

**АТЛАС**

**РЕНТГЕНОАНАТОМИИ  
И УКЛАДОК**

**Под редакцией М.В. РОСТОВЦЕВА**  
**2-е издание, исправленное и дополненное**



**Москва**  
**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА**  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	7
Предисловие .....	7

### ЧАСТЬ I. КОСТНО-СУСТАВНАЯ СИСТЕМА

<b>Глава 1. Получение рентгенографических изображений. Общие принципы укладок при исследовании костно-суставной системы .....</b>	<b>11</b>
1.1. Факторы, влияющие на качество изображения при рентгенографии .....	11
1.2. Общие принципы укладок при рентгенографии костей и суставов .....	14
<b>Глава 2. Контрастные средства в лучевой диагностике .....</b>	<b>17</b>
2.1. Основные понятия и история развития контрастных средств .....	17
2.2. Влияние вязкости на инъекционные свойства .....	19
2.2.1. Осмоляльность как критическая детерминанта толерантности рентгеноконтрастных средств .....	19
2.3. Выбор РКС .....	23
2.4. Влияние контрастных средств на гемостаз .....	24
2.5. Контрастные средства для лимфографии .....	26
2.6. Атомы с более высокими атомными массами, чем у йода, в качестве контрастных средств ...	26
2.7. Бариевые контрастные средства .....	28
2.8. Контрастные средства для магнитно-резонансной томографии .....	28
<b>Глава 3. Череп .....</b>	<b>36</b>
3.1. Анатомия .....	36
3.2. Методы рентгенодиагностики .....	37
3.3. Укладки головы для производства обзорных рентгенограмм черепа в основных проекциях ...	39
3.3.1. Укладки для рентгенографии черепа в прямой проекции .....	39
3.3.2. Укладки для рентгенографии черепа в боковой проекции .....	42
3.4. Укладки для рентгенографии черепа в аксиальной проекции .....	44
3.5. Укладки для рентгенографии черепа в дополнительных проекциях .....	49
3.5.1. Укладки для рентгенографии черепа в носолобной проекции .....	50
3.5.2. Рентгенография черепа в лобной проекции .....	52
3.5.3. Укладки для рентгенографии черепа в носоподбородочной проекции .....	53
3.5.4. Укладки для рентгенографии черепа в передней полуаксиальной проекции .....	55
3.5.5. Укладки для рентгенографии черепа в задней полуаксиальной (затылочной) проекции ...	57
3.6. Укладки для производства прицельных рентгенограмм черепа .....	59
3.6.1. Укладки для производства прицельных рентгенограмм свода черепа .....	59
3.6.2. Укладки для производства прицельных рентгенограмм основания черепа .....	60
3.7. Каменистые части височных костей — пирамиды .....	60
3.8. Укладки для производства рентгенограмм костей лицевого черепа .....	68
3.8.1. Орбиты .....	68
3.8.2. Скуловая кость и скуловая дуга .....	71
3.8.3. Полость носа и околоносовые пазухи .....	71
3.9. Полость рта и челюсти .....	75
3.10. Височно-нижнечелюстной сустав .....	81
3.11. Зубы .....	82
<b>Глава 4. Позвоночник .....</b>	<b>86</b>
4.1. Анатомия .....	86
4.2. Методы рентгенодиагностики .....	88
4.3. Шейный отдел позвоночника .....	91
4.3.1. Укладки для рентгенографии шейного отдела позвоночника в прямой проекции .....	91

4.3.2. Укладки для рентгенографии шейного отдела позвоночника в боковой проекции . . . . .	92
4.3.3. Укладки для рентгенографии шейного отдела позвоночника в косой проекции . . . . .	96
4.4. Грудной отдел позвоночника. . . . .	100
4.4.1. Укладки для рентгенографии грудного отдела позвоночника в прямой проекции. . . . .	100
4.4.2. Укладки для рентгенографии грудного отдела позвоночника в боковой проекции . . . . .	100
4.5. Поясничный отдел позвоночника . . . . .	105
4.5.1. Укладки для рентгенографии поясничного отдела позвоночника в прямой проекции . . .	105
4.5.2. Укладки для рентгенографии поясничного отдела позвоночника в боковой проекции . . .	106
4.5.3. Укладки для рентгенографии поясничного отдела позвоночника в косой проекции . . . .	110
4.6. Крестец. . . . .	112
4.6.1. Укладка для рентгенографии крестца в прямой проекции . . . . .	112
4.6.2. Укладка для рентгенографии крестцово-подвздошных сочленений . . . . .	115
4.7. Копчик . . . . .	116
4.8. Укладки для определения степени сколиоза. . . . .	118
4.8.1. Методики измерения угла сколиотической дуги (определение степени сколиоза) . . . . .	119
<b>Глава 5. Грудная клетка . . . . .</b>	<b>120</b>
5.1. Анатомия . . . . .	120
5.2. Ребра . . . . .	120
5.2.1. Анатомия. . . . .	120
5.2.2. Методики рентгенологического исследования ребер. . . . .	121
5.3. Грудина. . . . .	125
5.3.1. Анатомия. . . . .	125
5.3.2. Методики рентгенологического исследования грудины . . . . .	125
5.4. Грудино-ключичные суставы . . . . .	128
5.5. Ключица. . . . .	129
5.5.1. Анатомия. . . . .	129
5.6. Лопатка. . . . .	132
5.6.1. Анатомия. . . . .	132
<b>Глава 6. Кости и суставы верхней конечности. . . . .</b>	<b>135</b>
6.1. Методики рентгенологического исследования . . . . .	135
6.2. Плечевая кость и плечевой сустав . . . . .	135
6.2.1. Анатомия. . . . .	135
6.2.2. Укладки для рентгенографии плечевого сустава в прямой проекции . . . . .	136
6.2.3. Укладки для рентгенографии плечевого сустава в аксиальной проекции. . . . .	137
6.2.4. Укладки для рентгенографии плечевой кости в прямой проекции. . . . .	139
6.2.5. Укладки для рентгенографии плечевой кости в боковой проекции . . . . .	142
6.3. Кости предплечья . . . . .	142
6.3.1. Анатомия. . . . .	142
6.3.2. Укладка для рентгенографии локтевого сустава в прямой проекции. . . . .	143
6.3.3. Укладка для рентгенографии локтевого сустава в боковой проекции . . . . .	143
6.3.4. Укладка для рентгенографии локтевого сустава в аксиальной проекции . . . . .	146
6.3.5. Укладки для рентгенографии костей предплечья в прямой проекции . . . . .	148
6.3.6. Укладка для рентгенографии костей предплечья в боковой проекции . . . . .	148
6.4. Кости и суставы кисти . . . . .	148
6.4.1. Анатомия. . . . .	148
<b>Глава 7. Кости и суставы таза и нижних конечностей. . . . .</b>	<b>164</b>
7.1. Методики рентгенологического исследования . . . . .	164
7.2. Тазовая кость. . . . .	164
7.2.1. Анатомия. . . . .	164
7.3. Кости и суставы свободной нижней конечности . . . . .	170
7.4. Бедренная кость и тазобедренный сустав. . . . .	170
7.4.1. Анатомия . . . . .	170
7.5. Коленный и межберцовый суставы. Межберцовый синдесмоз . . . . .	178
7.5.1. Анатомия . . . . .	178

7.6. Кости голени . . . . .	184
7.6.1. Анатомия . . . . .	184
7.7. Кости и суставы стопы . . . . .	187
7.7.1. Анатомия . . . . .	187
<b>ЧАСТЬ II. ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ</b>	
<b>Глава 8. Гортань . . . . .</b>	<b>203</b>
8.1. Анатомия и методы рентгенодиагностики. . . . .	203
8.2. Рентгенография гортани в боковой проекции . . . . .	204
8.3. Линейная томография гортани. . . . .	204
<b>Глава 9. Органы грудной полости. Дыхательная система . . . . .</b>	<b>207</b>
9.1. Анатомия . . . . .	207
9.2. Методы визуализации легких . . . . .	207
9.3. Характеристика методов визуализации легких. . . . .	207
9.4. Тактика лучевого обследования при заболеваниях легких . . . . .	211
9.5. Анализ качества рентгенограмм легких и средостения . . . . .	212
9.6. Укладки для производства обзорных и прицельных рентгенограмм органов грудной полости . . . . .	216
9.6.1. Рентгенография органов грудной полости в прямой проекции . . . . .	216
9.6.2. Рентгенография органов грудной полости в боковой проекции . . . . .	218
9.6.3. Прицельная рентгенография верхушек легких . . . . .	219
9.7. Укладки для томографии трахеи, долевых бронхов, корней легких и легких. . . . .	220
9.7.1. Томография трахеи, главных, долевых бронхов и корней легких . . . . .	223
9.7.2. Укладки для прицельной томографии легких. . . . .	225
<b>Глава 10. Органы средостения. . . . .</b>	<b>229</b>
10.1. Анатомия . . . . .	229
10.2. Укладки для производства рентгенограмм сердца . . . . .	230
10.2.1. Рентгенография сердца в прямой передней проекции . . . . .	230
10.2.2. Рентгенография сердца в правой передней косой проекции . . . . .	234
10.2.3. Рентгенография сердца в левой передней косой проекции . . . . .	234
10.2.4. Рентгенография сердца в левой боковой проекции. . . . .	234
<b>Глава 11. Молочные железы. . . . .</b>	<b>235</b>
11.1. Анатомия . . . . .	235
11.2. Методики рентгенологического исследования молочной железы . . . . .	235
11.3. Стандартная маммография в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях . . . . .	236
11.4. Дополнительные бесконтрастные методики исследования молочных желез . . . . .	238
11.5. Малоинвазивные рентгеновские методы диагностики патологии молочных желез с искусственным контрастированием . . . . .	240
11.5.1. Пневмокистография . . . . .	240
11.5.2. Дуктография . . . . .	240
<b>Глава 12. Брюшная полость и забрюшинное пространство . . . . .</b>	<b>242</b>
12.1. Анатомия . . . . .	242
12.2. Рентгенологическое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства . . . . .	243
12.3. Укладки для производства обзорных рентгенограмм брюшной полости. . . . .	243
<b>Глава 13. Пищеварительная система. . . . .</b>	<b>248</b>
13.1. Методы рентгенодиагностики. . . . .	248
13.2. Глотка . . . . .	249
13.2.1. Анатомия. . . . .	249
13.2.2. Методики рентгенологического исследования глотки. . . . .	249
13.3. Пищевод . . . . .	253
13.3.1. Анатомия. . . . .	253
13.3.2. Методики рентгенологического исследования пищевода. . . . .	253

