

Г.Г. Кармазановский

**СПИРАЛЬНАЯ
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ:
болюсное контрастное усиление**

Визар

Москва 2005

ББК Р 364.1551
К 21
УДК 616-073.756.8



Автор и издательство благодарят
компанию Никомед/GE Healthcare,
сделавшую возможным издание этой монографии

Кармазановский Г.Г.

К 21 Спиральная компьютерная томография: болюсное контрастное усиление – М.: Издательский дом Видар-М, 2005. – 376 с.

ISBN 5-88429-087-X

Повсеместное широкое использование спиральной КТ сдерживается настоятельным отношением врачей-рентгенологов к скоростному внутривенному введению больших объемов рентгеноконтрастных веществ. Однако только болюсное контрастирование и быстрое сканирование зоны интереса в заданные временные интервалы позволяют получить информацию для дифференциальной диагностики многих заболеваний.

В монографии освещены вопросы выбора контрастного вещества для болюсного контрастного усиления; подробно представлены сведения о физико-химических свойствах современных рентгеноконтрастных веществ и их фармакокинетики, влиянии на функцию почек и других органов. Приведены данные о протоколах исследований различных органов, описаны меры профилактики при экстравазации контрастного вещества, при внутривенной воздушной эмболии и при возникновении ранних и отсроченных побочных реакций на контрастные вещества, а также схемы их лечения. Представлены данные об использовании внутривенного контрастного усиления при обследовании беременных, кормящих матерей и детей.

Монография предназначена лучевым диагностам, в первую очередь специалистам по компьютерной томографии, детским рентгенологам, студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений, а также широкому кругу врачей, заинтересованных в получении современной дифференциально-диагностической информации.

Рецензент: заслуженный деятель науки РФ
член-корреспондент РАМН
профессор А.Ю. Васильев

ISBN 5-88429-087-X

© Кармазановский Г.Г. 2005.

© Издательский дом Видар-М, 2005 г.

Оглавление

Введение	9
Глава 1. Роль рентгеноконтрастных исследований в современной компьютерной томографии	13
1.1. Компьютерная томография с болюсным контрастным усилением	14
1.2. КТ-ангиография (КТА)	16
1.3. Параметры, влияющие на геометрию болюса при КТА	19
<i>Демографические характеристики (19) Заболевания (19) Объем вводимого контрастного вещества (29) Скорость инъекции (20) Концентрация йода (21) Преследователь болюса (22) Влияние приема пищи (24) Упражнения рукой во время прохождения болюса (24) Место инъекции (25) Предсказание геометрии болюса, демографическая характеристика пациента (25) Тест-болюс (26) Проследивание болюса (болюс-трек) (28) Математическое моделирование (29) КТА на томографах с одним рядом детекторов (31) КТА на мультidetекторных томографах (32) Сравнение МРА и КТА (32) КТ-артериальная портография (34)</i>	
Литература	35
Глава 2. Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для внутрисосудистого использования	40
2.1. Органоспецифическая токсичность	47
2.2. Общая характеристика безопасности контрастных веществ	50
2.3. Неионные димеры	52
Литература	55
Глава 3. Побочное действие рентгеноконтрастных веществ	58
3.1. Сравнение ионных и неионных контрастных веществ	62
3.2. Выборочное или универсальное использование неионных контрастных веществ?	65
3.3. Сравнение низкоосмолярных и изоосмолярных контрастных веществ	67
3.4. Острые побочные реакции на йодистые контрастные вещества	69
3.5. Отсроченные побочные реакции на йодистые контрастные вещества	73
3.6. Отсроченные кожные реакции	77
3.7. Гистологические исследования биопсийного материала кожных высыпаний, индуцированных контрастным веществом	80

3.8. Кожные тесты	81
3.9. Провокационные тесты	83
3.10. Лимфоцитарный трансформационный тест	84
3.11. Специфические антитела	85
3.12. Эозинофилия	85
3.13. Маркеры активации комплемента	86
3.14. IgE-обусловленные реакции	87
3.15. Иммунные комплексы как медиаторы реакции	88
3.16. Реакции, медиатором которых являются Т-клетки.	90
3.17. Активация эозинофилов	92
3.18. Активация неспецифичных тучных клеток	93
3.19. Низкий функциональный уровень С1-ингибитора	93
3.20. Активация неспецифического комплемента	93
Литература	95

Глава 4. Нефропатия, вызываемая рентгеноконтрастными веществами 106

4.1. Влияние рентгеноконтрастных веществ на структуру и функцию почек.	106
<i>Воздействие контрастных веществ на почечную гемодинамику (107) Системные медиаторы (107) Клетки красной крови (108) Внутрпочечные вазоактивные медиаторы (108) Внутрпочечные вазодилататоры (108) Внутрпочечные вазоконстрикторы (109) Эндотелин и контрастные вещества (109) Аденозин (110) Действие контрастных веществ на каналцы почек (110) Функциональное воздействие (110) Канальцево-клубочковый механизм обратной связи (111) Внутриканальцевое давление (111) Канальцевая обструкция (112) Ионы кальция (112)</i>	
4.2. Патофизиологические механизмы острой почечной недостаточности, обусловленной введением рентгеноконтрастного вещества.	112
<i>Гемодинамическое воздействие (113) Прямое токсическое действие молекулы контрастного вещества на канальцевые клетки (114) Свободные радикалы кислорода (117)</i>	
4.3. Экспериментальные модели на животных, используемые для изучения патофизиологии нефротоксического действия контрастного вещества.	118
<i>Модели in vivo (118) Модели in vitro (120)</i>	
4.4. Почечные патологические реакции на йодистые контрастные вещества	120
4.5. Влияние типа контрастного вещества на его нефротоксичность	121
<i>Сравнение нефротоксичности высокоосмолярных и низкоосмолярных контрастных веществ (121) Почечная безопасность неионных димеров (122)</i>	

Литература	127
Глава 5. Влияние контрастных веществ на функцию сердца, сосудов, мозга, легких и щитовидной железы	136
5.1. Влияние рентгеноконтрастных веществ на сердечно-сосудистую систему	136
5.2. Поток крови в микроциркуляторном русле	141
5.3. Действие контрастных веществ на клетки сосудов человека.	143
5.4. Нейротоксичность контрастных веществ.	146
5.5. Действие рентгеноконтрастных веществ на резистентность легочных сосудов при легочной ангиографии.	152
5.6. Воздействие рентгеноконтрастных веществ на вентиляцию легких	154
5.7. Влияние рентгеноконтрастных средств на функцию щитовидной железы.	158
Литература	159
Глава 6. Оценка состояния пациента перед введением рентгеноконтрастного вещества. Профилактика побочных реакций	168
6.1. Профилактическое использование кортикостероидов	171
6.2. Универсальная и избирательная премедикация антигистаминными препаратами	176
6.3. Рекомендованные схемы профилактики генерализованных побочных реакций	178
Литература	180
Глава 7. Профилактика нефротоксического действия контрастных веществ	185
7.1. Факторы, связанные с пациентом	186
7.2. Факторы, не связанные с пациентом	186
<i>Допамин (189) Антагонисты эндотелина (189) Антагонисты аденозина (190) Блокаторы кальциевых каналов (190) Фенолдопам (191) N-ацетилцистеин (192) Другие средства профилактики нефротоксичности контрастных средств (195)</i>	
7.3. Использование контрастных веществ у больных сахарным диабетом, получающих метформин (глюкофаг).	197
7.4. Рекомендации по назначению исследований с контрастным веществом у пациентов, страдающих сахарным диабетом и принимающих метформин	199
7.5. Профилактический гемодиализ как мера предотвращения нефротоксического действия контрастных веществ	200
Литература	203

Глава 8. Некоторые аспекты оптимизации протоколов рентгеноконтрастных КТ-исследований	211
8.1. Брюшная полость	211
8.2. Легкие	235
8.3. Аорта, ее ветви и сердце	241
8.4. Травматические повреждения	250
Литература	253
Глава 9. Экстравазация контрастного вещества, ятрогенная воздушная венозная эмболия и их лечение	264
9.1. Факторы риска, связанные с пациентом	266
9.2. Тип контрастного вещества и его объем	267
9.3. Факторы, зависящие от техники инъекции	268
9.4. Механизмы экстравазации и токсичности	269
9.5. Клиническая картина	270
9.6. Лечение экстравазации контрастного вещества	271
9.7. Ятрогенная воздушная венозная эмболия	272
9.8. Лечение венозной воздушной эмболии	275
Литература	277
Глава 10. Лечение проявлений нефротоксического действия контрастных веществ	281
10.1. Маркеры нефропатии, обусловленной введением рентгеноконтрастных веществ	281
10.2. Роль гемодиализа в выведении йодистых контрастных веществ при нефропатии	287
10.3. Выведение контрастного вещества путем перитонеального диализа	290
10.4. Элиминация контрастных веществ на основе гадолиния	291
Литература	293
Глава 11. Лечение генерализованных побочных реакций на рентгеноконтрастные вещества	298
11.1. Лечение специфических реакций	302
<i>Тошнота и рвота (302) Бронхоспазм (303) Отек гортани (304)</i>	
<i>Артериальная гипотензия (304) Вагусная реакция (305) Общие анафилоктоидные реакции (306)</i>	
11.2. Схемы лечения тяжелых осложнений	307
Литература	310
Глава 12. Рентгеноконтрастные исследования у беременных, кормящих матерей и детей	313
12.1. Мутагенность и тератогенность контрастных веществ	313
12.2. Проникновение контрастных веществ через плаценту	314

