, прежде чем вводить в шприц...»). Средний диаметр микропузырьков прототипа отечественного УЗКВ незначительно меньше, чем у Соновью, и составляет 1,9 мкм при значении коэффициента полидисперсности 0,8 (рис. 2, б).

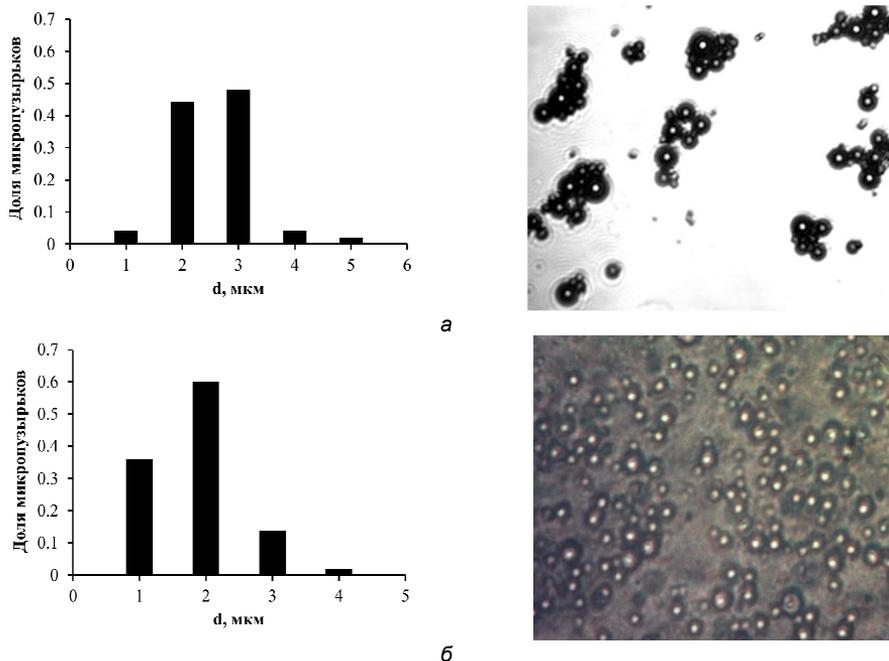
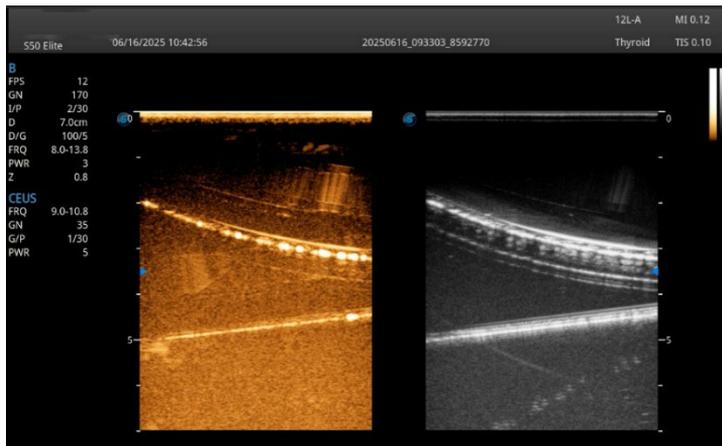


Рис. 2. Распределение микропузырьков по диаметру и микрофотографии пузырьков в жидкой фазе: а – Соновью; б – прототип отечественного УЗКВ