13.4. Желудок .....	255
13.4.1. Анатомия .....	255
13.4.2. Методики рентгенологического исследования желудка .....	258
13.5. Тонкая кишка .....	261
13.5.1. Анатомия .....	261
13.5.2. Методики рентгенологического исследования тонкой кишки .....	262
13.6. Толстая кишка .....	266
13.6.1. Анатомия .....	266
13.6.2. Методики рентгенологического исследования толстой кишки .....	268
13.7. Печень, желчные пути, поджелудочная железа .....	273
13.7.1. Анатомия .....	273
13.7.2. Методы лучевой диагностики печени, желчных путей, поджелудочной железы .....	274
<b>Глава 14. Мочевыделительная система .....</b>	<b>280</b>
14.1. Анатомия .....	280
14.2. Методы лучевой диагностики .....	280
14.3. Оснащение рентгеновского кабинета .....	282
14.4. Подготовка больного к рентгеновскому исследованию .....	282
14.5. Методики рентгенологического исследования мочевыводящей системы .....	283
<b>Глава 15. Половая система .....</b>	<b>292</b>
15.1. Мужские половые органы .....	292
15.1.1. Анатомия .....	292
15.1.2. Методики рентгенологического исследования .....	292
15.2. Женские половые органы .....	292
15.2.1. Анатомия .....	292
15.2.2. Методики рентгенологического исследования .....	293
<b>Глава 16. Особенности исследования детей .....</b>	<b>295</b>
16.1. Методики рентгенологического исследования легких .....	295
16.2. Методики рентгенологического исследования сердца .....	297
16.3. Методика рентгенологического исследования органов пищеварительного тракта .....	297
16.3.1. Подготовка ребенка к рентгенологическому исследованию желудочно-кишечного тракта .....	298
16.3.2. Контрастные методы исследования. Контрастные вещества .....	298
16.3.3. Исследование желудка .....	298
16.3.4. Исследование луковицы двенадцатиперстной кишки .....	299
16.3.5. Рентгенологическое исследование тонкой кишки .....	299
16.3.6. Исследование ободочной кишки .....	300
16.4. Методы исследования мочевой системы .....	300
16.5. Особенности рентгенологического исследования костно-суставной системы .....	302
16.5.1. Рентгенологические исследования черепа .....	302
16.5.2. Особенности рентгенологического исследования шейного отдела позвоночника .....	303
16.5.3. Рентгенографии костей и суставов .....	304
<b>Глава 17. Радиационная защита .....</b>	<b>305</b>
17.1. Требования к передвижным и индивидуальным средствам радиационной защиты .....	305
17.2. Требования к обеспечению радиационной безопасности персонала .....	309
17.3. Выписки из НРБ-99/2009 .....	312
Литература .....	316

# КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ

## 2.1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ

Все рентгеновские контрастные средства имеют одно назначение (желательный эффект): увеличивать разницу между различными тканями и органами в отношении их способности больше или меньше поглощать рентгеновские лучи. Механизмы контрастирующего действия контрастных средств (КС) для рентгенологии различны. Кроме того, важно представлять себе механизмы возможности возникновения побочных эффектов при использовании контрастных препаратов.

В традиционной рентгенологии и компьютерной томографии контрастные средства делят на позитивные и негативные.

Негативные контрастные средства (воздух, углекислый газ и другие газы) ослабляют рентгеновские лучи меньше, чем мягкие ткани тела.

Позитивные контрастные средства ослабляют рентгеновские лучи больше, чем ткани тела, так как содержат большее, чем в тканях организма, число атомов на единицу объема. Йод и барий обладают более высоким атомным числом, чем атомы химических соединений организма человека (водород, углерод, азот, кислород), и сильнее ослабляют рентгеновские лучи.

Позитивное контрастное средство может быть либо растворимым в воде, что в клинической практике реализуется в виде водных растворов органических соединений с йодом, либо не растворимым в воде, представленным в повседневной практике взвесью в воде нерастворимых кристаллов сульфата бария.

Рентгеноконтрастные средства (РКС) подразделяют на йодсодержащие и йоднесодержащие. Йодсодержащие РКС в свою очередь подразделяют на ионные и неионные. Они необходимы как для диагностики, особенно для болюсного контрастирования при проведении современной мультиспи-

ральной КТ, так и для проведения рентгенохирургии (в интервенционной радиологии).

Ионные мономерные трийодсодержащие РКС представляют собой стабильные высокоосмолярные диагностические средства, которые могут быть применены с достаточной степенью безопасности, если нет необходимости быстрого введения большого количества РКС в сосудистое русло (например, при проведении внутривенной урографии) и при контрастировании полостей тела, когда их высокая осмотическая активность не играет значительной роли в развитии побочных реакций. В настоящее время наиболее часто используемым классом РКС при проведении КТ-исследований и в интервенционной радиологии являются неионные низкоосмолярные контрастные средства как более безопасные, особенно при проведении рентгенологических исследований у детей, ослабленных и пожилых больных, при патологии печени и почек, сердечной недостаточности (СН), СД, а также у пациентов, склонных к аллергическим реакциям (АР).

Основным представителем ионных РКС является водный раствор, содержащий смесь натриевой и магниево-амидотризоата (Урографин®). К показаниям для использования препарата Урографин® относятся внутривенная и ретроградная урография, все виды ангиографии и исследование полостей тела, фистулография, артрография, гистеросальпингография, интраоперационная холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, сиалография и др.

В 60–70-е годы появились различные неионные трийодсодержащие РКС, незначительно отличающиеся от амидотризоата структурой заместителей в 3-м и 5-м положениях. В 1978 г. выпущен на рынок препарат Рейвист («Шеринг АГ») для визуализации почек и сосудистой системы. Рейвист (йогликат) отличается от амидотризоата некоторой лучшей растворимостью и переносимостью, но это

отличие несущественно. Другие препараты этого ряда — йодамид («Бракко», Италия; «Фармак», Украина) или телебрикс («Гербе», Франция) также не смогли конкурировать с урографинном по популярности, эффективности, безопасности и стоимости.

В начале 70-х годов прошлого столетия начинается эпоха неионных РКС. Первым препаратом стал метризамид (амипак), созданный на основе разработок шведского радиолога Альмена (1971) и не нашедший широкого применения в связи с нестабильностью. Дальнейшие исследования в области неионных РКС привели к созданию стабильного и достаточно хорошо переносимого препарата йогексол (омнипак, 1982 г., совместная разработка «Никомед» и «Шеринг АГ»). Всего через три года закономерным продолжением и развитием всех достоинств неионных РКС стало новое достижение ученых — препарат йопромид (ультравист, «Шеринг АГ»), отличающийся улучшенными физико-химическими свойствами по сравнению с йогексолом (лучшая растворимость в воде, более низкие осмотичность и вязкость при одновременном повышении максимальной концентрации йода с 350 до 370 мг/мл). В 80-е и более интенсивно в 90-е годы в мире стали появляться другие монономерные неионные РКС: йопамидол, йоверсол, йобитидол, йоксилан и др., димерные неионные препараты йотролан, йодиксанол и димерный ионный низкоосмотический препарат йоксаглат

(Шимановский Н. Л., 2009). Принципиальное отличие молекулы ионных КС от неионных заключается в следующем:

- устранена карбоксильная группа, в результате чего снижена нейротоксичность;
- к бензольному кольцу присоединено несколько гидроксильных групп, которые обеспечивают растворимость в воде без диссоциации на ионы, уменьшая осмотоксичность и одновременно прикрывая атомы йода, снижают хемотоксичность. Неионные КС более безопасны, но существенно дороже ионных.

Исходя из химической структуры современных органических йодсодержащих РКС, их можно разделить на четыре класса, представленных в табл. 1.

Общая переносимость водорастворимых йодсодержащих контрастных средств (КС) зависит от их физико-химических особенностей. К наиболее важным из них относятся растворимость, липофильность и гидрофильность йодсодержащей молекулы, вязкость и осмоляльность раствора, а также величина электрического заряда.

Для эффективного контрастирования существенна хорошая растворимость в воде (биологических жидкостях).

**Высокая растворимость в воде — определяющий фактор создания высококонцентрированных непрозрачных для рентгеновских лучей КС.**

Ионные уро- или ангиографические КС представляют собой йодсодержащие кислоты, соли

**Таблица 1.** Современные йодсодержащие РКС

Тип РКС	Международные непатентованные названия РКС	Торговые названия	Отношение количества атомов йода к числу частиц в растворах РКС	Осмолярность растворов РКС/ осмолярность крови
Ионные мономеры	Амидотризоат	Урографин (триомбрат, тразограф)	3 : 2	5
	Йодамид	Йодамид		
	Йокситаламат	Телебрикс		
Ионные димеры (низкоосмотичные ионные РКС)	Йоксаглат	Гексабрикс	3 : 1	2
Неионные мономеры (низкоосмотичные неионные РКС)	Йопромид, йогексол, йопамидол, йобитридол, йоверсол, йоксилан	Ультравист, омнипак, йопамиро, ксенетикс, оптирей, оксилан	3 : 1	2
Неионные димеры (изоосмотичные РКС)	Йотролан, йодиксанол	Изовист, визипак	6 : 1	1



которых используются в качестве КС. Они состоят из обеспечивающих контрастирование отрицательно заряженных анионов и положительно заряженных катионов, обычно натрия или магния. Соли КС легко растворяются в воде, что позволяет получить их требуемые высокие концентрации. Однако этим КС присущи и определенные недостатки, так как соли, находящиеся в растворе, диссоциируют. В результате каждая молекула КС в растворе распадается на две частицы. Помимо того, что многие побочные эффекты зависят от числа частиц в растворе (см. «Осмоляльность»), эти частицы обладают электрическим зарядом, который может влиять на электрофизиологические процессы в организме (см. «Электрическая нейтральность»). Растворимость неионных КС, подобных ультраvistу, обеспечивается гидрофильными боковыми цепями, отходящими от ароматического кольца.

## 2.2. ВЛИЯНИЕ ВЯЗКОСТИ НА ИНЪЕКЦИОННЫЕ СВОЙСТВА

Вязкость раствора — важное физическое свойство КС, поскольку она влияет на его инъекционные свойства. Чем больше вязкость раствора, тем труднее вводить его в вену.

Таким образом, КС, обладающие большой вязкостью (например, димерные неионные КС), требуют или применения игл и катетеров крупного калибра (что создает проблемы, например в ангиографии), или высокого инъекционного давления, что с большой вероятностью ведет к травме тканей.

Поэтому КС, обладающие, подобно ультраvistу, малой вязкостью, особенно предпочтительны для быстрой внутривенной инъекции и использования тонкостенных катетеров малого калибра.

Кроме того, от вязкости КС в большой мере зависит скорость распространения контрастного вещества, иными словами — качество контрастирования сосудов.

Установлено, что КС, обладающие малой вязкостью, позволяют достичь значительно большей скорости внутрисосудистого введения, чем более вязкий йогексол при ручном способе инъекции (табл. 2).

Вязкость раствора определяют не только вес, объем, форма и концентрация молекул КС, но и его температура. Так, подогревание КС до температуры тела может облегчить инъекцию и сделать ее менее дискомфортной для больного.

**Таблица 2.** Скорость инъекции различных контрастных средств

Скорость инъекции (мг йода/с)*	
Йопромид-300	2027**
Йопамидол-300	1974**
Йогексол-300	1753
Йогексол-350	477

**Примечания.** \* Инъекция вручную 10 мл КС через катетер 5F при 37 °С.

\*\*  $p < 0,005$  по сравнению с йогексолом-300.

### 2.2.1. Осмоляльность как критическая детерминанта толерантности рентгеноконтрастных средств

Осмоляльность — это число частиц на один килограмм раствора. Осмолярность — число частиц на один литр раствора. Поскольку на осмолярность влияет температура, осмоляльность представляет собой более точный параметр.