12.3. Йодистые контрастные вещества внутри плода	315
<i>Распределение и выделение (315) Потенциально вредное воздействие контрастного вещества на щитовидную железу плода (316)</i>	
12.4. Рентгеноконтрастные исследования у детей	317
12.5. Спиральная КТ с контрастным усилением	319
12.6. Оценка побочного действия рентгеноконтрастных веществ у детей	322
Литература	324

Глава 13. Другие (неуротропные) рентгеноконтрастные вещества для КТ с контрастным усилением 329

13.1. Липиодол-КТ	329
13.2. КТ-холангиография	331
13.3. КТ с контрастным усилением хелатами гадолиния	333
<i>Фармакокинетика хелатов гадолиния (336) Токсичность (LD50) (337) Нефротоксичность МРКС при рентгеноконтрастных исследованиях (340) Случаи генерализованных реакций на гадолиний-содержащие контрастные вещества (344) Смесь гадолиний-содержащих и йодистых контрастных веществ (345)</i>	
Литература	346

Глава 14. Взаимодействие рентгеноконтрастных веществ с другими лекарствами 353

14.1. β -блокаторы	355
14.2. Интерлейкин-2	356
14.3. Действие контрастных веществ на коагуляцию	357
14.4. Действие контрастных веществ на фибринолиз	357
14.5. Смешивание контрастных веществ с другими лекарствами . . .	358
14.6. Влияние контрастных веществ на результаты биохимических исследований	358
Литература	359

Глава 15. Перспективы клинического применения длительно циркулирующих в кровеносном русле и накапливающихся в ретикулоэндотелиальной системе КТ-контрастных веществ . . 361

Литература	370
----------------------	-----

Заключение 373

Спиральная компьютерная томография с болюсным контрастным усилением в Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН является одним из ведущих методов неинвазивной диагностики хирургических заболеваний. Широкое использование метода позволило отказаться от многих диагностических процедур традиционной ангиографии.

В отделении лучевой диагностики нашего института были разработаны методики болюсного контрастного усиления при спиральной КТ и защищены первые в стране кандидатские диссертации на эту тему.

Возможности метода были существенно расширены в новом направлении – «виртуальная хирургия», когда трехмерные реконструкции области патологии подвергались различным манипуляциям бригадой, состоящей из хирурга и врача-рентгенолога. На трехмерной модели отрабатываются как возможность хирургического вмешательства, так и его нюансы. Это принципиально новая идеология хирургической деятельности, но она не могла бы воплотиться в жизнь без повышения разрешающей способности КТ в визуализации артерий, вен, патологических изменений в органах благодаря методике болюсного контрастного усиления КТ-изображения.

Применение современных неионных рентгеноконтрастных веществ обеспечивает высокую безопасность рентгеноконтрастных КТ-исследований и позволяет рекомендовать спиральную КТ с болюсным контрастным усилением как рутинную методику для обследований пациентов на догоспитальном этапе.

Представленный труд, несомненно, вызовет интерес читателей. Надеемся, что опыт нашего института будет полезен всем, кто совершенствует методики КТ-исследований, а также всем врачам, заинтересованным в расширении источников получения диагностической информации.



Зам. директора Института хирургии
им. А.В. Вишневского РАМН
по научной и лечебной работе,
заслуженный врач РФ,
канд. мед. наук Еропкина А.Г.

Введение

За более чем 100-летний период своего развития рентгенология прошла большой путь, который ознаменован как достижениями в диагностическом процессе, так и развитием собственно самой диагностической специальности.

До 70-х годов прошлого столетия дочерней специальностью рентгенологии можно было считать лишь рентгеноангиографию. Интенсивный научно-технический прогресс привел к появлению новых направлений визуальной диагностики, основанных на различных свойствах тканей реагировать на физическое воздействие: радионуклидной диагностики, рентгеновской компьютерной томографии, ультразвуковой диагностики, магнитно-резонансной томографии.

Все эти направления специальности рентгенологии (радиология – лучевая диагностика), в зависимости от специфики учреждений и их оснащенности, в большей или меньшей мере развиваются, совершенствуются, в том числе благодаря эффективному взаимодействию на основе закона обратной связи с другими медицинскими дисциплинами.

С момента организации в 1983 году группы, а затем отделения компьютерной томографии Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, наши сотрудники широко использовали методы контрастного усиления КТ-изображений при пошаговой компьютерной томографии – сначала в режиме введения контрастных веществ «вручную», а затем, болюсно, при выполнении динамической КТ и КТ-ангиографии, и внесли большой вклад в разработку этих методик.

Возможности контрастного усиления нашли отражение во многих статьях, а также монографиях и атласах, опубликованных сотрудниками отделения компьютерной томографии, а в последующем - отделения лучевой диагностики института.

С 1994 года мы широко используем болюсное контрастное усиление при спиральной КТ, во многом это обусловлено возможностью применять неионные рентгеноконтрастные вещества. Поначалу наше робкое отношение в проблеме болюсного контрастного усиления при спиральной КТ выразилось в том, что на протяжении нескольких лет мы пользовались методикой, когда 100 мл контрастного вещества вводилось пациенту дробно – сканирование выполняли в артериальную фазу (через 25 секунд после введения 50 мл контрастного вещества) и венозную – после реконструкции артериального изображения повторно вводили еще 50 мл контрастного ве-

щества, а сканирование начинали на 80-й секунде от начала введения второй дозы контрастного вещества.

Спустя 10 лет такая предосторожность вызывает лишь ироничную улыбку. Но в середине 1990-х годов, когда не было источников (интернет был сказкой, а иностранные журналы исчезли с полок медицинских библиотек), информационный голод был основой таких мер предосторожностей. К тому же и на Западе методики контрастного усиления разрабатывались практически в это же время. Смущал и фактор тройного КТ-исследования (получение нативной фазы сканирования, артериальной и венозной фаз контрастного усиления).

Но шло время, мы убедились, что болюсное контрастирование позволяет осуществлять не только диагностику, дифференциальную диагностику, но и решать вопросы планирования оперативной тактики на этапе дооперационного анализа данных визуализационных методов обследования больного.

Быстрота, безопасность и высокая информационная эффективность спиральной компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением при введении 100 мл контрастного вещества со скоростью 3 мл/с позволили интенсифицировать КТ-исследования и практически половину контрастных КТ-исследований осуществлять на предоперационном этапе, амбулаторно.

Более 10 лет выступая с лекциями по дифференциальной КТ-диагностике во многих городах нашей страны, я сталкивался с одной и той же проблемой: врачи-клиницисты не представляли истинных возможностей дифференциальной диагностики с использованием болюсного контрастного усиления при КТ, а врачи-рентгенологи не всегда охотно шли на расширение спектра диагностических методик, в том числе из-за страха побочных реакций на контрастные вещества, который был привит всем, и прямо надо сказать, небезосновательно, кто использовал высокоосмолярные рентгеноконтрастные вещества.

Сейчас изменилось время, а вместе с ним изменились и наши диагностические возможности. Современная быстродействующая, скоростная компьютерно-томографическая техника, особенно в своем последнем воплощении мультidetекторной КТ, практически не может эффективно использоваться без применения методик болюсного контрастного усиления, которые позволяют получить исходные данные для всевозможных методик пост-процессорной обработки результатов МДКТ-исследования.

В западных странах болюсное контрастное усиление при КТ стало рутинной повседневной практикой. В нашей стране до недавнего времени можно было наблюдать картину, когда закупался спиральный компьютерный томограф, но при этом он не оснащался автоматическим инжектором, а врачи-рентгенологи или по незнанию, или для спокойной жизни годами стреляли «из пушки по воробьям», ограничивая себя в получении важной, эффективной, но недоступной им информации.

Побудительным мотивом к написанию этой монографии стало желание проанализировать на основе собственного опыта всю имеющуюся инфор-

мацию по сути вопроса, представить некие общие схемы и подходы, которые позволили бы врачам-рентгенологам, занимающимся КТ-диагностикой, избавиться от страха перед контрастными КТ-исследованиями и последствиями введения рентгеноконтрастных веществ в кровеносное русло больного.

Размышления над структурой монографии и несколько ее переделок привели к той логике изложения материала, с которой ознакомится читатель. Не претендуя на абсолютную полноту информации, автор надеется, что схема монографии отражает ответы на естественные вопросы врача и больного, которые неминуемо возникают при осмысленной (с обеих сторон) подготовке к КТ-исследованию.