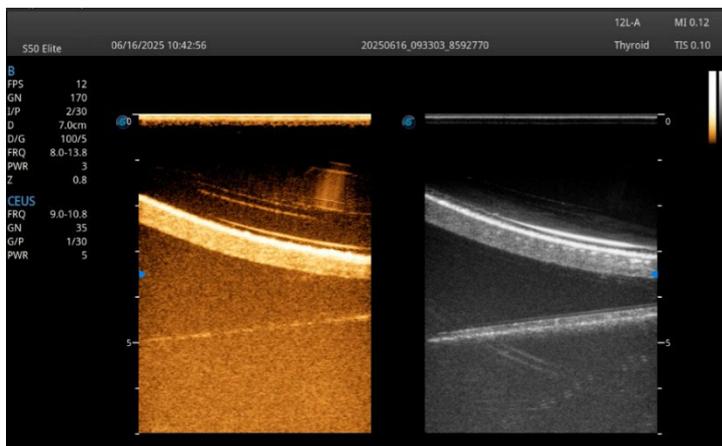
Характеристики препарата Соновью и прототипа отечественного УЗКВ при УЗИ имитаторов воротной вены и капилляров на учебном фантоме для УЗИ диагностики патологий внутренних органов. С помощью УЗИ системы Sonoscape S50 Elite на фантоме [1] выполнены УЗИ имитаторов воротной вены и капиллярной сетки «клубка» метастаза как без введения УЗКВ, так и с введением препаратов Соновью и прототипа отечественного УЗКВ в режимах В и контраст (рис. 3, 4).

На модели воротной вены препарат Соновью и прототип отечественного УЗКВ демонстрировали выраженное контрастное усиление как в В-режиме, так и в режиме контраст (рис. 3, б и в).

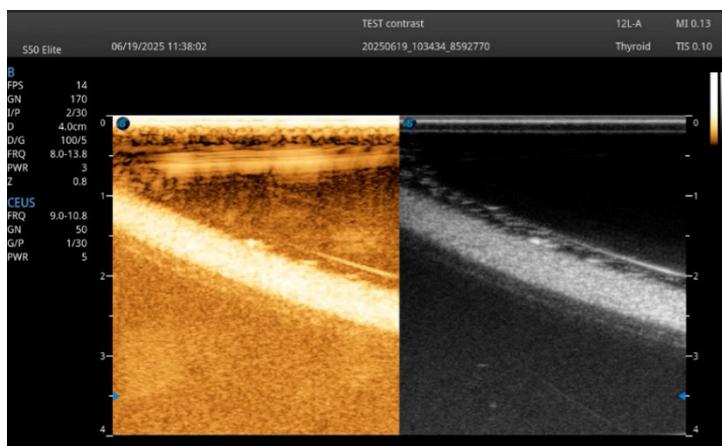
На модели «клубок» капилляров метастаза, представленной на рис. 4, видно, что наилучшее качество множественных поперечных срезов капилляров получено при применении прототипа отечественного УЗКВ. При использовании препарата Соновью (рис. 4, б) заметны обширные артефакты в виде полос, по-видимому, вызванные реверберацией от наружных стенок фантома. В то же время при использовании прототипа отечественного УЗКВ (рис. 4, в) эти помехи заметно меньше, что видно и на поперечном сечении капилляра (рис. 4, г).



а



б



в

Рис. 3. Изображения модели воротной вены при частоте зондирующего ультразвука 9,0–10,8 МГц.
 Слева – режим контраст, справа – В-режим:
 а – без эхоконтраста; б – с препаратом Соноью; в – с прототипом отечественного УЗКВ