Осмоляльность крови равна приблизительно 300 мОсм (миллиосмомоль) на килограмм. КС большей частью гипертоничны, то есть обладают более высокой, чем плазма, осмоляльностью в концентрациях, обычно используемых для рентгенологических исследований. Относительно высокая осмоляльность КС — одна из главных причин их побочных действий, в частности боли при инъекции, артериальной гипотензии и повреждений эндотелия. В области таких повреждений иногда образуются тромбы. Эти побочные действия можно свести к минимуму путем разведения КС, что, однако, оказывает отрицательное влияние на качество контрастирования.

Говоря о местной толерантности, следует отметить, что осмоляльность выше 1000 мОсм ведет к резкой боли при инъекции, тогда как осмоляльность 600 мОсм вызывает лишь легкие неприятные ощущения. Если осмоляльность составляет 586 мОсм, как у наиболее часто применяемого препарата ультраvistа (ультравист-300), эти ощущения остаются ниже порога восприятия исследуемого.

Высокая липофильность способствует ухудшению толерантности.

В отношении КС известно, что чем выше гидрофильность, тем реже наблюдаются побочные действия, и, напротив, чем выше липофильность, тем выше частота побочных эффектов. Поскольку липиды являются составной частью клеточных мембран, липофильные вещества способны проникать в клеточные мембраны, входить в них, а также проходить их насквозь. Гидрофильные веще-



ства, напротив, не могут свободно диффундировать через липидные слои клеточной мембраны. Этим можно было бы объяснить, почему липофильные КС отличаются более выраженной токсичностью для нервных тканей, чем гидрофильные.

Ультравист сочетает высокую гидрофильность с особенно низкой тенденцией к взаимодействию с биологическими структурами с помощью водородных связей. Именно это является важным фактором, объясняющим превосходную нейроангиографическую, почечную, сердечно-сосудистую, местную и общую толерантность к ультрависту.

**Электрическая нейтральность позволяет избежать нежелательных клеточных взаимодействий.**

Как было отмечено выше, ионные КС диссоциируют в растворе, образуя обеспечивающие контрастирование йодсодержащие анионы, а также катионы, в частности натрий и магний. Катионы не повышают непосредственно качество рентгенологического изображения, но могут образовывать электростатические связи с другими молекулами, независимо от того, имеют они биологическое происхождение или представляют собой лекарственные вещества.

Именно поэтому отсутствие электрического заряда у неионных КС, подобных ультрависту, обеспечивает их значительные преимущества перед обычными ионными КС. Ультравист обнаруживает крайне малое связывание с электрически заряженными белками и составными частями клеточных мембран. Кроме того, он почти не нарушает электролитного баланса в организме и не связывается с кальцием, что сводит к минимуму его влияние на сердечный ритм. И, наконец, действие ультрависта на эритроциты, клетки эндотелия и общий обмен биологических жидкостей в организме также минимально.

Анализ физико-химических свойств димерных и мономерных РКС, а также литературные данные показывают, что практически невозможно создать рентгеноконтрастный препарат на основе триодированного ароматического кольца, который в совокупности имел бы какие-либо выраженные преимущества по сравнению с существующими мономерными неионными РКС (табл. 3).

Среди неионных РКС наиболее оптимальное сочетание содержания йода и вязкости имеет ультравист-300 — 63,8, что превышает аналогичное значение для омнипака-300 на 23 %.

Подтверждением преимуществ неионных мономеров по сравнению с неионными димерами в аспекте их безопасности могут быть недавно опубликованные данные Р. Persson и соавт. (2005), согласно которым в госпиталях, где начали

использовать неионный димер йодиксанол вместо неионных мономеров при интервенционных вмешательствах, частота развития почечной патологии увеличилась в 2 раза. Эти исследования включали 52 526 пациентов. Они подтвердили экспериментальные результаты, установившие высокую нефротоксичность йодиксанола (визипака) вследствие его большей способности вызывать ишемию почек, вакуолизацию клеток почечных канальцев и оказывать прямое нефротоксическое действие на клетки почки. Его вязкость в 2 раза больше, и он в 2 раза чаще, чем низкоосмолярные РКС с пониженной вязкостью, вызывает развитие нефропатии. Полученные результаты подтверждают некорректность ранее проведенных исследований Р. Aspelin и соавт. (2003) по сравнению йодиксанола и йогексола, в первую очередь связанную с тем, что в группу йодиксанола попали больные с исходно более тяжелыми заболеваниями почек, чем больные в группе йогексола. Причем в этих группах было всего 64 и 65 пациентов соответственно.

Согласно данным Американского кардиологического общества (2009), при проведении коронарной ангиографии у больных с риском развития нефропатии выбор КС может включать как изоосмолярные, так и низкоосмолярные контрастные средства (йопромид, йопаамидол, йоверсол), за исключением йоксаглата и йогексола. К пациентам с риском нефротоксичности РКС относят лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при внутриаортальном введении и с СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при внутривенном введении, а также больных с сопутствующей диабетической нефропатией, дегидратацией, врожденной СН (NYHA III–IV стадии) и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка, недавним инфарктом миокарда (ИМ) (<24 ч), внутриаортальной баллонной контрапульсацией, артериальной гипертензией (АрГ), низким уровнем Ht, в возрасте старше 70 лет, при наличии острой почечной недостаточности (ОПН) или подозрении на нее. У таких больных в течение нескольких суток необходимо прекратить прием нефротоксичных средств, маннитола и петлевых диуретиков за 24 ч до введения РКС и начать гидратацию пациента путем внутривенного введения 0,9 % раствора NaCl в дозе 1,0–1,5 мл/кг в час (начать минимум за 6 ч до введения РКС и продолжать минимум столько же времени после его введения). В жарком климате объем вводимой жидкости следует увеличить.

После быстрого внутривенного болюсного введения КС оно практически «неразбавлен-

Таблица 3. Физико-химические свойства некоторых современных йодсодержащих органических РКС

Международное непатентованное название	Торговое название	Химическая структура	Концентрация йода, мг/мл	Вязкость при 37 °С, мПаск • с	Осмоляльность при 37 °С, мОсмоль/кг Н <sub>2</sub> О	Содержание йода/вязкость
Амидотризоат	Урографин	Ионный мономер	370	8,9	2100	41,57
			292	4,0	1500	73
Йопромид	Ультравист	Неионный мономер	370	10,0	770	37
			300	4,7	590	63,8
Йогексол	Омнипак	Неионный мономер	350	10,6	844	33,0
			300	6,1	720	49,1
Йоксаглат	Гексабрикс	Ионный димер	320	7,5	600	42,6
Йодиксанол	Визипак	Неионный димер	320	11,4	290	28,0
Йотролан	Изовист	Неионный димер	300	8,1	320	37,0

ным» достигает сердца, где смешивается с кровью, и такой болюс — «кровь—КС» — проходит затем сквозь сосудистое русло легких и достигает левой половины сердца, а также аорты и ее ветвей. Происходит быстрая диффузия КС из крови через большинство капиллярных мембран, главным образом в межклеточное пространство, поскольку средство обладает очень слабой связью с протеинами плазмы и очень небольшим внутриклеточным распространением. В первые минуты после болюсной инъекции КС отражает распределение крови и кровеносных сосудов в теле. Это дает возможность обнаружить некротические опухоли и кисты, которые не васкуляризованы и поэтому содержат меньшее количество смеси крови с КС, чем окружающие их нормальные ткани. Во время того же периода можно обнаружить опухоли или воспалительные процессы, которые гиперваскуляризованы, так как они содержат большее количество смеси крови с КС, чем окружающие их нормальные, менее васкуляризованные ткани.

В норме гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению КС из крови в мозговую паренхиму. В областях, где этот барьер поврежден из-за опухоли или воспалительного процесса, КС может распространяться из крови в мозг. Области с поврежденным гематоэнцефалическим барьером, таким образом, могут быть обнаружены при КТ с контрастным усилением из-за увеличения в этих областях, по сравнению с окружающей нормальной мозговой паренхимой, концентрации контрастного вещества.

Внутривенное введение контрастных веществ — обязательное условие выполнения спиральной

компьютерной томографии (СКТ). При проведении СКТ для контрастного усиления (КУ) следует использовать неионные мономерные препараты. Это обусловлено снижением частоты даже малых побочных эффектов (непроизвольные движения пациентов при ощущении жара и боли, тошнота, рвота и т.д.), при этом снижается необходимость выполнения повторных исследований, повышается качество реконструкций. Кроме того, повышается пропускная способность КТ-кабинета и уменьшается риск развития нежелательных реакций. Для СКТ с контрастным усилением обязательным является использование автоматического инжектора. Выполняется пункционная катетеризация периферической вены, подсоединяется магистраль шприц-инжектора и проводится введение КС. Скорость и объем введения зависят от области исследования: детям вводят 1–2 мл/кг массы, при проведении СКТ — 120–150 мл со скоростью 4 мл/с, при исследовании органов грудной клетки и брюшной полости — 60–100 мл со скоростью 2–3,5 мл/с.

Перед инъекцией КС больному невозможно предсказать, какой эффект препарата или сочетание эффектов будет наиболее опасным для этого конкретного больного при данном исследовании:

- вазодилатация с возможной артериальной гипотонией и нарушением функции мозга, почек, снижением сократительной способности сердца, нарушениями сердечного ритма;
- появление ригидности эритроцитов с нарастанием легочной гипертензии и усугублением клиники легочного сердца;

- сосудистые эффекты, приводящие к развитию отека легких;
- влияние на мембраны клеток клубочков и канальцев, почечные сосуды с развитием анурии;
- повреждение гематоэнцефалического барьера с развитием судорожного приступа;
- повреждение эндотелия с развитием тромбоза, эмболии или высвобождение веществ, вызывающих анафилактическую реакцию;
- прямое воздействие на клетки и ткани с высвобождением гистамина, серотонина, активация системы комплемента с формированием анафилактической реакции;
- взаимодействие с антителами, с развитием истинной анафилаксии.

Одним из осложнений при применении КС является развитие аллергических реакций различной степени тяжести. Существует закономерность: чем меньше времени прошло от момента поступления аллергена в организм до наступления аллергической реакции, тем тяжелее данная реакция. Практически же трудно предугадать степень тяжести аллергической реакции. Поэтому любая аллергическая реакция требует серьезного отношения.

#### **Факторы риска при применении йодсодержащих КС:**

- предшествующие аллергические реакции на КС или другие лекарственные препараты;
- бронхиальная астма;
- заболевания сердца;
- наличие онкопатологии;
- гиповолемия;
- почечная недостаточность;
- аутоиммунные заболевания.

Симптомы могут быть отнесены к признакам аллергической реакции I типа. Большая часть реакций на КС не связана с реакцией антиген/антигено, и они часто случаются без предшествующего воздействия контрастного вещества.

Большинство реакций на КС относятся к анафилактическим из-за того, что они вызывают точно такие же клинические симптомы и требуют такого же симптоматического лечения, что и «настоящие» аллергические реакции, но они не спровоцированы реакцией антиген/антигено, а развиваются при активации иммунологических реакций через другие механизмы (активация системы комплемента).

Выделяют следующие степени реакции на КС:

- легкая (зуд, крапивница, гиперемия, тошнота, может быть артериальная гипертензия, умеренная тахикардия);

- умеренная (присоединяются тошнота, диспноэ, тахикардия, гипотензия, отек Квинке);
- тяжелая (клиника анафилактического шока).