Список сокращений

КТ – компьютерная томография
СКТ – спиральная компьютерная томография
КУ – контрастное усиление
3D – трехмерная реконструкция
ед.Н – единица Хаунсфилда
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРА – магнитно-резонансная ангиография
ДСА – дигитальная субтракционная ангиография
МДКТ – многодетекторная спиральная компьютерная томография
КТА – КТ-ангиография
КТАП – КТ-артериальная портография
ПМУ – пик максимального усиления
вПМУ – время достижения ПМУ
РЭС – ретикулоэндотелиальная система
УЗИ – ультразвуковое исследование
MIP – проекции максимальной интенсивности
MPR – мультипланарная реконструкция
SSD – построение изображения по оттененным поверхностям
АЕМ – атомная единица массы

Глава 1. Роль рентгеноконтрастных исследований в современной компьютерной томографии

В настоящее время и в нашей стране, и за рубежом общепризнано, что лучевая диагностика как профессия развивается и изменяется радикально. Методы, основанные на прямом контрастировании протоковых систем и полостей (например, пероральная холангиография, чрескожная чреспеченочная холангиография, ретроградная эндоскопическая холангиография), или утратили свою первостепенную диагностическую роль, или имеют значение как компонент хирургических вмешательств.

В последнее десятилетие отмечается интенсивное применение сложнейших приборов и методик для диагностики опухолевых образований и последующего их хирургического лечения. Как альтернатива рентгеновским методам, все шире используется магнитно-резонансная томография, особенно при сочетании быстрых импульсных последовательностей с болюсным введением магнитно-резонансных контрастных веществ, а при обследовании брюшной полости – магнитно-резонансная холангиопанкреатография и другие неинвазивные методики визуализации.

При этом число диагностических методик с использованием йодсодержащих контрастных веществ при исследованиях, основанных на принципах поглощения рентгеновского излучения (односрезовая спиральная КТ и многодетекторная спиральная компьютерная томография – МДКТ), не только не сократилось, но, наоборот, стало еще большим. Во многом это обусловлено широким использованием неионных рентгеноконтрастных веществ.

Однако проблема рентгеноконтрастных исследований имеет и другие аспекты. Один из них – кадровый состав отделений (кабинетов), где выполняются рентгеноконтрастные компьютерно-томографические исследования.

На Западе нехватка персонала рентгенодиагностической службы – это серьезная проблема, являющаяся темой обсуждений в печати [1]. Несмотря на уменьшение числа врачей-рентгенологов [2], в западных клиниках во многих отделениях наблюдается 5% ежегодное увеличение диагностической активности [3]. Это обусловлено повышением производственной роли рентгенолаборантов [1]. По мнению западных ученых, потенциал рентгенолаборантов используется не полностью [4], а их участие во введении контрастных веществ – это повышение ответственности и престижа профес-

сии [5], мотивация к карьерному росту [6]. Например, в Великобритании они проходят специальную подготовку для получения права выполнять внутривенные инъекции контрастных веществ [7]. Исследования по оценке эффективности времени, затрачиваемого на КТ с контрастным усилением, показали, что при вовлечении в диагностический процесс рентгенолаборантов можно сэкономить до 10 часов времени рентгенологических исследований в неделю, а также увеличить пропускную способность кабинетов и сократить время ожидания пациентов [8]. Это относится не только к кабинетам КТ, но и МРТ, радиоизотопных исследований, внутривенной урографии – везде нужно учить рентгенолаборантов выполнять внутривенные вмешательства.

В отделении лучевой диагностики нашего института рентгенолаборанты являются самыми активными участниками диагностического процесса. Начиная с середины 1980-х, когда мы стали применять контрастное усиление для дифференциальной диагностики при КТ-исследованиях, диагностическая бригада всегда состояла из врача-рентгенолога и рентгенолаборанта, который проводил установку инъекционной системы и подготовку автоматического иньектора к процедуре рентгеноконтрастного исследования. В последние годы при работе на спиральных компьютерных томографах, когда в одной аппаратной находятся пульта двух томографов (расположенных зеркально), в диагностическую бригаду фактически включен второй рентгенолаборант – попеременно они помогают друг другу при выполнении исследований на обоих аппаратах. Участие в подготовке рентгеноконтрастного исследования двух рентгенолаборантов существенно повышает его эффективность и сокращает продолжительность проведения, так как один готовит инъекционную систему, а второй вводит параметры исследования в компьютер на пульте томографа. Присутствие второго хорошо обученного специалиста по венопункции – залог бесперебойной работы в случаях затруднений, возникающих при пункции вены.

Обучение рентгенолаборантов кабинетов компьютерной томографии методикам рентгеноконтрастных исследований является одним из путей широкого распространения таких методик в нашей стране.

К сожалению, процесс компьютерно-томографических исследований во многих диагностических отделениях в целом по стране организован по-разному. Во время командировок в различных городах мне доводилось присутствовать при процедуре введения контрастного вещества специально приглашенными на такое исследование специалистами – хирургом, врачом-реаниматологом или рентгеноэндоваскулярным хирургом.

1.1. Компьютерная томография с болюсным контрастным усилением

Благодаря применению болюсного контрастного усиления и быстрому сбору первичной информации (будь то компьютерная томография, или магнитно-резонансная томография, или ультразвуковое исследова-

ние), с 90-х годов прошлого столетия появилась возможность получать томографическое изображение достаточно обширных анатомических областей. В различные фазы контрастного усиления (артериальную, венозную, отсроченную) можно сравнить симптомы контрастирования патологических образований, сосудов и паренхимы органов с их изображением в бесконтрастную фазу исследования. Таким образом, при методически правильно выполненном болюсном контрастировании реально получить информацию о специфических симптомах заболеваний, которые ранее верифицировались либо интраоперационно, либо дооперационно, но в любом случае инвазивным путем.

С появлением спиральных компьютерных томографов, когда временной интервал между сканами равен либо меньше одной секунды, КТ с болюсным контрастным усилением можно рассматривать и как метод визуализации сосудов. КТ-артериография с внутривенным введением контрастных веществ практически родственна дигитальной субтракционной ангиографии, но в отличие от последней позволяет оценивать контрастированные сосуды в их взаимоотношении с органами либо изучать прохождение сосудов внутри здорового или патологически измененного органа.

Интенсивность контрастного усиления при любом виде томографического исследования измеряется вычитанием значений плотности в зоне интереса на сканах до контрастного усиления из сканов после контрастного усиления.

Естественно, что для получения диагностически значимой информации необходимо наличие в кровеносном русле в большом объеме протяженного концентрированного болюса – «сгустка» контрастного вещества, введение которого достаточно легко переносилось бы пациентом и не вызывало бы побочных реакций. Неионные рентгеноконтрастные вещества более всего соответствуют таким требованиям.

Залог успешной дифференциальной диагностики состоит в тщательном соблюдении методики контрастного усиления. При контрастном усилении стараются выявить признаки кровоснабжения образований и особенности внутриорганного кровотока. Многофазность контрастного усиления при томографическом исследовании призвана помочь в изучении характерных симптомов очаговых образований.

Выбор типа контрастного вещества очень важен. Поскольку дыхательные артефакты вследствие побочных реакций на контрастное вещество или дискомфорт при его введении могут неблагоприятно влиять на результаты постпроцессорной обработки (например, 3D-реконструкций). Однако для достижения желаемого диагностического результата важно не только ввести в кровеносное русло наиболее эффективное контрастное вещество, но и наилучшим образом осуществить сам процесс его введения.

Многофазное контрастное усиление во время спиральной КТ очень эффективно при диагностике нескольких объемных образований и их дифференциальной диагностике. При этом имеется возможность сравнить идентичные зоны интереса в разные фазы сканирования на практически любом

уровне, что позволяет изучить характер изменений в каждом объемном образовании не только на произвольно выбранном уровне, но и на всех уровнях, особенно если эти образования имеют неоднородную и разную структуру при нативном исследовании.

Методики болюсного контрастного усиления являются простыми, доступными и эффективными, что позволяет их широко применять не только при обследовании стационарных, но и амбулаторных больных на догоспитальном этапе [9, 10]. Существует неоднозначный подход к решению вопроса об объеме и количестве вводимого контрастного вещества. Считается, что введение достаточно большого количества контрастного вещества, с одной стороны, экономически нецелесообразно, с другой – нежелательно для пациента.

С нашей точки зрения, в современных условиях наиболее приемлемой является методика болюсного контрастного усиления, при которой значительный объем (100 мл) контрастного вещества вводится в кубитальную вену с большой скоростью (3–5 мл/с). Для таких целей наиболее приемлемы неионные контрастные средства с концентрацией йода 300–370 мг/мл.

Большинство КТ-исследований требует хорошего контрастирования артерий. Для оптимального контрастного усиления со скоростью 2–5 мл/с необходимо использовать автоматические инъекторы. Во время одноразовой инъекции можно ввести до 200 мл контрастного вещества [11].

После внутривенной инъекции контрастного вещества вена должна быть доступна еще 15 минут (для принятия мер в случае тяжелой реакции на контрастное вещество) [1]. Проводимые манипуляции должны выполняться в стерильных условиях с соблюдением всех правил асептики (все инъекции – после мытья и обработки рук, в стерильных перчатках). Рентгенолаборанты должны быть привиты против гепатита В [1].

1.2. КТ-ангиография (КТА)

По сравнению с КТ, при которой усиление паренхимы органов необходимо для оптимального исследования и дифференциальной диагностики, для КТ-ангиографии необходимо отчетливо выраженное сосудистое усиление.

Преимуществом быстрого КТ-сканирования является то, что требуется меньшее количество контрастного вещества. К тому же за счет скорости введения контрастного вещества может быть существенно увеличена интенсивность контрастирования сосудов. При этом большинство данных получают во время артериальной фазы КТА [12–14], во временном интервале перед диффузией и микрососудистым усилением и оттоком контрастного вещества в венозные структуры. При исследованиях целого ряда анатомических зон тела КТ-ангиография является альтернативой ДСА.