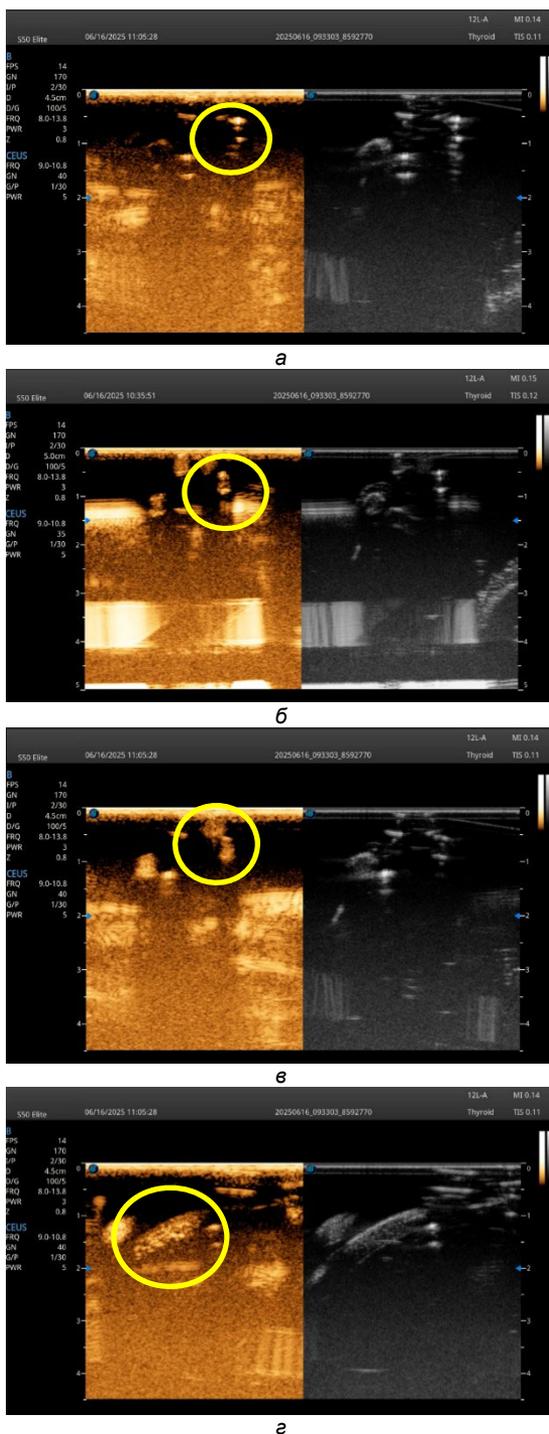


Рис. 4. Изображения имитатора «клубка» капилляров метастаза. Слева – режим контраст, справа – В-режим: а – без эхоконтраста; б – с SonoVue; в – с прототипом отечественного УЗКВ; г – продольное сечение капилляра с прототипом отечественного УЗКВ

На рис. 5 представлены графики уровня отраженного ультразвукового сигнала от времени после введения препарата в имитатор воротной вены. Графики демонстрируют существенное различие в кинетике препаратов. Время достижения максимальной интенсивности сигнала (TTP – «Time To Peak») в области интереса (ROI) воротной вены препаратом Соновью составляет приблизительно 40 с (рис. 5, а). В то же время TTP для прототипа отечественного УЗКВ не превышает 10 с (рис. 5, б). Важно отметить также выраженную разницу в профиле сигнала после достижения пика. Для прототипа отечественного УЗКВ было характерно резкое снижение концентрации в области интереса: регистрируемый сигнал контрастного агента относительно быстро исчезал после достижения максимума.

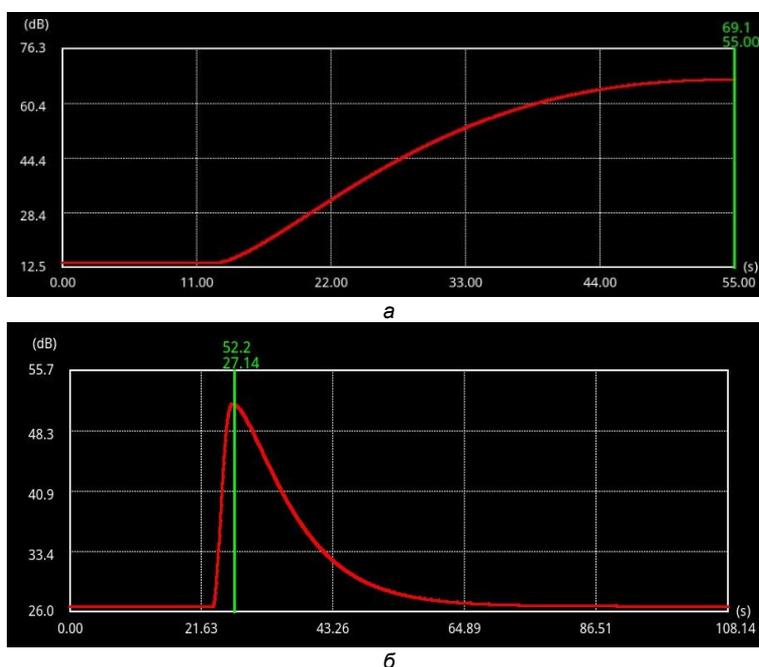


Рис. 5. Динамические кривые накопления контрастного препарата в модели «воротная вена»: а – Соновью; б – прототип отечественного УЗКВ (вертикальная ось – уровень интенсивности ультразвукового сигнала, дБ; горизонтальная ось – время, с)

Анализ кривых накопления эхоконтрастного сигнала в модели метастатического очага «клубок» также выявил различия в кинетике микропузырьков (рис. 6). Для Соновью в капиллярах была характерна кинетика, показанная на рис. 6, а. Прототип отечественного УЗКВ демонстрировал интенсивное начальное накопление, последующая кинетика отличалась сравнительно длительным снижением интенсивности сигнала (рис. 6, б).