**Анафилактический шок — это шок, возникающий как резко выраженное проявление анафилаксии или атопии.**

Клиника характеризуется острым, иногда молниеносным началом. Больной внезапно начинает испытывать дискомфорт, зуд, гиперемия, отек кожи; затем присоединяются чувство тяжести и стеснения (иногда боли) в груди и эпигастральной области, затрудненное дыхание, одышка. Вскоре покраснение кожи сменяется бледностью, снижается артериальное давление. Так, при анафилактическом шоке страдает и церебральный кровоток, возможны разнообразные неврологические проявления вплоть до потери сознания и развития судорожного синдрома. Иногда шок длится буквально секунды и заканчивается смертью.

**При развитии аллергической реакции необходимо:**

1. Прекратить введение КС.
  2. Вызвать врача.
  3. Обеспечить надежный в/в доступ: пункционная катетеризация периферической вены (ангиокат).
  4. Проконтролировать витальные функции: АД, ЧСС, уровень сознания.
  5. Уложить пациента, приподнять его ноги.
  6. Если аллергическая реакция легкой степени тяжести: в/в ввести антигистаминные препараты (тавегил, супрастин, димедрол) и таким образом купировать реакцию. Оставить пациента для наблюдения в течение 30 мин. Если нет улучшений: в/в ввести глюкокортикоиды (метилпреднизолон 30–120 мг), контроль АД, ЧСС, ЧДД каждые 3–5 мин. **ВЫЗВАТЬ ВРАЧА-РЕАНИМАТОЛОГА.**
  7. При нестабильной гемодинамике провести инфузионную терапию: в/в кристаллоидные растворы (раствор натрия хлорида 0,9 % — 400 мл), гидроксипропилкрахмал 6 % (рефортан) — 250 мл.
  8. Кислород 2–6 л/мин; при неадекватном самостоятельном дыхании (сатурация менее 90 %) перевод на ИВЛ.
  9. Медикаментозная терапия  
Вазопрессоры (дофамин 0,5 %, адреналин 0,1 %, норадреналин 0,2 %) 1 мл/20 мл раствора натрия хлорида 0,9 % в/в по 1 мл смеси до стабилизации гемодинамики.  
Эуфиллин 2,4 % — 10 мл (при бронхоспазме).  
Седуксен 0,5 % (при судорожном синдроме).
- Для пациентов с высоким риском развития реакции на КС необходимо:

1. Пересмотреть направление на обследование и обсудить возможность выполнения альтернативных обследований с лечащим врачом.
2. Выбрать в качестве КС мономерный неионный препарат (например, ультравист). Не использовать препарат, если у пациента ранее была реакция на него.
3. Если предшествующая реакция была:
  - легкой или умеренной степени — использовать премедикацию антигистаминными препаратами в/в непосредственно перед КУ;
  - тяжелой — проводить **ТОЛЬКО ПО ЖИЗНЕННЫМ ПОКАЗАНИЯМ** (с реанимационным сопровождением: надежный в/в доступ, мониторинг витальных функций, обязательная премедикация).

Перед введением РКС пациент, у которого ранее были анафилактические реакции или имеются бронхиальная астма (БА), аллергические заболевания, должен получить для их профилактики глюкокортикостероиды (ГК) и антигистаминные средства (АГС). Для профилактики общих реакций РКС лучше всего вводить (внутримышечно или внутривенно) метилпреднизолон (32 мг) за 6–12 и 2 ч до введения РКС или его комбинацию с блокаторами гистаминовых H1- и H2-рецепторов (в качестве которых используют дифенгидрамин, ранитидин и др.).

### 2.3. ВЫБОР РКС

При получении требуемой диагностической информации наивысшим приоритетом, естественно, является безопасность для пациента. Основываясь на многолетнем опыте в области раз-

работки безопасных КС, компания «Шеринг АГ» создала препарат ультравист, безопасность которого была многократно доказана.

Неионные КС, такие как ультравист, вызывают побочные реакции в 3–4 раза реже по сравнению с ионными (табл. 4). Купирование с помощью введения бронхорасширяющих средств или катехоламинов.

В отличие от ионных КС, ультравист не связывает ионы кальция, имеет низкую осмоляльность и не обладает электрическим зарядом. Это означает, что он значительно слабее влияет на диастолическое давление в левом желудочке, сократимость миокарда, его насосную функцию и ЭКГ. Как неионное КС, ультравист обладает значительными преимуществами, выражающимися в минимальных изменениях частоты сокращений сердца, артериального давления и параметров ЭКГ, что доказано при проведении ангиокардиографии даже у детей.

Осмоляльность ультрависта значительно ниже, чем у ионных КС, и меньше, чем у большинства мономерных неионных, благодаря чему электролитный баланс изменяется незначительно и уменьшается нагрузка на сердце.

Кроме того, ультравист позволяет использовать высокую концентрацию йода — 370 мг/мл, рекомендуемую для СКТ и коронарной ангиографии при низкой вязкости. В результате получается отличное качество контрастирования в сочетании с легкостью инъекции.

**Преимущества ультрависта при сравнении с другими мономерными и димерными контрастными средствами в отношении побочных реакций и диагностической эффективности (табл. 5, 6) [29].**

**Таблица 4.** Частота развития побочных эффектов (%) при проведении ангиокардиографии

Побочная реакция	Ионные контрастные средства (1350 пациентов)	Ультравист® (370 мг/мл) (1340 пациентов)
Тошнота	5,9	1,7
Крапивница	1,6	0,3
Стенокардия	1,8	0,9
Рвота	1,6	0,9
Одышка	1,0	0,3
Нарушение зрения	0,52	0,22
Головная боль	0,37	0,22
Всего побочных эффектов	14,4	4,5
Тяжелые побочные эффекты	0,67	0,45

**Таблица 5.** Сравнение частоты побочных реакций при коронарной ангиографии после введения неионных контрастных средств (Monninen H. et al., 1995)

Контрастное средство	Количество пациентов	Средний объем введенного контрастного средства, мл	Количество пациентов с побочными реакциями
Йопромид (ультравист®) (300 мг/мл)	123	323	2 (1,6 %)
Йодиксанол (320 мг/мл)	93	280	2 (2,2 %)
Йопамидол (300 мг/мл)	111	334	14 (12,4 %)

**Таблица 6.** Диагностическая эффективность при ангиокардиографии (Monninen H. et al., 1995)

Характер диагностической информации	Йопромид (ультравист®) (370 мг I/мл)	Йодиксанол (320 мг I/мл)
Оптимальная	57	55
Субоптимальная	3	4
Отсутствии информации	0	0

### Функция почек

При проведении диагностической и интервенционной ангиокардиографии требуемые дозы КС обычно составляют 100–300 мл. Хорошо переносимые дозы 0,9–1,5 г йода на 1 кг массы тела соответствуют 3–5 мл ультрависта-300 на 1 кг массы тела. Если клинические случаи требуют превышения общей дозы 300–350 мл у взрослых, то необходимо вводить дополнительное количество жидкости и электролитов. Использование выводимых почками РКС может привести к транзиторному нарушению функции почек или вызвать проявление уже существующей почечной патологии. Поэтому необходимо внимательно следить за функцией почек при использовании таких больших объемов КС.

В литературе приведены сведения об использовании еще более высоких доз КС: при выполнении некоторых сложных интервенционных вмешательств в некоторых случаях требовалось 500–1000 мл. При изучении влияния таких больших доз неионных КС в концентрации 370 мг/мл, одним из которых был ультравист, на функцию почек и центральной нервной системы у 110 пациентов Bushman и соавт. (1994) не обнаружили различий в уровне креатинина в сыворотке за 48 ч до и через 72 ч после проведения интервенционного вмешательства (Bushman и et al., 2004).

Rau и Matthey (1997) также не обнаружили заметного ухудшения функции почек после введения высоких доз йопромид (ультрависта-370).

### Сравнение йопромид с димерными контрастными средствами

Kribben (1997) опубликовал результаты сравнения йодиксанола и йопромид (ультрависта). Каждая группа включала 100 пациентов. Средняя доза КС была 450 мл (в группе йопромид она находилась в пределах от 130 до 1050 мл). Содержание креатинина в сыворотке определяли за два дня до и после введения КС. Исходно оно было нормальным, а через два дня после введения большого объема КС у некоторых пациентов концентрация креатинина в группе йодиксанола составила  $1,12 \pm 0,18$  мг/дл, а группе йопромид —  $1,11 \pm 0,22$  мг/дл. Клиренс креатинина увеличивался в среднем на 16 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у обеих групп, свидетельствуя об отсутствии заметного влияния изосмолярного и низкоосмолярного контрастных средств на нормальную функцию почек.

У пациентов со слабой или средней почечной недостаточностью различий между йодиксанолом и йопромидом при их введении в дозе 150 мл не обнаружено.

### 2.4. ВЛИЯНИЕ КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ НА ГЕМОСТАЗ

Все йодсодержащие внутрисосудистые КС ингибируют систему коагуляции, но они различаются между собой величиной эффекта. Антикоагуляционный эффект всех ионных и неионных КС слишком слаб, чтобы можно было предсказать с уверенностью, у какого препарата



тромбогенность будет наименьшей. При наличии показаний во время проведения интервенционных вмешательств, особенно на сосудах небольшого диаметра с использованием КС, следует использовать стандартные антикоагулянты (например, гепарин) и антиагреганты тромбоцитов. Используя эффективные антикоагулянты и правильно обращаясь с ангиографическим оборудованием, можно снизить риск возникновения тромботических осложнений.

По сравнению с йопамидолом (йопамиром) и йогексолом (омнипаком) йопромид (ультравист) обладает меньшей осмоляльностью и вязкостью, что и определяет его преимущества, доказанные в доклинических и клинических исследованиях. Во всех испытаниях эффективность и безопасность ультрависта были сходны с данными, полученными для препаратов сравнения (йогексол, йопамидол), за исключением двух областей: ультравист имел значительные преимущества над препаратами сравнения при проведении церебральной артериографии в отношении частоты побочных эффектов и при проведении периферической артериографии в отношении частоты и интенсивности чувства жара.

Согласно результатам клинических исследований, ультравист не оказывает клинически значимого влияния на следующие показатели безопасности:

- жизненно важные параметры (частота сокращений сердца, артериальное давление);
- ритм сердечных сокращений (оценивали с помощью ЭКГ);
- активность головного мозга (оценивали с помощью ЭЭГ);
- лабораторные параметры:
  - клетки крови: гемоглобин, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов;
  - биохимию сыворотки крови: уровень натрия, калия, кальция, креатинина, азота мочевины, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза,  $\gamma$ -глутатионтрансфераза, ЛДГ;
  - биохимию мочи: рН, уровень мочевины, натрия, калия, кальция, креатинина.

Начиная с момента внедрения ультрависта в Европе в 1985 г., результаты его исследований были опубликованы в более чем 500 работах и ни в одном случае не было обнаружено какой-либо необычной побочной реакции из тех, которые известны для всего класса неионных КС.

Между 1985 и 2003 гг. примерно у 90 млн человек были проведены диагностические процедуры с помощью ультрависта. За этот период

фирме было сообщено о 7138 случаях развития побочных реакций при введении ультрависта, что соответствует 0,008 % общего количества пациентов.