Для получения точных данных КТА, особенно при сканировании на мультidetекторных КТ, необходимо знать точное время начала исследования. Это знание о времени основано на геометрии болюса. Геометрия тестово-

го [15], или основного болюса [16–18] изучена на больных при динамическом сканировании на односрезовых КТ.

В идеале, длительность инъекции контрастного вещества должна быть равной тому времени, за которое можно получить необходимые данные. Поэтому неионные контрастные вещества используются для того, чтобы минимизировать дискомфорт пациента и уменьшить двигательные артефакты [19]. Опять же, идеальной является ситуация, когда плотность в зоне интереса мгновенно поднимается до максимальных значений и сохраняется неизменной на протяжении всего периода исследования (футбольные ворота) (рис. 1). Однако реальная кривая, отражающая геометрию болюса, отличается от идеальной (рис. 2). После внутрисосудистого введения контрастного вещества с фиксированной скоростью инъекции наблюдается устойчивое повышение плотности, и вершина кривой будет достигнута после завершения инъекции контрастного вещества, затем наступает снижение плотности. Обычно КТА выполняется в течение периода подъема и снижения кривой плотности [20].

Фактическая геометрия болюса характеризуется несколькими параметрами: пик максимального усиления (ПМУ, ед.Н), время достижения ПМУ (вПМУ, с). Кривая «время – плотность» обуславливает и другие, не менее значимые параметры (например, время для достижения плотности 50, 100, 150, 200 ед.Н (в англоязычной литературе T50, T100, T150, T200) [20] (рис. 3).

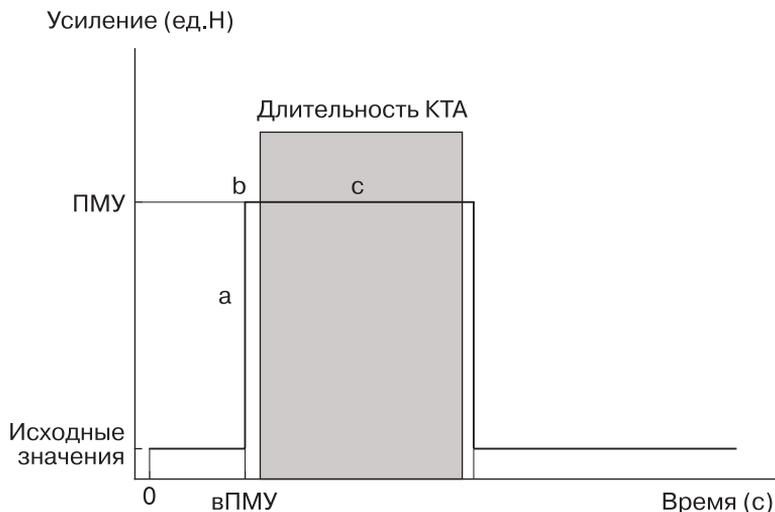


Рис. 1. Оптимальная геометрия болюса. Мгновенное повышение (а) плотности исследуемой артерии до пикового значения (b) сразу перед выполнением КТА-исследования и устойчивое состояние контрастного усиления (с), при котором значения плотности не меняются во время сбора данных. (Адаптировано из F. Cademartini et al. [20]).

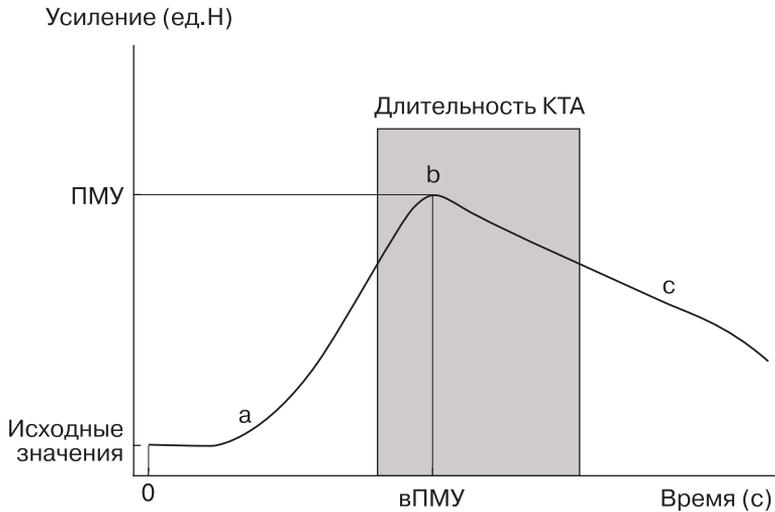


Рис. 2. Реальная геометрия болюса. Постоянное увеличение плотности артерии (а) до пикового значения максимального усиления (б), затем плавное снижение плотности (с). Таким образом, обычное КТА-исследование выполняется в течение временного интервала, в котором кривая плотности практически достигает пикового контрастного усиления и начинается снижение плотности. (Адаптировано из F. Cademartini et al. [20]).

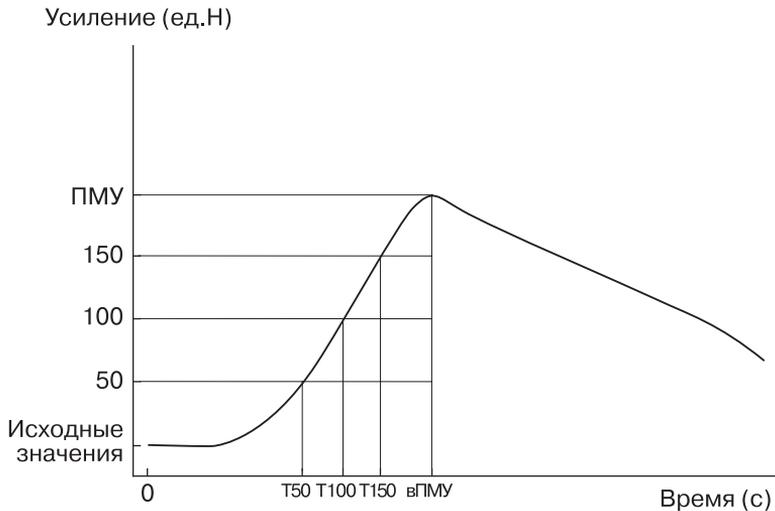


Рис.3. Параметры кривой «время – плотность». Пик максимального усиления (ПМУ, ед.Н) и время достижения пика максимального усиления (вПМУ, с) являются основными параметрами. По этой кривой можно изучать и другие важные параметры, такие как время достижения плотности 50, 100, 150 и 200 ед.Н (T50, T100, T150, T200). (Адаптировано из F. Cademartini et al. [20]).

1.3. Параметры, влияющие на геометрию болюса при КТА

Демографические характеристики

В некоторых исследованиях указывается, что вПМУ не зависит от возраста [21–23], веса [21–24], роста [22, 23], конфигурации (поверхности) тела [22, 23], артериального давления [22], частоты сердечных сокращений [22, 24], пола [21, 22]. На ПМУ также не влияют ни пол, ни возраст обследуемого [21]. В других исследованиях указывается на обратную корреляцию между весом тела и ПМУ над аортой [21] или средней плотностью [25], но не дано объяснения причин такой корреляции. С большим весом тела обычно связывают значительный объем внутрисосудистой жидкости, который приводит к низкой концентрации йода в крови и соответственно к снижению ПМУ. В двух исследованиях сообщается о быстром вПМУ у молодых пациентов по сравнению с пациентами старших возрастных групп [24, 26], которое может быть связано с лучшей сердечной функцией у молодых.

Заболевания

При исследованиях, выполненных на свиньях, с изучением влияния снижения сердечного выброса на контрастирование аорты и печени, показано, что прогрессивное снижение сердечного выброса вызывает пропорционально высокий ПМУ и удлинение вПМУ в геометрии аортального болюса [27]. Это объясняется увеличением времени циркуляции и уменьшением разбавления контрастного вещества, которые происходят во время снижения сердечного выброса [27]. Эти результаты были подтверждены в одном клиническом исследовании, где указывалось, что медленное вПМУ было у пациентов с легочно-сердечной недостаточностью [26]. Ни в каких других клинических исследованиях указаний на влияние сердечной функции на геометрию болюса нет. Однако некоторые авторы отмечают, что эта связь существует, поэтому они исключали пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из своих исследований, посвященных геометрии болюса контрастного вещества [16, 23, 28].

Объем вводимого контрастного вещества

Исследования на животных при введении различных объемов контрастного вещества, рассчитанных с учетом веса тела (мл/кг), показали, что больший объем контрастного вещества сдвигает кривую «время–плотность» вверх и вправо. Это отражается в повышении ПМУ и удлинении вПМУ. Однако такая связь не зависит от скорости инъекции и концентрации йода [29, 30]. Эти результаты подтверждены клиническими исследованиями, в которых показано, что увеличение объема контрастного вещества (1,5, 2,0 и 2,5 мл/кг) предопределяет пропорциональное увеличение ПМУ (238, 253 и 270 ед.Н) [28], в этом исследовании вПМУ не анализировалось.