Отмеченные различия кинетики контрастирования между прототипом и препаратом-референсом логично соотносить с физико-химическими свойствами микропузырьков: тип газа-наполнителя и состав оболочки определяют устойчивость к акустическому давлению при низком механическом индексе (MI), амплитуду нелинейного отклика и время циркуляции [10, 11]. Более короткое

время до пика сигнала и более быстрое «вымывание» в крупнососудистой модели у прототипа могут отражать меньший средний диаметр пузырьков и/или более низкую устойчивость к разрушению при выбранных параметрах сканирования, тогда как у Соновью (SF_6 , фосфолипидная оболочка) устойчивость традиционно выше в диапазоне MI, рекомендуемом руководствами [3, 10, 11]. Наблюдаемое уменьшение полосовых артефактов на капиллярной модели при использовании прототипа можно трактовать как следствие иной дисперсности и более «чистого» спектра нелинейных гармоник, что уменьшает интерференционные и реверберационные эффекты в условиях множественных мелких каналов [11].

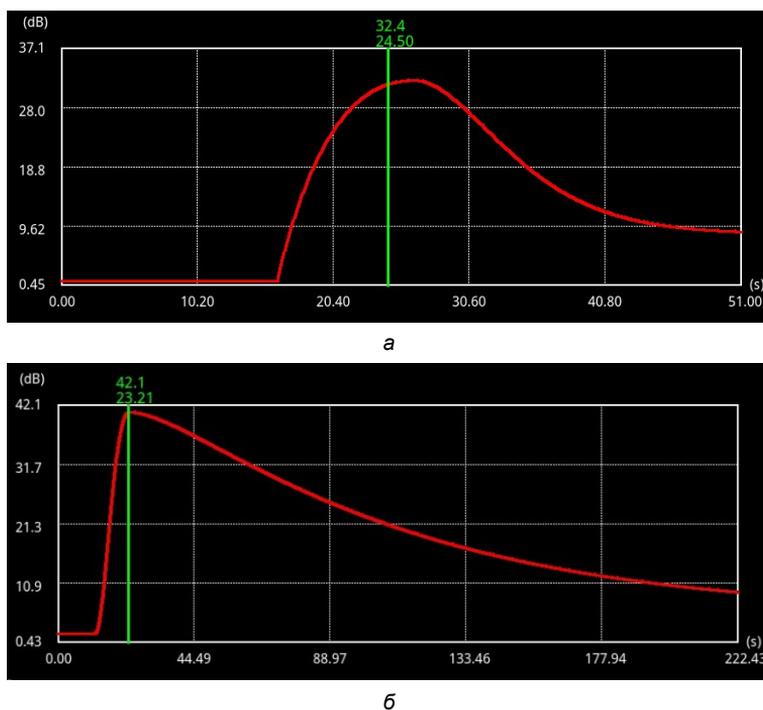


Рис. 6. Динамические кривые накопления контрастного препарата в модели «клубок» метастаза:
 а – Соновью; б – прототип отечественного УЗКВ
 (вертикальная ось – уровень интенсивности ультразвукового сигнала, дБ;
 горизонтальная ось – время, с)

С практической точки зрения это означает, что для прототипа целесообразен отдельный диапазон оптимальных настроек:

- 1) преимущественно низкий MI ($\sim 0,05-0,12$) для длительного наблюдения;
- 2) более высокая приемная частота в пределах возможностей датчика;
- 3) стандартизованный объем и скорость болюса либо инфузионный режим для перфузионных задач; параметры следует валидировать на поточных стендах до перехода *in vivo* [3, 9–12, 16].