Последнее постмаркетинговое исследование ультрависта, в котором приняли участие 70 000 пациентов в Европе, Азии и США, подтвердило превосходный профиль безопасности препарата. Частота побочных реакций была 1,5 %, и 85,6 % этих реакций имели выраженность от слабой до умеренной. Смертельных случаев не было (Schering, 2005) [151].

В последние десятилетия наблюдается значительное расширение сферы использования СКТ в педиатрической рентгенологии. Не очень широкое использование СКТ в педиатрии обусловлено рядом ограничений. Во-первых, у детей нет висцеральной жировой ткани, что затрудняет визуализацию анатомического строения и патологических изменений органов с помощью КТ. Во-вторых, у очень маленьких детей качество визуализации снижается вследствие их двигательной активности, даже при использовании спиральной КТ. Внедрение многосрезовой КТ (МСКТ) привело к увеличению скорости сканирования; проблему также помогает решить применение седативных препаратов или общей анестезии.

Важным вопросом при проведении КТ в педиатрии является доза радиации, получаемая ребенком. Известно, что у детей по сравнению со взрослыми повышен риск развития радиационно-зависимых гиперплазий. Обычно протоколы КТ не учитывают возраста и размера пациента. Однако, согласно недавно проведенным исследованиям, снижение дозы радиации или величины тока в рентгеновской трубке заметно не влияет на качество визуализации. Использование технологии низкодозированной КТ в педиатрической рентгенологии способствует уменьшению дозы радиации и, тем самым, снижению риска развития злокачественных образований. Следовательно, спиральная КТ стала мощным и очень ценным диагностическим методом визуализации, польза которого значительно превышает очень небольшой индивидуальный риск.

При использовании контрастных средств у новорожденных и детей ультравист следует признать препаратом выбора, так как он помогает соблюсти все меры предосторожности. Экстравазация во время внутривенного введения относится к основным проблемам в педиатрической радиологии. В этом отношении предпочтение отдается неионным препаратам благодаря их лучшей местной переносимости. При снижении ощущений дис-

комфорта уменьшаются и произвольные движения юных пациентов, что ведет к улучшению качества.

## 2.5. КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛИМФОГРАФИИ

В последние годы для визуализации лимфатической системы в основном используют ультразвук, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную компьютерную томографию (МРТ). Однако эти методы не всегда дают исчерпывающую информацию о морфологии лимфатических сосудов и лимфатических узлов, и поэтому в ряде случаев существует необходимость использовать метод лимфографии с помощью РКС. Для целей прямой лимфографии существуют масляные РКС, например липидол, состоящие из йодированных эфиров жирных кислот, полученных из масла маковых зерен. КС вводится непосредственно во вскрытые лимфатические сосуды, обычно одновременно на обеих нижних конечностях. Не растворимое в воде масло концентрируется только в лимфатических узлах, получающих лимфу из сосудов, в которые была произведена инъекция. В течение нескольких месяцев или даже лет после его введения повторные рентгеновские обследования могут давать информацию о состоянии узлов без дополнительного введения КС. Однако липидол часто вызывает нежелательные побочные реакции (разрыв лимфатического сосуда при незначительном увеличении количества вводимого препарата, его обтурация, микроэмболия легких, мозга и др.). В связи с этим его использование ограничено. Поэтому в последние годы исследователи сосредоточили свои усилия на совершенствовании метода не прямой лимфографии, для чего используют неионные РКС.

В результате исследований выяснилось, что контрастные водорастворимые препараты при интрастестикалярном введении могут контрастировать лимфатическую систему, позволяют проводить наблюдение функциональной активности и регистрировать морфологические изменения различных отделов лимфатической системы.

Рентгеноскопический контроль позволяет оценить скорость заполнения лимфатических сосудов по ходу лимфотока. Как правило, можно получить четкое контрастирование лимфатических сосудов до уровня II–IV поясничных позвонков. Вполне возможно, что дополнительное введение контрастного препарата позволит контрастировать лимфатическую систему до грудного прото-

ка. Весь объем (4–6 мл) контрастного препарата вводится в течение 10–15 с. При этом у пациента появляется ощущение дискомфорта в месте введения. В первые 30 с контрастируются отводящие сосуды яичка; через 2 мин выполняются внутритазовые лимфатические сосуды; в течение 5 мин контрастируются паравертебральные лимфатические сосуды до уровня III–IV поясничных позвонков.

На основании полученного опыта обследования больных с водорастворимыми контрастными препаратами по предлагаемой методике можно выделить следующий ряд показаний к не прямой лимфографии с помощью ультрависта:

- опухоли мочевой системы и забрюшинного пространства;
- асциты различной этиологии;
- портальная гипертензия.

Вполне возможна разработка программ по обследованию гематологических больных с целью выявления гиперплазии пораженных лимфоузлов брюшной полости.

Таким образом, методика не прямой лимфографии с помощью неионного КС ультравист позволяет расширить показания к использованию этого препарата для целей визуализации лимфатической системы и проводить диагностику опухолей мочевыделительной системы и органов малого таза, выявлять причины асцитов различной этиологии и портальной гипертензии, а также определять степень нарушения лимфоузлов при онкогематологических заболеваниях.

## 2.6. АТОМЫ С БОЛЕЕ ВЫСОКИМИ АТОМНЫМИ МАССАМИ, ЧЕМ У ЙОДА, В КАЧЕСТВЕ КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ

Атомы с более высокими атомными массами, чем у атомов йода, задерживают большее количество рентгеновских лучей. Примерами служат гадолиний, вольфрам и свинец. Предпринимались попытки ковалентно связать эти атомы с органическими молекулами. Однако до сих пор безуспешными остаются попытки синтеза таких молекул, которые имели бы токсичность столь же низкую, как у атома йода в современных КС. Именно поэтому подобные контрастные препараты до сих пор не введены в клиническую практику. Исключением являются препараты гадолиния (Gd), которые первоначально зарекомендовали себя как высокоэффективные и безопасные КС для МРТ, но оказались также полезными и в качестве диагностических средств, способных поглощать рентгеновские лучи, что осо-



бенно важно для пациентов, нуждающихся в РКС, но имеющих противопоказания для использования йодированных препаратов. Гадолиний имеет атомный номер 64 и энергию к-уровня 52 кэВ, а йод — 53 и 33 кэВ соответственно. При использовании гадолиния его способность поглощать рентгеновские лучи увеличивается при повышении напряжения на рентгеновской трубке. Иными словами, чем выше энергия фотонов, тем сильнее способность гадолиния поглощать рентгеновские лучи. При напряжении 73 кВ в экспериментах *in vitro* гадолиний позволяет получать более высокую контрастность, чем йод, а при снижении указанной величины напряжения в рентгеновской трубке визуализация с помощью йода становится лучше. Для КТ-сканирования максимальная энергия фотонов рентгеновских лучей составляет 120–140 кэВ, а для большинства фотонов она равна 60–70 кэВ, что выше энергии к-уровня Gd. Поэтому ослабление рентгеновских лучей гадолинием приблизительно в 2 раза сильнее, чем йодом. Используемые в клинике магнитно-резонансные контрастные средства (МРКС) имеют 0,5 молярную (магневист, омнискан, дотарем) и максимально одномолярную концентрацию гадолиния (гадовист 1,0), а часто используемые РКС имеют весовую концентрацию йода — 300 мг/мл, что соответствует молярной концентрации йода 2,36 М. Следовательно, теоретически одномолярный раствор гадовиста 1,0 в неразведенном виде лишь немного должен уступать по своей рентгенопоглощающей способности неразведенному раствору ультрависта-300 при высоком напряжении на рентгеновской трубке, что имеет место на компьютерных томографах. При обычных рентгенографических исследованиях максимальная энергия фотонов рентгеновских лучей составляет 70–90 кэВ, и энергия большинства фотонов находится ниже энергии к-уровня Gd (50 кэВ). Вследствие этого ослабление рентгеновского излучения приблизительно одинаково для атомов йода и Gd. Следовательно, контрастирующая способность Gd при КТ выше, чем при других методах рентгеновской диагностики, например, цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА). Именно поэтому при использовании препарата Gd в качестве РКС желателен максимально увеличивать значения ускоряющего напряжения рентгеновской трубки (при проведении ЦСА, в частности, желателен, чтобы оно было выше 70 кВ).

Гадовист 1,0 позволяет получать изображение значительно лучшего качества, чем 0,5-молярные гадолинийсодержащие средства. При этом следует отметить, что гадовист 1,0 отличается от других МРКС низкой осмоличностью, низкой вязкостью и наилучшей водорастворимостью, что под-

тверждается отсутствием изменения показателей клубочковой фильтрации (концентрация и клиренс креатинина) и функции канальцев (выделение с мочой N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы, α1-микроглобулина) у больных с тяжелой патологией почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) после проведения у них МР-исследования с помощью гадовиста 1,0 в дозе 0,1 или 0,3 ммоль/кг. У этих больных не потребовалось проведения прегидратации, введения диуретиков или проведения гемодиализа, что указывает на высокую безопасность гадовиста 1,0 даже у больных с почечной патологией и другими заболеваниями, в том числе сахарным диабетом. В другом исследовании безопасность гадовиста 1,0 была подтверждена у больных в конечной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе. У этих больных гадовист 1,0 в дозе 0,1 или 0,3 ммоль/кг не вызывал изменений гематологических или клинических показателей и эффективно выводился из организма с помощью гемодиализа.

При КТ с препаратами Gd контрастность изображения сосудов всегда выше, чем усиление изображения паренхиматозных органов. Было обнаружено, что введение МРКС в дозе 0,4 ммоль/кг 37 больным с противопоказаниями для йодированных РКС (у 27 — аллергические реакции, у 10 — нарушение почечной функции) позволяет значительно сильнее контрастировать легочные артерии, чем при введении в дозе 0,3 ммоль/кг (215 ед. Н по сравнению с 141 ед. Н). При этом большая доза также позволила получить значительно более высокий уровень диагностически значимых ангиограмм (94 %), чем меньшая доза (68 %). Для получения визуализации высокого качества при использовании МРКС необходимо использовать 16-рядные многосрезовые компьютерные томографы. Вводимые дозы МРКС не изменяли функцию почек, за исключением транзиторного уменьшения клиренса креатинина у одного пациента с диабетической нефропатией (через 3 дня этот параметр вернулся к исходному значению). Кроме того, у больных с непереносимостью йодированных РКС в анамнезе аллергических реакций при введении МРКС не обнаружено. Несмотря на то, что скорость внутривенного введения МРКС достигала 6 мл/с, никаких сосудистых осложнений также не зафиксировано. Это подтверждает ранее полученные данные о хорошей почечной переносимости гадолинийсодержащих МРКС. Таким образом, гадолинийсодержащие МРКС в дозах 0,3 и 0,4 ммоль/кг позволяют получать высококачественные КТ-ангиограммы сосудистой системы

легких в сочетании с 16-рядной КТ-технологией и не вызывают клинически значимых побочных реакций даже у больных с почечной недостаточностью. Имеющиеся результаты клинических исследований позволяют рекомендовать использование гадолинийсодержащих МРКС и в первую очередь гадовиста 1,0 в качестве альтернативы РКС. К преимуществам гадовиста 1,0 среди гадолинийсодержащих МРКС относится не только двукратная концентрация гадолиния, позволяющая получать наибольшее контрастирование зоны интереса, но и наилучшее сочетание физико-химических и фармакологических свойств (вязкости, осмоляльности, общей и местной токсичности), обеспечивающих его превосходную переносимость больными. Поэтому можно утверждать, что гадовист 1,0 расширяет возможности клиницистов для проведения селективной ангиографии, интервенционных вмешательств и КТ-диагностики у больных с непереносимостью к йодированным РКС и остро нуждающихся либо в диагностике, либо в эндоваскулярных хирургических вмешательствах.