Хотя оптимизация вводимого объема контрастного вещества, по-видимому, является фундаментальным параметром для геометрии болюса, так как это дает предполагаемый ПМУ, большинство исследований выполняется с использованием фиксированной дозы контрастного вещества [20].

Скорость инъекции

Исследования на животных четко показывают, что увеличение скорости инъекции вызывает пропорциональное повышение ПМУ и убыстряет вПМУ со сдвигом кривой «время – плотность» вверх и влево (рис. 4). На эту зависимость не влияют ни концентрация йода, ни объем введенного контрастного вещества [29–31]. Клинические исследования подтвердили эти экспериментальные наблюдения. Kim T. et al. [16] установили, что 90 мл контрастного вещества, введенного со скоростью 2 мл/с, 3 мл/с, 4 мл/с и 5 мл/с обуславливали следующие средние значения ПМУ 210 ед.Н, 288 ед.Н, 319 ед.Н и 364 ед.Н и среднее вПМУ 52 с, 37 с, 31 с и 27 с соответственно. В других исследованиях получены похожие результаты [21, 32].

Установлено, что высокая скорость инъекции приводит к снижению ПМУ и более медленному вПМУ [33]. Это кажущееся противоречие легко объяснимо: КТ-сканирование начиналось после фиксированной задержки 50 с, при высокой скорости инъекции вПМУ меньше чем 50 с и динамические сканы выполняются после ПМУ, во время снижения кривой «время – плотность», в то время как при низкой скорости инъекции ПМУ успевает наступить.

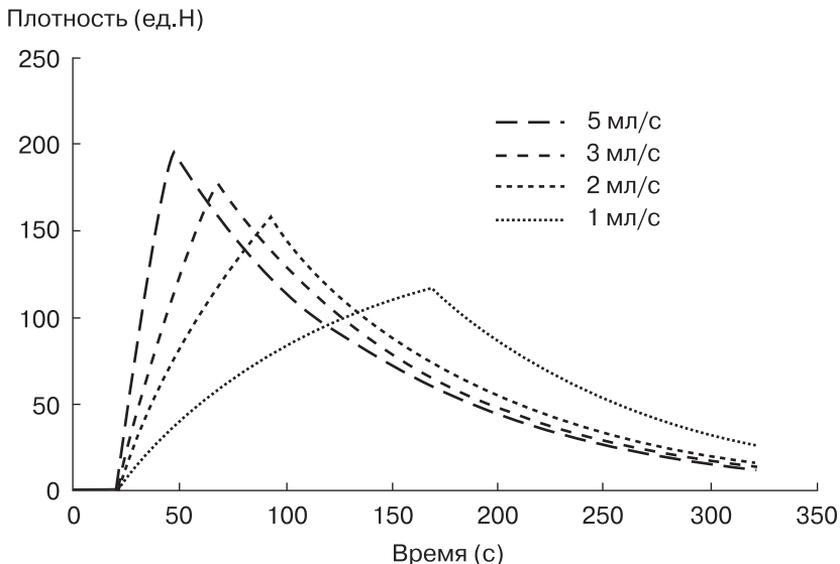


Рис. 4. Геометрия болюса контрастного вещества в зависимости от скорости его введения (1, 2, 3 и 5 мл/с). Пик кривой смещается вверх и влево с повышением скорости введения болюса.

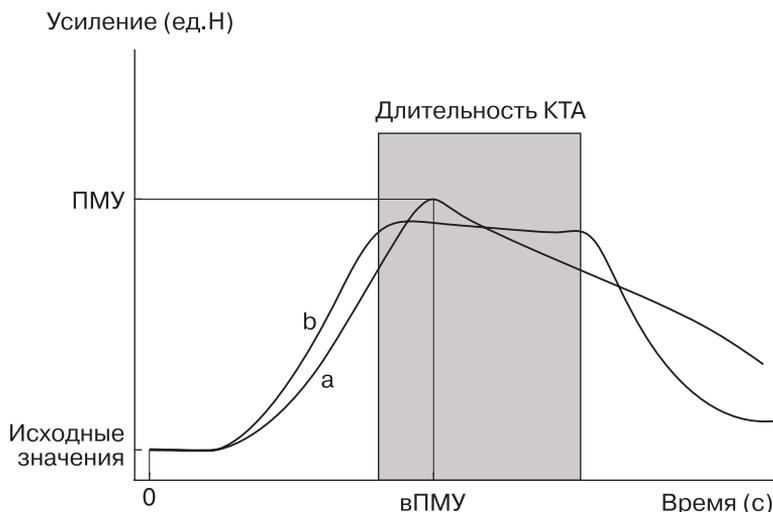


Рис. 5. Сравнение протоколов введения контрастного вещества. Геометрия нормального однофазного болюса (а) (при достаточной скорости введения, объеме и концентрации йода в контрастном веществе). Геометрия двухфазного болюса. Контрастное усиление при двухфазном протоколе (б) более однородное и более продолжительное, чем при однофазном. (Адаптировано из F. Cademartini et al. [20]).

Некоторые исследователи изучали мультифазные протоколы, в которых скорость инъекции снижалась во время введения контрастного вещества [25, 34, 35, 51, 55]. Болюс с постоянными объемом, скоростью и концентрацией йода обычно характеризует кривую контрастного усиления, поднимающуюся к концу введения вещества, после чего снижение контрастирования приводит к фазе равновесия. *Цель мультифазной методики как раз и заключается в том, чтобы добиться плато усиления во время сканирования.* Высокая скорость инъекции в начале сканирования и низкая скорость во второй части болюса обеспечивают кривую, более похожую на «оптимальную» геометрию болюса с плато усиления (рис. 5). Из-за такого комплексного подхода мультифазные протоколы не используются в рутинной клинической практике.

Концентрация йода

Исследования на животных показывают, что высокая концентрация йода вызывает пропорционально высокий ПМУ (рис. 6). Как и следует ожидать, на вПМУ это не сказывается [30, 36]. При различной концентрации йода, но при постоянных скорости введения и объеме контрастного вещества длительность инъекции остается неизменной, а вПМУ остается той же.

Концентрация 300 мг/мл обычно достаточна для получения изображения сосудов, и ее можно уменьшить до 150–240 мг/мл при исследовании грудной аорты или легочных артерий, когда необходимо выявить и оценить нежную структуру надрыва интимы или внутрисосудистого тромба. Объем

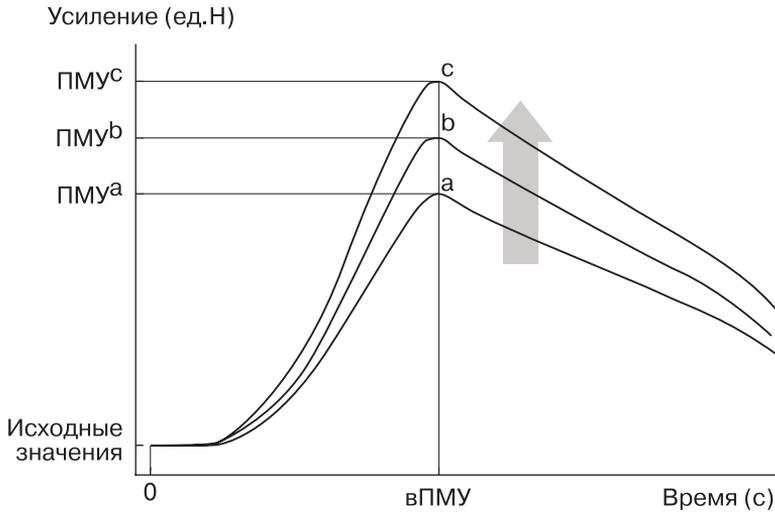


Рис. 6. Взаимоотношение концентрации йода и геометрии болюса: увеличение концентрации йода ($a < b < c$) вызывает повышение ПМУ, но не оказывает влияния на вПМУ. (Адаптировано из F. Cademartini et al. [20]).

контрастного вещества в мл = скорости инъекции (мл/с) × длительность сканирования (с) [19].

Преследователь болюса

Абсолютной предпосылкой для КТА при выполнении спиральной КТ является наличие автоматического инъектора, которым вводится 100–150 мл и более контрастного вещества [37]. Если вслед за контрастным веществом вводится болюс солевого раствора, то эффективность использования контрастного вещества улучшается (рис. 7).

Солевой раствор, который вводят в инъекционную систему после введения основного болюса контрастного вещества, получил название «преследователь болюса». Обычно такая методика используется для инъекции гадолиния при МРТ или внутривенной ДСА. Некоторые авторы отмечают преимущества этой методики для болюсного контрастного усиления при КТ [18, 38, 39]. Преследователь болюса может быть введен при использовании параллельного инъектора [38] или при соединении двух линий, с контрастным веществом и солевым раствором, в одном инъекторе [18, 39].