В клинических сценариях, где критична визуализация микроциркуляции (очаговые поражения печени, оценка васкуляризации узлов, мониторинг противоопухолевой терапии), профиль прототипа потенциально может дать преимущество по «чистоте» сигнала в мелких структурах, если обеспечить стабильность пузырьков и воспроизводимость инъекции [9, 10, 16].

Профиль безопасности используемых газов и оболочек остается ключевым требованием к дальнейшей разработке. Инертные фторсодержащие газы (включая SF₆ и 1,1,1,2-тетрафторэтан) характеризуются благоприятной токсикологической оценкой и элиминацией через легкие; накопленные данные пострегистрационного наблюдения для SF₆-препаратов подтверждают низкую частоту нежелательных явлений [15, 18]. При этом при разработке отечественного УЗКВ необходимы полные доклинические пакеты по токсикологии и иммуногенности с последующей поэтапной клинической валидацией по актуальным рекомендациям профильных обществ [10].

Методологически важна жесткая стандартизация протоколов: единые пресеты КУУЗИ (алгоритм подавления тканей, динамический диапазон, частота кадров), калиброванные болюсы, синхронизированная запись кривых интенсивности и определение ROI для сопоставимости серий и центров [3, 10, 11, 16]. Для снижения вариабельности артефактов в сосудистых фантомах следует контролировать температуру носителя, повторяемость скорости потока и геометрию каналов; на клиническом этапе – обучать операторов техникам позиционирования и фиксировать длительность наблюдения артериальной/портальной/поздней фаз [10, 16].

С учетом текущего регуляторного поля в Российской Федерации зависимость от единственного импортного препарата ограничивает масштабирование КУУЗИ и делает клиники уязвимыми к перебоям поставок; разработка отечественного аналога отвечает задачам технологической независимости и унификации доступа к методу [2, 10]. В перспективе наличие альтернативного УЗКВ позволит адаптировать перфузионные протоколы (динамическое контрастирование) для онкологии и гепатологии в соответствии с международной практикой, включая количественные метрики (TTP, wash-in rate – скорость накопления контраста, AUC – площадь под кривой) для мониторинга терапии [9, 16].

Наконец, результаты фантомных тестов следует рассматривать как предварительные: фантомы воспроизводят ключевые акустические и гидродинамические условия, но не учитывают биологические факторы (эндотелиальную адгезию, вязкоупругие свойства тканей, вариабельность сердечного выброса). В связи с этим следующими этапами работы являются: стендовые испытания на поточных моделях с градиентами скоростей и переменным MI, доклинические *in vivo*-исследования на животных для уточнения фармакокинетики и устойчивости сигнала, пилотные клинические исследования по приоритетным нозологиям (очаговые поражения печени, сосудистые тромбы, травма) под контролем действующих рекомендаций WFUMB/EFSUMB/AIUM [7, 10, 12–16].

Выводы. 1. Прототип отечественного УЗКВ обеспечивает сопоставимое по качеству контрастное усиление с препаратом Соновью на фантомах сосудов.

2. Кинетика различается: для прототипа отечественного УЗКВ характерно более короткое TTP и более быстрое «вымывание» на модели «воротная вена».

3. На капиллярной модели у прототипа отечественного УЗКВ ниже выраженность полосовых артефактов и чище визуализация поперечных срезов.

4. Результаты поддерживают дальнейшую оптимизацию и расширенные доклинические испытания прототипа.

Благодарность

Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам ООО «Соноскейл» за полезные консультации и помощь в работе.