## 2.7. БАРИЕВЫЕ КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты сульфата бария содержат взвесь практически нерастворимых частиц сульфата бария размером 0,1–0,3 мм. Отдельные частицы в этой взвеси являются неоднородными агрегатами кристаллов сульфата бария. В качестве добавок взвесь может содержать пектин, сорбитол, агар-агар, карбоксиметилцеллюлозу, которые частично связываются с поверхностью частиц и определяют их электрический заряд, а также рН взвеси, ее устойчивость и вязкость. Все эти факторы определяют способность взвеси образовывать осадок, пениться и прилипать к слизистой в ходе исследований с двойным контрастированием. Частицы сульфата бария остаются на кишечных стенках, не абсорбируются из кишечника и, следовательно, нетоксичны. Ионы бария токсичны, но чрезвычайно малое их количество, находящееся в растворенном виде во взвеси бария, которое может быть абсорбировано кишечником, рассматривается как не имеющее практического значения.

Сульфат бария применяется в двух формах. Первая — порошок, смешиваемый с водой перед использованием. Вторая — готовая к использованию взвесь для специальных диагностических целей (исследование пищевода, желудка, кишечника).

Для исследований с двойным контрастированием (когда сульфат бария покрывает слизистую тонким слоем и кишечный просвет раздувается воздухом) используется взвесь с высокой плотностью (2,0–2,5 г сульфата бария/мл взвеси).

## 2.8. КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

На заре использования МРТ считалось, что естественная контрастность между различными мягкими тканями исключает необходимость применения контрастных веществ. Вскоре было обнаружено (так же, как и при компьютерной томографии), что разница в сигналах между различными тканями, то есть контрастное разрешение на МР-изображениях, может быть улучшена различными КС. Сейчас МРКС представляют собой неотъемлемую часть клинической лучевой диагностики, так как позволяют значительно увеличить объем диагностической информации.

Для придания контрастирующего эффекта в состав почти всех современных МРКС входит редкоземельный элемент гадолиний. Атомы гадолиния обладают особыми магнитными свойствами, которые позволяют изменять магнитные свойства окружающих атомов и молекул. Благодаря парамагнитным свойствам, обусловленным атомами гадолиния, МРКС повышают контрастность изображения внутренних органов при проведении МРТ, увеличивая специфичность и чувствительность этого метода. Контрастируют участки мозга с нарушенным гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), другие немозговые внутричерепные или интракраниальные образования, а также органы и ткани всего тела, что повышает диагностическую ценность исследования по сравнению с нативным сканированием (например, при рассеянном склерозе). Для исследований с повышенной контрастностью наиболее пригодны при сканировании T1-взвешенные импульсные последовательности. Для перфузионных исследований рекомендуют применять T2\*-взвешенные импульсные последовательности.

Токсичность неорганического Gd в первом препарате для МРТ магневисте (производства фирмы «Шеринг АГ») снижена в 10 раз благодаря тому, что его атомы окружены хелатным комплексом диэтилтриамидпентауксусной кислоты (ДТПА). Этот комплекс очень прочный, и в неизменном виде он быстро выделяется из организма.

Фармакокинетика его сходна с йодсодержащими КС для экстрацеллюлярного пространства. Препарат вводят внутривенно в дозе 0,1–0,3 мл/кг. Токсичность очень низкая, частота аллергических реакций меньше, чем при применении не только ионных, но и неионных йодсодержащих РКС.

Начиная с 1988 г. магневист остается наиболее часто используемым препаратом при проведении МРТ. Он был первым МРКС, разрешенным для применения у детей, включая новорожденных; для введения в тройной болюсной дозе и для проведения магнитно-резонансной МР-ангиографии (МРА). Как следует из табл. 7, среди 0,5-молярных МРКС магневист имеет преимущество в том, что обладает наименьшей способностью связываться с белками и, следовательно, наилучшей переносимостью и наибольшей релаксирующей способностью. Наихудшей термодинамической стабильностью обладает омнискан, что определяет его способность вызывать псевдогипокальциемию.

В основе улучшения контрастирования патологического очага магневистом лежат патофизиологические механизмы, связанные с нарушением сосудистой проницаемости, либо с изменением кровотока, либо с индукцией ангиогенеза. Именно поэтому магневист позволяет получать отличную визуализацию метастазов опухолей в головном мозге (метастазы не имеют гематоэнцефалического барьера, в норме не проницаемого для внеклеточных МРКС), злокачественных опухолей в разных частях тела (такие образования имеют как большее

число сосудов, так и сосуды с повышенной проницаемостью, что приводит к более быстрому накоплению и более быстрому вымыванию МРКС), рубцовых тканей (в них увеличено внеклеточное пространство и больше накапливается МРКС) и т.д. Как правило, объем диагностической информации, получаемый с помощью МРКС, можно значительно увеличить, изучая процесс контрастирования в динамике. Современные сверхбыстрые импульсные последовательности позволяют в непрерывном режиме следить за изменением интенсивности сигнала в зоне интереса и делать однозначные выводы не только о природе патологии, но и васкуляризации некоторых опухолей, а также прогнозе развития заболевания.

Высокая эффективность применения магневиста при метастатическом поражении головного мозга, главным образом, связана с возможностью выявлять мельчайшие (до 5 мм) очаги, в том числе расположенные субтенториально, визуализация которых без контрастного усиления или с помощью компьютерной томографии практически невозможна. При этом в большей части случаев удается изучить структуру и состояние контуров опухолевых узлов, а также ограничить их от зоны отека. Для внеозговых опухолей, среди которых чаще всего встречаются менингиомы и невриномы, характерна высокая интенсивность контрастного усиления.

По мере развития МР-техники и внедрения в практику ультраскоростных программ сканирования в нейрорадиологии и при исследовании вну-

**Таблица 7.** Сравнение физико-химических и биохимических свойств современных внеклеточных МРКС

Свойства \ Названия препаратов	Магневист (гадопентетат димеглюмина) 0,5 моль/л	Дотарем (гадотерат меглюмина) 0,5 моль/л	Омнискан (гадодиамид) 0,5 моль/л	Гадовист (гадобутрол) 0,5 моль/л	Гадовист (гадобутрол) 1,0 моль/л
Термодинамическая стабильность (log K)	22,5	25,4	16,9	21,8	21,8
T1-релаксирующая активность в плазме, 0,47 Т, л/мм · с	4,8	3,8	4,4	5,6	5,6
Вязкость (мПа · с при 37 °С)	2,9	2,0	1,4	1,4	4,96
Осмоляльность (осмомоль/кг Н <sub>2</sub> О при 37 °С)	1,96	1,35	0,65	0,557	1,60
Связывание с белками, %	1		2,1	2,7	2,7
Высвобождение гистамина I <sub>50</sub> (ммоль/л)*	140	110	110	> 250	> 250

**Примечание.** \* Величина I<sub>50</sub> соответствует значению концентрации МРКС, при которой высвобождается 50 % всего внутриклеточного гистамина; то есть чем больше эта величина, тем меньшей гистаминвысвобождающей активностью обладает препарат.

тренних органов широкое распространение получила динамическая контрастная МРТ с использованием болюсного введения магневиста. При этом установлено, что с помощью данной методики могут быть получены ценные данные для дифференциации различных опухолей, а также определения степени их злокачественности.

Чрезвычайно ценные данные могут быть получены при введении магневиста больным с рецидивами или продолженным ростом опухоли, когда на фоне послеоперационных изменений рубцово-спаечного характера не представляется возможным решить вопрос о наличии или отсутствии опухолевого поражения.

В настоящее время магневист успешно применяется не только при опухолевых поражениях, но также при некоторых других заболеваниях центральной нервной системы: аденомах гипофиза, рассеянном склерозе, артериовенозных мальформациях, васкулитах и др. Установлено, что при макроаденомах контрастное усиление позволяет составить более точное представление о взаимоотношениях аденомы с параселлярными структурами и внутренними сонными артериями, выявить инвазию кавернозного синуса. Повышение интенсивности сигнала в микроаденомах после введения магневиста происходит медленнее, чем в неизменных отделах гипофиза. Поэтому в первые 30–90 с (при динамическом контрастировании) микроаденомы отображаются в виде гипointенсивного очага значительно отчетливее, чем до контрастного усиления. Применение контрастного усиления при рассеянном склерозе в настоящее время входит во все протоколы обследования данной категории больных. Введение магневиста по эффекту усиления бляшек позволяет уверенно говорить об активности патологического процесса, что имеет большое значение для коррекции проводимой терапии и оценки ее эффективности. Ценная информация может быть получена при введении магневиста больным с дегенеративным поражением позвоночника. Так, внезапно развившаяся дорсальная грыжа диска часто сопровождается эпидуритом, который обнаруживается по усилению интенсивности сигнала от прилежащих к ней тканей. После хирургических вмешательств нередко возникают проблемы при дифференциальной диагностике рецидива грыжи и изменений рубцово-спаечного характера. В этих условиях эффект усиления свидетельствует в пользу рубцового процесса, а «краевое» усиление — в пользу сочетания грыжи с рубцовыми изменениями.

Весьма перспективным оказалось применение магневиста в диагностике инвазивного рака

молочной железы. Показано, что динамическая МРТ с контрастированием магневистом является высокочувствительным методом диагностики рака, фиброаденом и кистозно-фиброзных мастопатий. Недавно опубликованы результаты фундаментального исследования, направленного на сопоставление данных контрастной T1-взвешенной трехмерной МР-визуализации (внутривенное болюсное введение магневиста в дозе 0,2 ммоль/кг в течение 30 с с последующим введением 20 мл физиологического раствора) и данных оценки классических факторов диагноза и прогноза рака молочной железы (размер и морфология опухоли, гистология, состояние лимфатических сосудов, экспрессия эстрогенных рецепторов, онкобелка c-erbB-2, супрессора опухоли белка p-53 и маркера пролиферации Ki-67) у 93 женщин. Оказалось, что имеет место сильная корреляция между контрастным усилением по периферии (вид кольца), скоростью достижения максимального контрастирования, скоростью его исчезновения и морфологическим (гистопатологические изменения), иммуногистохимическим (показатель Ki) и биохимическим (отрицательный статус эстрогенных рецепторов) параметрами. Проведенный корреляционный анализ позволил заключить, что динамическая МРТ с магневистом позволяет не только дифференцировать доброкачественные опухоли молочной железы от злокачественных, но также сделать вывод о степени злокачественности новообразования и прогнозировать его развитие. Иными словами, МРТ с контрастированием из дополнительного метода в маммологии превращается в один из самых информативных.