В двух клинических исследованиях сравнили введение болюса контрастного вещества с применением преследователя болюса, когда объем контрастного вещества был меньшим при инъекционном режиме с использованием преследователя болюса. *При использовании меньшего количества контрастного вещества в сочетании с преследователем болюса ПМУ был таким же, как и при использовании только лишь большого количества контрастного вещества:* в одном исследовании плотность (не ПМУ) в восходящей аорте при введении 60 мл контрастного вещества в сочетании с 30 мл

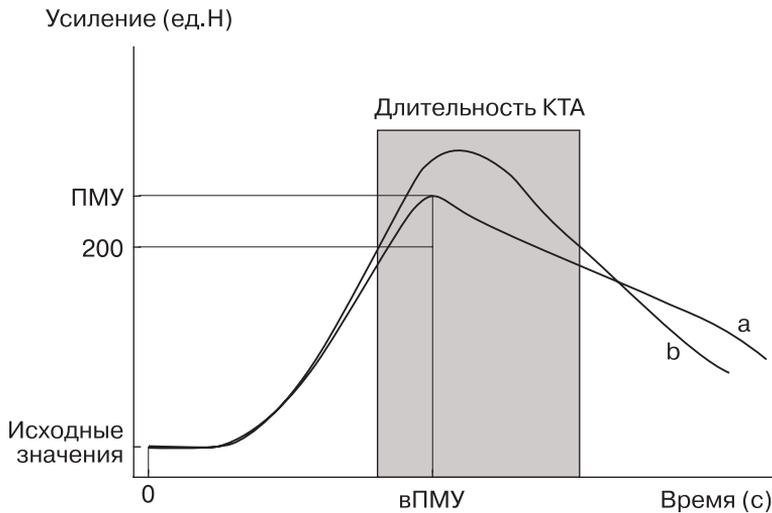


Рис. 7. Влияние преследователя болюса на основные характеристики геометрии болюса. (Адаптировано из F. Cademartini et al. [20]). Геометрия нормального болюса (a) и геометрия болюса при использовании преследователя болюса (b). На фазе подъема кривые почти одинаковые. Однако преследователь болюса повышает усиление даже после завершения введения контрастного вещества, что проявляется в большем пике максимального усиления (ПМУ) и более медленном вПМУ при одинаковой скорости введения контрастного вещества. Преимущество такой методики заключается в том, что артериальное усиление на должном уровне остается более продолжительное время, чем при методике без использования преследователя болюса.

солевого раствора была такой же, как и при введении 75 мл контрастного вещества (240 ед.Н в обоих случаях) [38]. В другом исследовании почти одинаковая плотность (не ПМУ) в восходящей аорте наблюдалась при введении 75 мл контрастного вещества в сочетании с 50 мл преследователя болюса и 125 мл только одного контрастного вещества (254 ед.Н против 225 ед.Н) [39]. В обоих случаях информации о вПМУ не было.

Результаты, полученные при применении преследователя болюса, позволяют говорить об уменьшении (на 20–40%) использования необходимых для КТА объемов контрастных веществ при обеспечении значимого контрастного усиления артерий. Например, средних значений ПМУ 358 ед.Н можно достичь при болюсном введении 40 мл контрастного вещества с концентрацией йода 300 мг/мл в сочетании с немедленным последующим введением 40 мл солевого преследователя болюса через переднекубитальную вену со скоростью 10 мл/с [18].

Солевой преследователь «проталкивает» введенное контрастное вещество через вены предплечья, что позволяет получить такое же контрастирование, как и при введении большого объема контрастного вещества. *Наблюдается увеличение ПМУ и вПМУ при добавлении солевого преследователя болюса [40]. Однако при добавлении солевого раствора в болюс контрастного вещества изменения этих параметров не происходит.* Солевой преследователь болюса предотвращает уменьшение потока контрастного

вещества в венах руки, который в обычных условиях обуславливает повышение концентрации контрастного вещества после завершения его введения. К тому же меньшее общее количество контрастного вещества является основой снижения перивенозных артефактов [38, 39].

Использование двух инъекторов (для контрастного вещества и солевого раствора) позволяет при исследовании грудной полости на 20% уменьшить объем вводимого контрастного вещества (до 60 мл), сохранив степень контрастного усиления. При этом достоверно уменьшается число артефактов от верхней полой вены [38].

Irie et al. [41] также использовали два автоматических инъектора, а контрастное вещество вводили со скоростью 2 мл/с по 5 протоколам: 75 мл контрастного вещества (иоверсол 320), 75 мл контрастного вещества плюс 6 мл солевого раствора, 75 мл контрастного вещества плюс 12 мл солевого раствора, 75 мл контрастного вещества плюс 25 мл солевого раствора, 75 мл контрастного вещества плюс 50 мл солевого раствора. Измеряли плотность с 30-й по 55-ю секунду от начала инъекции. Время пика плотности в аорте было 42,6, 45,2, 48,6, 48,4 и 48,3 секунды. Выявлены статистически достоверные различия между 1-й и 2-й группами и между 2-й и 3-й группами. Различий между 3-й, 4-й и 5-й группами не было. Вывод: *введение солевого раствора удлиняет время пика контрастного усиления аорты на 6 секунд и позволяет сэкономить 12 мл контрастного вещества.*

Влияние приема пищи

Sheafor et al. [17] изучили различия контрастирования аорты и печени до и после приема жидкой пищи. Они отметили, что увеличение потока крови по верхней брыжеечной артерии и ее объема после приема пищи будет влиять на характер контрастирования печени [42–44]. Это должно было выразиться в низком ПМУ и быстром вПМУ при оценке контрастирования аорты, обусловленного увеличенным сердечным выбросом. Тем не менее никаких различий в контрастировании аорты и паренхимы печени до и после приема пищи выявлено не было [17].

Упражнения рукой во время прохождения болюса

Nakayama M et al. [45] утверждают, что когда пациент сжимает кистью руки, в которую осуществлялась инъекция, резиновый мячик, это вызывает снижение перивенозных артефактов в верхних отделах грудной клетки при таком же качестве изображения и обеспечивает такое же контрастирование аорты при меньшем контрастировании вен. Однако скорость инъекции у пациентов была различной (при постоянном общем времени введения контрастного вещества), что не позволило точно оценить влияние протокола инъекции на артериальное контрастирование [20]. Уменьшение числа и интенсивности перивенозных артефактов подтвердило предположение, что выполняемые кистью упражнения сравнимы с использованием солевого преследователя болюса, введение которого направлено на преодоление

повышенного мышечного тонуса, приводящего к стазу контрастного вещества в венах руки после завершения его инъекции [20].

Место инъекции

Как правило, при КТА контрастное вещество вводят в переднекубитальную вену и вену предплечья. Переднекубитальную вену легко найти в передних отделах локтевого сгиба – она дренируется непосредственно в глубокие вены руки (базилярная вена). Второй путь – вена предплечья, которая является частью поверхностного венозного сплетения предплечья и дренируется непосредственно в глубокую венозную систему предплечья и соответственно в глубокую венозную систему локтевого сустава или в подключичную вену через вену цефалика [20].

Контрастное вещество обычно вводят через переднюю локтевую вену [18, 25, 32, 46] или же используют этот доступ у большинства пациентов [21]. Имеются также данные, что использовались любые другие доступы [47]. Исследования, свидетельствующие о том, что переднелоктевой доступ имеет преимущества перед введением через вены предплечья при оценке геометрии доступа отсутствуют [20].

При медленном введении контрастного вещества в переднелоктевую вену оно подвергается выраженному процессу разведения, когда проходит через правое сердце и легкие, перед тем как достичь интересующего органа через питающую его артерию. Степень контрастности, которая обусловлена содержанием йода в контрастном веществе, уменьшается. Поэтому *контрастное вещество с большей концентрацией йода предпочтительнее, а его объем может быть уменьшен*. Артефакты, вызванные максимальной плотностью контрастирования плечевоголовных вен и верхней полой вены при введении контрастного вещества в переднюю кубитальную вену со скоростью 2,5–3 мл/с, наблюдаются довольно редко [48].

Herts et al. [49] установили, что различий контрастирования, зависящих от способа введения контрастного вещества (через центральный или периферический катетер), нет. Если необходимо выполнить исследования при плохих венах, а периферический доступ применить нельзя, можно использовать и центральный доступ. Для уменьшения дискомфорта пациента венепункцию следует выполнять только дважды, второй раз – более опытным специалистом.

Предсказание геометрии болюса, демографическая характеристика пациента

Puskas et al. [22] предложили алгоритм ($t = N \times 60 \times 1/f$), где: N = длительность 12 сердечных сокращений; t = вПМУ; f = частота сердечных сокращений) для предсказания времени венозно-артериальной циркуляции (вПМУ) для сосудов головного мозга. Они сравнили результаты фактического вПМУ и вПМУ с тестом-болюсом (20 мл контрастного вещества, 5 мл/с). Однако корреляции между рассчитанным вПМУ и фактическим вПМУ не бы-

ло. В исследовании Nakajima et al. [26] показаны плохие результаты (плохое качество изображения в 31% случаев), когда использовался этот алгоритм расчета задержки начала инъекции.

Тест-болюс

При использовании техники теста-болюса зона интереса выбирается внутри просвета артерии, близко к области, которая будет обследоваться. *Малым количеством контрастного вещества – 10–15 мл, с той же скоростью, с какой планируется вводить основной болюс, с заданным временным интервалом выполняется низкодозное динамическое сканирование.* Когда контрастное вещество достигает зоны интереса над тестируемой артерией, *оценивается геометрия теста-болюса* [20].