Литература

1. Пат. 2611905 С2 РФ, МПК G09В 23/28. Устройство для обучения диагностике патологии внутренних органов методом эхоконтрастирования / Вендиктова Д.Ю., Борсуков А.В., Титов С.В. и др.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. № 2015116589; заявл. 29.04.2015; опубл. 01.03.2017, Бюл. № 7.
2. Препарат СОНОВЬЮ. Лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций 8 мкл/мл: фл. 25 мг в компл. с растворителем. Рег. № ЛП-002172 от 05.08.2013 [Электронный ресурс]. URL: https://health.mail.ru/drug/sonovyu/#pharmalogic_group (дата обращения: 24.10.2025).
3. Barr R., Forsberg F., Mankowski L. et al. AIUM Practice Parameter for the Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound. *J. Ultrasound Med.*, 2024, vol. 43(3), pp. E8–E19. DOI: 10.1002/jum.16360.
4. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L. et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med.*, 2004 vol. 25, pp. 249–256. DOI: 10.1055/s-2004-813245.
5. Alexander D., Libretto S., Adams M. et al. HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane): effects of inhalation exposure upon reproductive performance, development and maturation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1996, vol. 15(6), pp. 508–517. DOI: 10.1177/096032719601500609.
6. Chen J., Zhu J., Zhang C. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of portal vein thrombosis vs tumor-in-vein in HCC patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.*, 2020, vol. 30(5), pp. 2871–2880. DOI: 10.1007/s00330-019-06649-z.
7. Coccolini F., Montori G., Catena F. et al. Splenic trauma: WSES classification and guidelines for adult and pediatric patients. *World J. Emerg. Surg.*, 2017, vol. 12(1). DOI: 10.1186/s13017-017-0151-4.
8. Cosgrove D. Ultrasound contrast agents: an overview. *Eur. J. Radiol.*, 2006, vol. 60(3), pp. 324–330. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.06.022.
9. Dietrich C., Averkiou M., Correas J. et al. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall in der Medizin*, 2012, vol. 33, pp. 344–351. DOI: 10.1055/s-0032-1313026.
10. Dietrich C., Nolsøe C., Barr R. et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med. Biol.*, 2020, vol. 46(10), pp. 2579–2604. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030.
11. Pausinger S., Nichols K., Correas J.M. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med.*, 2012, vol. 33(1), pp. 33–59. DOI: 10.1055/s-0031-1281676.
12. Wilson S., Feinstein S. Introduction: 4th Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM and FLAUS. *Ultrasound Med. Biol.*, 2020, vol. 46(12), pp. 3483–3484. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.08.015.
13. Koenig G., Tantawi M., Wessner C. et al. Evaluation of Suspected Small Bowel Ischemia Using Contrast-Enhanced Ultrasound with Computed Tomography Fusion. *J. Emerg. Trauma. Shock.*, 2022, vol. 15(1), pp. 60–62. DOI: 10.4103/jets.jets_57_21.
14. Ntoulia A., Anupindi S., Back S. et al. Contrast-enhanced ultrasound: a comprehensive review of safety in children. *Pediatr. Radiol.*, 2021, vol. 51(12), pp. 2161–2180. DOI: 10.1007/s00247-021-05223-4.
15. Tang C., Fang K., Guo Y. et al. Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases. *J. Ultrasound Med.*, 2017, vol. 36(3), pp. 531–538. DOI: 10.7863/ultra.15.11075.
16. Tedesco G., Sarno A., Rizzo G. et al. Clinical use of contrast-enhanced ultrasound beyond the liver: a focus on renal, splenic, and pancreatic applications. *Ultrasonography*, 2019, vol. 38(4), pp. 278–288. DOI: 10.14366/usg.18061.
17. Sridharan A., Eisenbrey J.R., Forsberg F. et al. Ultrasound contrast agents: microbubbles made simple for the pediatric radiologist. *Pediatr. Radiol.*, 2021, vol. 51(12), pp. 2117–2127. DOI: 10.1007/s00247-021-05080-1.
18. Walker C., Andrews M., Adler D. Safety of the contrast enhancement agent sulfur hexafluoride in ultrasound: Analysis of the Federal Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *Endosc. Ultrasound*, 2024, vol. 13(5), pp. 306–311. DOI: 10.1097/eus.0000000000000086.
19. Blomley M., Claudon M., Cosgrove D. WFUMB Safety Symposium on Ultrasound Contrast Agents: clinical applications and safety concerns. *Ultrasound Med Biol.*, 2007, vol. 33(2), pp. 180–186. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.007.

БУЗУЛУКОВ ЮРИЙ ПЕТРОВИЧ – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Россия, Москва (buzulukov@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3833-0884>).

БОРСУКОВ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования

и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск (bor55@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>).

МАРЧЕНКОВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА – лаборант-исследователь, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Россия, Москва (marchenkova.nata@inbox.ru).