Другой перспективной областью применения МРТ как неинвазивного диагностического метода с магневистом является МРА — визуализация кровеносных сосудов. С его помощью без применения катетеров можно визуализировать сосуды практически всех анатомических областей и диагностировать такие заболевания сосудов, как сужения (стенозы), патологические расширения (аневризмы) или мальформации (шунты). Для проведения контрастной МРА магневист (0,1–0,2 мл/кг) вводят внутривенно со скоростью 1–2 мл/с. При этом у больных с заболеваниями аорты контрастная МРА позволяет оценить максимальный диаметр аневризмы, степень пристеночного тромбирования, проксимальное распространение аневризмы и ее соотношение с почечными артериями, распространенность зоны поражения на подвздошные артерии, а также состояние устьев почечных артерий. Кроме того, контрастная МРА дает возможность определить протяженность окклюзии сосуда, изу-



чить сосудистую анатомию выше и ниже окклюзии, оценить коллатеральное кровообращение, неровности стенки сосуда. МРА с магневистом при проведении венопортографии позволяет одновременно визуализировать воротную вену, брюшную аорту и ее ветви. Отсутствие артефактов, лучевой нагрузки и неинвазивность делают МРА с магневистом методом выбора для диагностики поражений основного ствола и главных ветвей воротной вены, а также портальной гипертензии. Этот метод сегодня успешно конкурирует с классической рентгеновской ангиографией.

Магневист оказался весьма полезным в обнаружении инфарктов миокарда. В сравнении с традиционными методами, такими как рентгенография, КТ-сканирование или ультразвук, МРТ дает возможность более точно выявить различия между теми или иными структурами миокарда.

На первых этапах развития МРТ сердца магневист вводили в основном для получения информации о характере повреждений. Постепенно спектр показаний к использованию МРКС в кардиологии значительно расширился. Введение магневиста сейчас необходимо для диагностики ишемической болезни сердца, миокардита, визуализации коронарных артерий и особенно шунтов с помощью МР-ангиографии. Последний метод все чаще используют при диагностике врожденной патологии.

Внедрение МРТ с контрастным усилением значительно увеличило качество диагностики острой и хронической ишемии миокарда. Преимущество такого метода заключается в том, что он позволяет судить о гемодинамических последствиях стенозов. Кроме того, такое исследование может также включать регистрацию изображения в более поздние периоды после введения МРКС, позволяя выявлять «молчание» инфаркты или определять размеры инфаркта.

МРТ с контрастным усилением можно использовать при инфаркте миокарда для определения точного размера инфаркта. Через 15 мин после введения МРКС контрастирование позволяет выявлять участки некроза и рубцовых изменений. Согласно экспериментальным исследованиям МРКС накапливаются именно в рубцовой ткани, образующейся после инфаркта. Причиной этого является изменение кинетики биотранспорта МРКС и увеличение внеклеточных пространств. Кроме выявления локализации и размеров патологии, МРТ также позволяет дифференцировать субэндокардиальный инфаркт от его трансмуральной формы. МР-ангиография с контрастным усилением дает возможность определить проходимость шунтированных сосудов сердца с точностью 95 %.

Даже если не удастся надежно определить стенозирование шунта, данный метод позволяет оценить функциональную способность шунта при его комбинации с исследованием перфузии миокарда.

Имеющийся опыт применения магневиста свидетельствует о его высокой диагностической ценности, способности выявлять даже небольшие клинически неопределяемые патологические изменения в тканях (опухоли, участки ишемии, воспаления, изменения в сосудистой системе) на ранних стадиях заболеваний, в том числе в случаях, имеющих жизненно важное значение, оптимизировать комплекс лечебных мероприятий и контролировать процесс лечения.

С развитием МР-технологий и увеличением потребности клиницистов в получении более точных диагностических данных при обеспечении наилучшей безопасности, которая присуща макроциклическим соединениям, преимуществами обладает единственное в мире одномолярное МРКС — Гадовист® (гадобутрол), которое в настоящее время одобрено для клинического применения как у взрослых, так и у детей, включая доношенных новорожденных.

Гадовист 1,0 содержит в качестве активной субстанции гадобутрол в концентрации 1,0 моль/л, что соответствует двукратному повышению количества гадолия в единице объема по сравнению с другими современными гадолинийсодержащими контрастными средствами в концентрации 0,5 моль/л.

Парамагнитные (иными словами — контрастирующие) свойства гадобутрола выше других существующих внеклеточных МРКС на 14–27 %.

Уникальность молекулы гадобутрола состоит еще и в том, что, несмотря на двойную концентрацию, гадовист 1,0 имеет значения осмоляльности и вязкости, которые находятся в пределах, соответствующих хорошей переносимости для внутривенных контрастных средств. Из всех МРКС только гадовист 1,0 имеет официально зарегистрированное показание МР-ангиографии. Поэтому гадовист 1,0, как единственный одномолярный препарат, представляет собой препарат выбора для выявления мелких опухолей, метастазов и очагов рассеянного склероза, а также проведения ангиографии и перфузионных исследований.

Основные преимущества гадовиста 1,0:

- единственный Gd-хелатор с концентрацией 1,0 ммоль/мл (остальные = 0,5 ммоль/мл или ниже);
- несмотря на высокую концентрацию, имеет относительно низкую осмоляльность (1,6 осмоль/кг при 37 °С) и вязкость (4,96 мПа/с при 37 °С);

- даже при нарушении ГЭБ не провоцирует неврологические осложнения;
- не изменяет уровень креатинина в крови и легко может быть выведен из организма с помощью диализа;
- не изменяет значения гемодинамических параметров/ЭКГ;
- легко вводится в вену со скоростью до 5 мл/с в дозах до 0,5 ммоль/кг;
- при любой напряженности магнитного поля лучше контрастирует очаги новообразований, воспалений, патологических изменений в сердечно-сосудистой или мочевыделительной системах благодаря повышенной релаксирующей активности и лучшей диффундирующей способности.

Полученный клинический опыт применения первого в мире одномолярного магнитно-резонансного контрастного препарата гадовист 1,0 свидетельствует о том, что у врачей появились новые возможности в диагностике заболеваний ЦНС, периферических сосудов и опухолевых новообразований. Благодаря преимуществу, заключающемуся в меньшем объеме вводимой дозы, двукратная концентрация гадолиния значительно повышает точность МР-диагностики при получении изображения кровоснабжения тканей при первом пассаже и выявлении мелких повреждений, трудно контрастируемых обычными средствами, то есть в тех случаях, когда выявление или исключение дополнительных очагов поражения может повлиять на проводимое лечение или врачебную тактику.

Таким образом, гадовист 1,0 делает лучевую диагностику по своей специфичности и чувствительности практически стопроцентной. Использование МРКС помогает врачам ответить на важные дифференциально-диагностические вопросы при выявлении и мониторинге заболеваний. В подавляющем числе случаев МРТ с контрастным усилением не имеет альтернативы и ее нельзя сколь-либо полноценно заменить другими методами медицинской визуализации. Насчитывается около 40 миллионов введений МРКС в год по всему миру. В период с 1988 г. (начало использования первого МРКС Магневист®) по август 2016 г. использование МРКС при МРТ для повышения эффективности подтверждения клинического диагноза достигло более 460 млн введений по всему миру.

Несмотря на большую диагностическую значимость МРКС, в последние годы особое внимание уделяют безопасности их применения, в частности стабильности хелатных комплексов, так как некоторым из существующих МРКС, относящимся к линейным структурам, присуща способность высво-

бождать свободный гадолиний, который депонируется в головном мозге, костях, коже и других тканях. Поэтому регулирующие органы во многих странах мира на основании анализа данных о доклинических и клинических исследованиях о роли стабильности МРКС в депонировании гадолиния в зависимости от используемого препарата делают необходимые выводы и выпускают соответствующие рекомендации. В частности, комитет фармаконадзора по оценке риска (PRAC) Европейского медицинского агентства 10 марта 2017 г. выпустил рекомендации, согласно которым «линейные МРКС на основе гадолиния имеют структуру, при которой более вероятно высвобождение гадолиния, который может депонироваться в тканях организма...». В анализе PRAC отмечено, что «найлены убедительные доказательства депонирования гадолиния в тканях головного мозга в исследованиях по прямому определению концентрации гадолиния в тканях головного мозга и участках повышенной интенсивности сигнала, видимых на МР-изображениях в течение многих месяцев после последней инъекции МРКС». Также в рекомендациях PRAC было отмечено, что «...макроциклические контрастные средства являются более стабильными и имеют гораздо меньшую склонность к высвобождению гадолиния...». В настоящее время даже обсуждается вопрос о полном отказе в странах ЕС от использования линейных МРКС. Действительно, многочисленные данные указывают на большую безопасность и целесообразность применения в качестве МРКС макроциклических препаратов по сравнению с линейными: гадобутрола (Гадовист®), гадотеровой кислоты (Дотарем) или гадотеридола (Прохэнс). Из данных препаратов только гадобутрол относится к одномолярным, а гадотеровая кислота и гадотеридол — к полумолярным. Для правильного выбора из макроциклических МРКС того, который наилучшим образом сочетает высокие требования к безопасности и эффективности, важно знать их фармакологические свойства.

Характеристикой, адекватно описывающей стабильность МРКС, является полупериод диссоциации ( $T_{1/2}$ ), который означает время, необходимое для распада половины комплексов с  $Gd^{3+}$  в растворе. Для всех макроциклических МРКС этот полупериод составляет более 1000 лет в физиологических условиях, что намного превышает этот параметр для линейных МРКС. Поэтому крайне маловероятно, что если даже и существует небольшая разница между макроциклическими МРКС в периоде полураспада комплексов *in vitro*, то это окажется значимым при сравнении стабильности комплексов *in vivo*.

Если разница в стабильности между макроциклическими МРКС невелика, то они существенно различаются по своей токсичности, определяемой с помощью стандартной оценки острой токсичности по показателю  $LD_{50}$ , то есть определение дозы препарата, вызывающей гибель половины группы экспериментальных животных. Найденная величина дозы  $LD_{50}$  гадобутрола составила 23 ммоль/кг с 95 % доверительным интервалом от 20 до 27 ммоль/кг массы тела, что примерно в 2 раза лучше (выше), чем значение  $LD_{50}$  для гадотеровой кислоты и гадотеридола, и указывает на относительно более высокую острую токсичность последних двух препаратов.

Хотя макроциклические МРКС имеют высокую стабильность, что обуславливает их благоприятный профиль безопасности у людей, тем не менее, по данным доклинических исследований, имеется разница между ними при оценке острой токсичности: гадотеровая кислота и гадотеридол имеют более высокую токсичность по сравнению с гадобутролом. При этом гадобутрол (Гадовист®), имея такую же высокую стабильность, как и другие макроциклические МРКС, отличается от них уникальной комбинацией высокой концентрации и высокой релаксирующей активности, позволяющей в наибольшей степени укорачивать T1 в расчете на 1 мл и получать изображения наилучшего качества. Проведенные исследования по сравнению препарата Гадовист® с другими внеклеточными макроциклическими средствами подтвердили, что Гадовист® с клинической точки зрения более эффективен в выявлении опухолей и метастазов головного мозга, поражений, обусловленных рассеянным склерозом (РС), и ряда других заболеваний, что обусловлено физико-химическими свойствами данного средства.

Двойная концентрация контрастного средства Гадовист® позволяет получать дополнительное преимущество в клинической практике, выражающееся в возможности введения меньшего объема, особенно при необходимости введения высоких доз. Одномолярная концентрация гадобутрола также вносит существенный вклад в развитие новых МРТ-технологий, таких как быстрая динамическая МРТ, роль и значение которой с появлением новых поколений МРТ-систем с каждым годом возрастает и из области научных инноваций все шире и чаще переходит в область практической медицины, требует введения компактного болюса контрастного средства, в том числе и для получения оптимального сигнала.