Для оценки времени задержки при КТА сравнивали методику теста-болюса с фиксированной задержкой. Van Hoo et al. [24] считают, что тест-болюс улучшает выбор времени для проведения КТА. Они вводили тест-болюс (12 мл контрастного вещества) и диагностический болюс (90 мл контрастного вещества). Временной интервал между стартом теста-болюса и пиком усиления аорты (Т-пик) был измерен и сравнен со временем, требуемым для достижения 50, 100 и 150 ед.Н уровня контрастного усиления аорты после введения болюса 90 мл контрастного вещества. Было установлено, что это время очень вариабельно (стандартное отклонение – $\pm 4,9$ секунд). Т-пик варьирует от 11 до 32 секунд (20 ± 6 секунд). Имеется сильная корреляция между Т-пиком и временем различного уровня усиления в период введения болюса 90 мл контрастного вещества ($R^2 \geq 0,83$).

При использовании теста-болюса улучшается качество изображения [26]. Он помогает определить время индивидуальной задержки [24, 50].

Platt J.F. et al. [21] считают, что *тестовая инъекция контрастного вещества не позволяет точно предсказать фактическое пиковое значение усиления аорты или время его наступления.* Задержка времени тестовой инъекции существенно коррелировала со временем достижения порога усиления аорты (150–200 ед.Н). Скорость 4 мл/с обеспечивала наибольший пик контрастирования аорты 320 ± 58 ед.Н по сравнению с 281 ± 49 ед.Н при 3 мл/с ($p < 0,01$). При 4 мл/с наибольшее усиление аорты наблюдалось между 24–45-й секундами, а при скорости 3 мл/с наилучшее усиление аорты – между 54–60-й секундами.

Hittmair et al. [51] использовали двухфазный инъекционный протокол, основанный на предсказании контрастирования на основе математических расчетов. Отклонения наблюдаемого контрастирования от предсказываемой интенсивности контрастирования были большими, а рассчитанная задержка основного болюса была дольше у тех пациентов, у кого был использован периферический доступ. Возможно, это связано с тем, что небольшое количество контрастного вещества оставалось в периферической венозной системе и не использовалось при расчете геометрии теста-болюса. Рассчитанная скорость инъекции была систематически выше, чем необходимая. *Артериальное усиление при КТА можно предсказать мате-*

матически и контролировать более точно, если используется доступ через центральную вену. Автоматическое введение болюса солевого раствора должна улучшить точность математического моделирования при периферическом введении контрастного вещества [51].

Одна из методик тест-болюса следующая. Выполняется серия 5-мм срезов на уровне сосудов в зоне интереса при введении 10–15 мл контрастного вещества с такой же скоростью, как и в финальную часть исследования, – фактически динамическая КТ без смещения стола. Вначале программируется 8-секундная задержка, а затем осуществляется сканирование каждые 3 секунды (например, с 2-секундным интервалом между сканами). Такое сканирование длится 30–40 секунд. При этом используется протокол с низкими значениями кВ и мА, чтобы минимизировать дозу, получаемую пациентом, и уменьшить нагрев трубки. Используя зону интереса, кривую «время – плотность» над контрастированной аортой можно на глаз выбрать скан, на котором плотность ее просвета максимальная.

Определяемое время задержки будет равно 8 секунд плюс время достижения этого максимального контрастирования [37]. Некоторые авторы рекомендуют добавить 3–5 секунд, что позволяет использовать для финальной части исследования большие объемы контрастного вещества [52]. По мнению Cademartiri F. et al. [20], время между стартом тест-болюса и установленной точкой на кривой «время – плотность» и будет искомым временем задержки для начала инъекции основного болюса.

Platt et al. [21] пришли к выводу, что тестовый болюс позволяет добиться лучшей корреляции с временем достижения специфического порога усиления аорты, чем с временем достижения пика усиления аорты. При этом быстрое введение контрастного вещества позволяет достичь большего сосудистого усиления.

Использование тест-болюса для оценки времени венозно-артериальной циркуляции (вПМУ) при изучении сосудов головного мозга позволило добиться корректного выбора времени у всех пациентов [22]. Тест-болюс предполагает взаимосвязь между геометрией теста и основного болюса. Однако в двух исследованиях не выявлено корреляции между вПМУ тест-болюса и вПМУ основного болюса [21, 24], хотя Kaatee et al. [46] умеренную корреляцию установили. Сильная корреляционная связь выявлена между вПМУ тест-болюса и временем достижения заданного порога плотности 50 ед. Н (Т50) [24], 100 ед.Н (Т100) [24], 150 ед.Н (Т150) [21, 24] и 200 ед.Н (Т200) [21].

Эти данные подтверждают гипотезу, что тест-болюс имеет другую геометрию, нежели основной болюс, что связано с недостаточной силой, с которой вводится тест-болюс в венозную систему. Другими словами, тест-болюс остается в венозной системе после инъекции, если вслед ему не «послать» инъекцию солевого раствора (преследователь болюса) или не ввести дополнительного объема контрастного вещества (основной болюс).

Можно полагать, что доступ через вены предплечья уступает переднекубитальному при оценке тестового и основного болюса [20].

Прослеживание болюса (болюс-трек)

Болюс-трек, или болюс-триггеринг (запуск болюса), не требует инъекции тест-болюса контрастного вещества, при этом необходимо лишь мониторинг притока контрастного вещества в заданную зону интереса [37]. При использовании техники болюс-трека устанавливается зона интереса (ROI) внутри просвета артерии близко к той области, которая будет исследоваться. Стартовое значение плотности (порог плотности), которое запустит начало сканирования, выбирается перед КТА-исследованием. На одном уровне выполняется низкодозное динамическое сканирование для определения временного интервала, во время которого будет вводиться контрастное вещество. Когда контрастное вещество достигает уровня зоны интереса (ROI), происходит изменение плотности. КТ-сканирование начинается после превышения заданного пускового порогового уровня плотности [20].

Параметры, играющие важную роль при использовании техники болюс-трека, это транзиторная задержка (ТЗ) и межскановая задержка (МЗ).

Транзиторная задержка – это задержка между временем, когда достигается уровень пороговой плотности и стартом реального КТА-сканирования. Различные значения транзиторной задержки колеблются от 5 до 15 секунд [40, 47, 53, 54]. В некоторых случаях время частично зависит от перемещения стола, особенно когда динамическое сканирование выполняется на уровне, отличающемся от позиции основного скана [47, 53].

Межскановая задержка – время между последовательными динамическими сканами. Сообщается о межскановой задержке от 0,33 секунды до 60 секунд [40, 47, 53, 54].

Эти два параметра (транзиторная и межскановая задержки) влияют на время старта при КТА-сканировании. При межскановой задержке 6 секунд КТА-сканирование надо начинать, вероятно, позже, чем при межскановой задержке, равной 1 секунде. *При значительной межскановой задержке нельзя избежать венозного компонента усиления, а при короткой межскановой задержке такие же проблемы возникают при слишком большой транзиторной задержке.*

Новые сканеры имеют транзиторную задержку, равную 4 секундам, даже если мониторные сканы были выполнены не на том же уровне, что и уровень старта. Этим 4 секундам вполне достаточно, чтобы дать пациенту команду относительно задержки дыхания, если областью сканирования является грудная или брюшная полость. Пороговая плотность должна быть на 100–150 ед.Н выше базисного уровня плотности в зоне интереса. При соблюдении этих условий после первого мониторируемого среза со значением плотности, равным или превышающим 100–150 ед.Н, запускается процесс сканирования. После 4 секунд от начала старта плотность, которая обычно достигается в артериальных сосудах, превышает 250 ед.Н (абсолютное значение) [20].

Успехи методики болюс-трека обусловлены двумя факторами. *Болюс-трек обеспечивает лучший подбор времени КТ-сканирования в отношении*

кривой «время – плотность» и позволяет использовать меньшее количество контрастного вещества с большей скоростью [20].

В исследовании Корка L. [53] результаты при использовании болюс-трека были сравнены с результатами при сканировании с фиксированной задержкой (20 секунд). В группе с фиксированной задержкой КТ-сканирование начиналось перед артериальной фазой контрастного усиления аорты (не ПМУ), которое определялось как усиление на 10 ед.Н паренхимы селезенки у 17% пациентов, в то время как при болюс-треке сканирование начиналось перед артериальной фазой у всех пациентов.

В другом исследовании 548 пациентов подверглись КТ-сканированию грудной и брюшной полостей с техникой болюс-трека. Сканирование начиналось, когда пороговое значение плотности наблюдалось над аортой или стволом легочной артерии (средний объем болюса 75 мл контрастного вещества). В 48 случаях были погрешности исследования, в 25 случаях не достигнут пороговый уровень 100 ед.Н, или отмечено незначительное усиление плотности после 80 секунд (n = 8), или проблемы с компьютером привели к сбою и прерыванию исследования (n = 15) [23].

Когда пороговый уровень не достигается, старт все же возможно осуществить вручную. Хотя в этих случаях трудно получить КТА высокого качества, так как оно происходит при позднем старте сканирования и уменьшенном количестве контрастного вещества в сосудах [20].