ШЕСТАКОВА ДАРЬЯ ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск (daria@venidikova.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>).

Yuriy P. BUZULUKOV, Alexey V. BORSUKOV,
Natalya S. MARCHENKOVA, Darya Yu. SHESTAKOVA

COMPARISON OF THE DOMESTIC PREPARATION PROTOTYPE FOR ULTRASOUND EXAMINATIONS WITH CONTRAST ENHANCEMENT WITH SONOVUE (SWITZERLAND)

Key words: contrast-enhanced ultrasound; ultrasound contrast agent; microbubbles; Sonovue; tetrafluoroethane; phantom.

Contrast-enhanced ultrasound using ultrasound contrast agents is an effective diagnostic method that improves visualization and detail of organs and tissues being examined, offering several advantages over alternative methods. The development of a domestically produced contrast-enhanced ultrasound product will not only increase the availability of such examinations but also significantly expand their scope of application.

The aim of the study was to compare the geometric characteristics, visualization and kinetic properties of a prototype of a domestic ultrasound contrast agent with the drug Sonovue (Bracco Swiss SA) under conditions of phantom modeling of vascular structures.

Materials and methods. Two ultrasound contrast agents were used in the study: a prototype ultrasound contrast agent – a suspension of microbubbles with a protein shell (albumin/glucose) filled with 1,1,1,2-tetrafluoroethane; Sonovue – sulfur hexafluoride microbubbles with a phospholipid shell. Microbubble geometry was assessed by optical microscopy (MICMED-6) with calculation of the polydispersity coefficient (D10/D50/D90). Visualization was performed on a Sonoscape S50 Elite system (B-mode and contrast mode) using a training phantom of the portal vein and a capillary "tangle"; mechanical index 0.12–0.15, frequency 9.0–10.8 MHz. **Results.** The average microbubble diameter of Sonovue was ~2.5 μm (polydispersity ~1.1); that of the prototype was ~1.9 μm (polydispersity ~0.8). In the portal vein model, both preparations provided significant contrast enhancement; the difference was in the kinetics: the time to signal peak was ~40 s for Sonovue and ≤10 s for the prototype, with faster washout in the ROI. In the capillary tangle model, reduced banding artifacts were observed with the prototype, along with clearer visualization of capillary cross-sections.

Conclusions. A prototype ultrasound contrast agent demonstrated comparable contrast enhancement with a different pharmacokinetic profile and reduced severity of some artifacts in a phantom environment. These differences are likely due to the filler gas and the composition of the microbubble shell. These data support the potential for further development and pre-clinical validation of the prototype.

References

1. Venidikova D.Yu., Borsukov A.V., Titov S.V. et al. *Ustroystvo dlya obucheniya diagnostike patologii vnutrennikh organov metodom ekhokontrastirovaniya* [Device for training in the diagnosis of internal organ pathology by echo-contrast imaging]. Patent RF, no. 2611905, 2017.
2. Preparat SONOVU. *Liofilizat dlya prigotovleniya suspenzii dlya inyektсий 8 mkl/ml: fl. 25 mg v kompl. s rastvoritelem* [Sonovue. Lyophilisate for preparation of injectable suspension 8 μl/ml: vial. 25 mg incl. solvent. Regis-tration certificate No. LP-002172 dated 05.08.2013]. Available at: https://health.mail.ru/drug/sonovuyul/#pharmalogic_group (Accessed Date: 2025, Oct. 24).
3. Barr R., Forsberg F., Mankowski L. et al. AIUM Practice Parameter for the Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound. *J. Ultrasound Med.*, 2024, vol. 43(3), pp. E8–E19. DOI: 10.1002/jum.16360.
4. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L. et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med.*, 20046 vol. 25, pp. 249–256. DOI: 10.1055/s-2004-813245.
5. Alexander D., Libretto S., Adams M. et al. HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane): effects of inhalation exposure upon reproductive performance, development and maturation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1996, vol. 15(6), pp. 508–517. DOI: 10.1177/096032719601500609.