Следует подчеркнуть, что различия в диагностической эффективности между одномолярным

гадобутролом и полумолярными макроциклическими МРКС имеют и фармакоэкономическое значение.

При сравнении эффективности диагностической визуализации метастазов в головном мозге с помощью однократной дозы одномолярного гадобутрола и двукратной дозы полумолярного макроциклического МРКС было обнаружено, что качество визуализации одинаково при использовании двойной дозы полумолярного МРКС (0,2 ммоль/кг) и стандартной дозы одномолярного МРКС (0,1 ммоль/кг). Двойная доза полумолярного МРКС по объему в 4 раза больше стандартной дозы одномолярного МРКС (для пациента с массой тела 75 кг 30 мл и 7,5 мл соответственно).

Благодаря сопоставимой эффективности однократного объема гадобутрола и четырехкратного объема полумолярных контрастных средств использование гадобутрола для диагностики метастазов в головном мозге приводит к экономии денежных средств до 2656,4 руб. на одного пациента. Таким образом, гадобутрол в данном случае является доминирующей альтернативой.

В исследовании по оценке диагностической эффективности контрастных средств с различной концентрацией эффективность диагностики при РС оценивали по доле контрастируемых очагов в общем количестве имеющихся очагов демиелинизации. В результате в группе, где применялись полумолярные МРКС, относительное количество выявленных очагов составило 41,73% (57 из 127). В группе одномолярного контрастного средства гадобутрола было выявлено 73,08% (38 из 52) очагов. Поскольку эффективность визуализации очагов активной демиелинизации для изучаемых препаратов различна, фармакоэкономический анализ проводили методом «затраты—эффективность». Также использовали уже упомянутый выше принцип «минимизации затрат», поскольку литературных данных о различиях в эффективности между полумолярными МРКС (гадотеридол, гадотеровая кислота) не было обнаружено.

Поскольку от своевременности постановки диагноза РС зависит начало проведения эффективной фармакотерапии и, следовательно, скорость прогрессирования и частота обострений заболевания, для расчета затрат, связанных с большей частотой обострений, была построена модель «дерево решений», которая обычно используется для описания процесса лечения острого заболевания. Данный вид модели подразумевает наличие нескольких альтернатив с различной вероятностью исходов, при этом известна вероятность каждого из исходов и можно рассчитать стоимость каждого из них.



При диагностике очагов РС с помощью эквимольярных доз гадобутрола превосходил по качеству визуализации и эффективности диагностики полумольярные контрастные средства, что привело к экономии до 3457,95 руб. на человека в зависимости от препарата сравнения вследствие своевременного начала лечения и сокращения числа обострений.

Следовательно, применение гадобутрола вместо полумольярных гадолинийсодержащих макроциклических контрастных средств для диагностики РС и метастатического поражения головного мозга также оправдано и целесообразно с фармакоэкономической точки зрения и позволяет сэкономить бюджет здравоохранения.

Таким образом, полученные в последние годы новые экспериментальные и клинические данные как о безопасности гадобутрола, связанные с его высокой стабильностью, так и о диагностической эффективности, превышающей другие макроциклические МРКС, подтверждают необходимость более широкого его использования в МР-диагностике и укрепляют уверенность радиологов в обоснованности выбора именно этого контрастного средства при необходимости получения точной диагностической информации при благоприятном профиле безопасности.

В результате поиска новых органотропных МРКС компанией «Байер АГ» было разработано гепатоспецифическое МРКС Примовист® (гадоксетовая кислота), которое представляет собой лекарственную форму активной субстанции — динатрия гадоксетиновой кислоты в виде прозрачного, готового к применению раствора в концентрации 0,25 моль/Gd/л с низкой вязкостью, относительно низкой осмоляльностью и высокой стабильностью *in vitro* и *in vivo*.

Примовист аналогично внеклеточным контрастным средствам, содержащим хелат Gd, быстро распределяется в кровеносном русле. Элиминация из крови и организма в неизменном виде происходит быстро. Примовист полностью элиминирует из организма в течение 24 ч как с мочой, так и с калом. Благодаря этоксибензильной группе примерно 50 % от введенной дозы примовиста избирательно поглощается гепатоцитами посредством анионного транспортера, присутствующего на их плазматической мембране, и в последующем выделяется желчной системой. Несмотря на то, что примовист вследствие специфического поглощения временно находится внутри клеток (гепатоцитов), клинически значимых изменений в активности печеночных ферментов (например, аланинтрансаминазы или аспаратаминотрансферазы) или ферментов маркеров статуса желчной системы (например, щелоч-

ной фосфатазы или гамма-глутамилтрансферазы) в сыворотке не наблюдается. Следовательно, переход примовиста через клетки печени и последующая экскреция с желчью не сказываются на энергетическом метаболизме и/или функции гепатоцитов.

В злокачественных опухолях присутствует мало «функционирующих» гепатоцитов или их нет совсем. Поэтому примовист в них не накапливается, что увеличивает контрастность между опухолью (темная) и окружающей нормальной тканью печени (яркая). Доброкачественные образования (например, очаговая узловая гиперплазия) даже сильнее подвергаются контрастному усилению, чем окружающая нормальная ткань печени, то есть становятся гиперинтенсивными.

Наличие двух путей элиминации примовиста — через мочевые и желчные пути — это преимущество для пациентов с нарушенной функцией печени или почек. При проведении доклинических исследований, когда один из путей избирательно блокировался, оставшийся интактным путь экскреции компенсировал недостаточность другого, создавая условия полной элиминации в течение 72 ч. Кроме того, исследование с применением гемодиализа *in vitro* показали, что гемодиализ позволяет удалять примовист из кровеносного русла, когда это необходимо, что дает возможность применять примовист даже у пациентов с тяжелым нарушением почечной функции.

Примовист имеет особое преимущество при выявлении повреждений с диаметром <1 см. По сравнению с визуализацией, получаемой с помощью МРТ до контрастирования и КТ, с его помощью можно значительно повысить точность диагностики при решении вопроса о наличии или отсутствии патологического очага. Примовист увеличивает контрастность МР-визуализации относительно простым способом с минимальной инвазивностью — вся диагностическая процедура занимает мало времени и легко осуществима в отделении лучевой диагностики.

Высокая достоверность диагностики, достигаемая с помощью примовиста, вследствие получения информации во время ранней (артериальная, портовоенозная) и поздней (гепатоцитарная) фаз визуализации позволяет правильно спланировать лечение пациента без использования более инвазивных методов, таких как биопсия или хирургическое вмешательство.

Примовист позволяет оценить состояние сосудистой системы печени (при первичном пассаже), давая возможность ответить на несколько диагностических вопросов при проведении лишь одной процедуры.

Примовист — это безопасный и хорошо переносимый препарат, позволяющий радиологам с уверенностью предложить пациентам безопасный и удобный метод диагностики. При использовании примовиста вся диагностическая процедура, включающая до- и постконтрастное T1- и T2-взвешенное сканирование, длится 20–30 мин. Это заметно уменьшает стоимость диагностики и потребность в медицинском персонале, увеличивая пропускную способность отделения.

Преимущества препарата обусловлены его двойным механизмом контрастирования.

В динамическую фазу исследования Примовист®, распределяясь в сосудистом русле, обеспечивает картину визуализации, характерную для внеклеточных контрастных средств. Помимо этого, Примовист® имеет тропность к клеткам печени (гепатоцитам), за счет чего позволяет контрастировать здоровую печеночную паренхиму в гепатоспецифической фазе и создавать высокую контрастность изображения между патологическими образованиями и ярко контрастированной тканью печени.

Благодаря гепатоспецифической фазе Примовист® контрастирует не только гиперваскулярные, но и гиповаскулярные образования. Выделение препарата с желчью позволяет визуализировать желчевыведительную систему и определять патологию желчных путей.

Примовист® статистически достоверно повышает точность диагностики очаговых заболеваний печени, что очень важно для выявления опухолевых заболеваний на ранней стадии.

Диагностика с гепатоспецифическим МРКС Примовист® представляет собой экономически эффективный относительно простой метод с минимальной инвазивностью для дооперационной диагностики у пациентов с заболеваниями печени, который призван заменить рентгеновскую ангиографию. Примовист® улучшает качество медицинской помощи и способствует снижению затрат на здравоохранение. Экономическая выгода в основном обусловлена защитой пациентов от необходимости проведения биопсии и/или хирургического вмешательства. Кроме того, последующие диагностические исследования во время и после лечения способствуют снижению материальных затрат. Отсутствие необходимости делать биопсию при доброкачественных образованиях и проведения лапаротомии у пациентов с неоперабельными злокачественными образованиями значительно уменьшает расходы в системе здравоохранения.

Была проведена экономическая оценка МРТ с контрастным усилением гадоксетовой кисло-

той (GD-ЕОВ-ДТРА, Примовист®) в сравнении с МРТ с внеклеточным контрастным средством (ВНКС-МРТ) и трехфазной мультиспиральной КТ (КУ-МСКТ) с контрастным усилением при постановке первичного диагноза у пациентов с установленными или подозреваемыми метастазами печени при метакронном колоректальном раке.

Экономическая оценка включала определение общей стоимости диагностической визуализации и хирургической операции в зависимости от исходной диагностической стратегии. Согласно полученным результатам, ни одному пациенту для уточнения диагноза не потребовалось дополнительное исследование после проведения МРТ с Примовистом®, тогда как 17,0 % пациентов после ВНКС-МРТ и 39,3 % пациентов после КУ-МСКТ потребовалось проведение дополнительного исследования для уточнения диагноза. Следовательно, при использовании в качестве первичной диагностики МРТ с Примовистом® имеет место снижение дополнительных затрат на диагностику. Более того, частота подтверждения диагноза при хирургическом вмешательстве была наибольшей при I МРТ с Примовистом® (88,1 %). При КУ-МСКТ и ВНКС-МРТ она была меньше: 62,1 и 73,5 % соответственно. Проведение при повторном исследовании МРТ с Примовистом® позволило избежать необоснованного хирургического вмешательства у 16,7 % пациентов — как у неоперабельных больных, так и у больных с доброкачественными очаговыми поражениями печени. Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение себестоимости при использовании МРТ с Примовистом® происходит благодаря улучшению планирования хирургического вмешательства и уменьшению изменений во время проведения хирургической операции. Даже если стоимость первоначальной визуализации при использовании МРТ с Примовистом® выше, чем МСКТ и ВНКС-МРТ, происходит снижение себестоимости за счет уменьшения дополнительных визуализаций и правильного планирования операций. Общая стоимость лечения при использовании МРТ с Примовистом® была меньше в сравнении с ВНКС-МРТ и, по меньшей мере, была сходной с КУ-МСКТ (последняя требует использования ионизирующего облучения и йодированных рентгеноконтрастных средств).

Таким образом, МРТ с контрастным усилением гепатоспецифическим МРКС Примовист® позволяет снизить себестоимость затрат на диагностику у больных с колоректальным раком и подозрением на метастазы в печени благодаря снижению стоимости на диагностическую визуализацию и оптимизации хирургического лечения.