6. Chen J., Zhu J., Zhang C. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of portal vein thrombosis vs tumor-in-vein in HCC patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.*, 2020, vol. 30(5), pp. 2871–2880. DOI: 10.1007/s00330-019-06649-z.
7. Coccolini F., Montori G., Catena F. et al. Splenic trauma: WSES classification and guidelines for adult and pediatric patients. *World J. Emerg. Surg.*, 2017, vol. 12(1). DOI: 10.1186/s13017-017-0151-4.
8. Cosgrove D. Ultrasound contrast agents: an overview. *Eur. J. Radiol.*, 2006, vol. 60(3), pp. 324–330. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.06.022.
9. Dietrich C., Averkiou M., Correas J. et al. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall in der Medizin*, 2012, vol. 33, pp. 344–351. DOI: 10.1055/s-0032-1313026.
10. Dietrich C., Nolsøe C., Barr R. et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med. Biol.*, 2020, vol. 46(10), pp. 2579–2604. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030.
11. Pausinger S., Nichols K., Correas J.M. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med.*, 2012, vol. 33(1), pp. 33–59. DOI: 10.1055/s-0031-1281676.
12. Wilson S., Feinstein S. Introduction: 4th Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM and FLAUS. *Ultrasound Med. Biol.*, 2020, vol. 46(12), pp. 3483–3484. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.08.015.
13. Koenig G., Tantawi M., Wessner C. et al. Evaluation of Suspected Small Bowel Ischemia Using Contrast-Enhanced Ultrasound with Computed Tomography Fusion. *J. Emerg. Trauma. Shock.*, 2022, vol. 15(1), pp. 60–62. DOI: 10.4103/jets.jets_57_21.
14. Ntoulia A., Anupindi S., Back S. et al. Contrast-enhanced ultrasound: a comprehensive review of safety in children. *Pediatr. Radiol.*, 2021, vol. 51(12), pp. 2161–2180. DOI: 10.1007/s00247-021-05223-4.
15. Tang C., Fang K., Guo Y. et al. Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases. *J. Ultrasound Med.*, 2017, vol. 36(3), pp. 531–538. DOI: 10.7863/ultra.15.11075.
16. Tedesco G., Sarno A., Rizzo G. et al. Clinical use of contrast-enhanced ultrasound beyond the liver: a focus on renal, splenic, and pancreatic applications. *Ultrasonography*, 2019, vol. 38(4), pp. 278–288. DOI: 10.14366/usg.18061.
17. Sridharan A., Eisenbrey J.R., Forsberg F. et al. Ultrasound contrast agents: microbubbles made simple for the pediatric radiologist. *Pediatr. Radiol.*, 2021, vol. 51(12), pp. 2117–2127. DOI: 10.1007/s00247-021-05080-1.
18. Walker C., Andrews M., Adler D. Safety of the contrast enhancement agent sulfur hexafluoride in ultrasound: Analysis of the Federal Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *Endosc. Ultrasound*, 2024, vol. 13(5), pp. 306–311. DOI: 10.1097/eus.0000000000000086.
19. Blomley M., Claudon M., Cosgrove D. WFUMB Safety Symposium on Ultrasound Contrast Agents: clinical applications and safety concerns. *Ultrasound Med Biol.*, 2007, vol. 33(2), pp. 180–186. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.007.

YURIY P. BUZULUKOV – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, National Research Centre "Kurchatov Institute", Russia, Moscow (buzulukov@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3833-0884>).

ALEXEY V. BORSUKOV – Doctor of Medical Sciences, Director, Problem Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies", Smolensk Medical University, Russia, Smolensk (bor55@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>).

NATALYA S. MARCHENKOVA – Research Assistant, National Research Centre "Kurchatov Institute", Russia, Moscow (marchenkova.nata@inbox.ru).

DARYA Yu. SHESTAKOVA – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Problem Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies", Smolensk Medical University, Russia, Smolensk (daria@venidiktova.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>).

Формат цитирования: Сравнение прототипа отечественного препарата для ультразвуковых исследований с контрастным усилением с препаратом Соновью (Швейцария) [Электронный ресурс] / Ю.П. Бузулуков, А.В. Борсуков, Н.С. Марченкова, Д.Ю. Шестакова // Acta medica Eurasica. 2026. № 1. С. 14–26. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-14-26.