Математическое моделирование

Fleishmann et al. [55] для анализа и оптимизации индивидуального артериального усиления при КТА применили математический алгоритм и пришли к выводу, что анализ Фурье, проводимый для оценки графика «время – плотность» по тестовому болюсу, является простым и надежным подходом для оптимизации артериального усиления при КТА. Они рассматривают пациента как комплекс систем и описывают как черный ящик, который можно анализировать на входе и выходе системы. Передаточная функция системы может быть вычислена отношением артериального ответа «время – плотность» (выход) к тестовому болюсу (вход). Используя эту функцию, можно рассчитать протокол болюса, что позволяет достичь «идеального» артериального усиления. «Идеальный» болюсный протокол приближен к практически используемому оптимизированному двухфазному инъекционному протоколу.

Вход составляют параметры тест-болюсной инъекции (объем и скорость), соответствующий ответ «время-плотность», ожидаемая продолжительность КТА и уровень желательного контрастного усиления.

Выход является двухфазным настроенным протоколом (скорость инъекции, объем и задержка) для введения болюса.

По сравнению с однофазным протоколом введения контрастного вещества (4 мл/с) с задержкой, основанной на вПМУ тест-болюса, компьютеризированный двухфазный инъекционный протокол, основанный на ответе «время – плотность» на тест-болюс, характеризуется существенно меньшим отклонением плато с более однородным контрастным усилением [25].

Вае et al. [31, 34, 35] разработали фармакокинетическую модель, которая основана на данных о габитусе тела пациента – вес, пол, рост, а также параметрах, влияющих на геометрию болюса (сердечный выброс и объем циркулирующей крови). Расчеты позволяли оценить ожидаемое распределение контрастного вещества внутри системы. Они рассчитали кривую «время – плотность» для получения протокола введения контрастного вещества и выявили близкие значения моделированной и получаемой кривых контрастного усиления при обследовании пациентов (различия в контрастировании аорты составили 7,4%).

И все же чему отдать предпочтение – подбору индивидуальной задержки сканирования или использованию программного обеспечения сканеров? М. Prokop, J.F. Debatin [37] считают, что поскольку время прохождения контрастного вещества от места внутривенной инъекции до сосудов в зоне интереса очень индивидуально, задержка сканирования между стартом инъекции контрастного вещества и началом КТ-исследования должна устанавливаться индивидуально. Sheiman et al. [56] обследовали 48 пациентов, из них 26 человек с нормальной сердечной функцией (что было установлено терапевтом) составили 1-ю группу; у них применялась стандартная задержка сканирования 20–22 секунды, у 22 пациентов задержку подбирали по программе SmartPrepSystem (GE). Для всех пациентов плотность аорты измерялась на трех различных анатомических уровнях. *Низший порог контрастирования 160 ед.Н был признан оптимальным.* В обеих группах сравнивали плотность выше этого порога (>160 ед.Н), а также среднюю плотность и изменение плотности для каждого уровня аорты в абдоминальном отделе. Были получены следующие результаты: плотность выше 160 ед.Н в 1-й группе отмечена в 74%, во второй – в 88% (192 ед.Н ± 8 ед.Н и 199 ед.Н ± 10 ед.Н соответственно). Sheiman et al. [56] сделали следующий вывод: *у пациентов с нормальной сердечной деятельностью расчет времени задержки для КТА брюшной полости, требующий дополнительных внутривенного введения контрастного вещества, времени и сканирования (а значит, и облучения), не улучшает степени или однородности контрастного усиления аорты в сравнении с теми показателями, которые получают при стандартной эмпирически подобранной задержке сканирования после введения контрастного вещества.* Этот вывод нам кажется весьма важным для практического применения на томографах с любым программным обеспечением.

Трехмерные реконструкции являются основой для интеграции алгоритма проекций максимальной интенсивности как ангиографической методики при КТ. Протокол «проекции максимальной интенсивности» был разработан Stanford University Medical Center и стал рассматриваться как новый метод КТ-диагностики заболеваний артерий [57].

При трехмерной реконструкции данных КТА основное внимание фокусируется на MIP (проекции максимальной интенсивности), поскольку они позволяют получить трехмерную ангиограмму, напоминающую обычные субтракционные ангиограммы. В отличие от МРА, когда имеется высокий контраст между просветными (яркими) и внепросветными (темными) спинами,

при КТА необходимо, используя специальные программы, устранять из MIP-данных изображение костных структур, что усложняет и удлинняет процедуру построения трехмерного изображения. SSD (изображение оттененных поверхностей) представляет собой трехмерную реконструкцию поверхности сосудистых структур и может быть полезно при построении комплексных анатомических структур [58].

Наконец, из данных КТА при помощи специальных алгоритмов можно получить изображения ангиоскопических изображений (виртуальная эндоскопия) [59, 60].

Доза, получаемая при КТ-ангиографии, сравнима с той, что получают при ДСА, но она может быть даже меньшей. Например, эффективная доза при почечной ангиографии, как отмечают R. Ruiz-Cruces et al. [61], равна 10,29 мЗв, а эффективная доза КТ-ангиографии почечных артерий составляет 3,8 мЗв (при 300 мАс, 3-мм коллимации, при питче 1 и 30 ротациях) [19]. Если используется нативное сканирование для оценки локализации сосудов, это увеличивает эффективную дозу, но она все равно меньше, чем при ДСА [62].

КТА на томографах с одним рядом детекторов

Возможности КТА на томографах с одним рядом детекторов ограничены – из-за меньшей теплоемкости трубки, а соответственно и длительного времени вращения трубки, высокое разрешение по оси Z в сочетании с длительным покрытием невозможно. Увеличение покрываемого объема возможно за счет увеличения скорости стола в течение одного вращения (питч), который соответственно приводит к снижению профиля чувствительности и снижению пространственного разрешения. *Для увеличения покрытия увеличение питча предпочтительнее, чем расширение коллимированного рентгеновского пучка, поскольку ухудшение качества изображения из-за увеличения питча легко нивелируется возможностью использования тонких коллимированных пучков [63].*

Продолжительное сканирование является проблемой для КТА грудной и брюшной полостей, так как для получения качественного изображения необходима задержка дыхания. Длительное сканирование приводит к появлению существенного усиления плотности вен, которое может осложнить интерпретацию и постпроцессорную обработку данных. Наконец, для длительного сканирования необходима продолжительная инъекция контрастного вещества с более низкой скоростью инъекции.

Протокол КТА на томографах с одним рядом детекторов должен включать в себя [20]:

- 1) оценку протяженности объемного сканирования (покрытие);
- 2) оценку максимально возможного времени сканирования, требуемых кВ и мА и способности пациента задержать дыхание на время сканирования;
- 3) расчет скорости стола (движение стола в секунду) и шага стола за одну ротацию гентри (скорость/время ротации) для самого быстрого времени ротации;

4) установку наименьшей коллимации, позволяющей добиться питча (скорость/коллимация) < 2 ;

5) время сканирования и знание времени введения болюса, которые определяют скорость инъекции и объем контрастного вещества.

КТА на мультидетекторных томографах

КТА на мультидетекторных томографах имеет меньше ограничений. Даже без увеличения теплоемкости трубки и увеличения максимального времени сканирования, возможно существенно увеличить эффективность работы аппарата, благодаря увеличению времени ротации и числа детекторов. Кроме того, увеличение питча не приводит к ухудшению (расширению) профиля чувствительности среза (вплоть до питча, равного 8), поскольку применяется определенный алгоритм реконструкции, работа которого используется для уменьшения времени сканирования и количества контрастного материала или для увеличения разрешающей способности по оси Z.

Протокол введения контрастного вещества должен включать в себя [20]:

1) оценку протяженности сканируемого объема (покрытия);

2) определение необходимости пространственного разрешения по оси Z (коллимация детекторов 0,5, 1,0, 2,5 мм). Мелкие артерии, такие как церебральные, почечные или коронарные, необходимо исследовать с коллимацией 0,5–1,0 мм. Крупные артерии, такие как аорта, сонные, легочная, подвздошные и бедренные артерии – с коллимацией 1,0–2,5 мм;

3) оценку максимального времени сканирования при выполнении торакальной или абдоминальной КТА, основываясь на способности пациента к задержке дыхания;

4) основываясь на объеме сканирования, коллимации, времени сканирования, можно рассчитать питч (питч = объем сканирования / (время сканирования \times время ротации \times число детекторов \times коллимация)).

5) Время сканирования и знание времени введения болюса определяют скорость инъекции и объем контрастного вещества.

Для КТ-ангиографии, которая на современных МДКТ выполняется очень быстро, плотность контрастирования сосудов, насколько это возможно, должна быть наибольшей и поддерживаться на протяжении сканирования для визуализации даже наименьших артерий на периферии. Поскольку время сканирования при МДКТ становится короче, чем время циркуляции крови, многофазные протоколы больше не требуются [64]. Идеальной для КТА следует считать скорость подачи йода в кровеносное русло, равную 1,5 г/с и более. Концентрация йода более 300 мг/мл в большинстве рентгеноконтрастных веществ достаточна для КТА [65]. Например, иодиксанол 320, подогретый до температуры тела и введенный с высокой скоростью (4 или 5 мл/с), обеспечивает хорошее усиление сосудов [66].

Сравнение МРА и КТА

Преимущества МРА над КТА. Обе методики основаны на внутривенном введении контрастного вещества, но парамагнетики, используемые

при МРА, существенно безопаснее, чем йодистые контрастные вещества, используемые при КТА. Контрастные вещества на основе гадолиния не являются нефротоксичными, что важно для пациентов с почечной недостаточностью. Более того, побочные реакции выявляются с меньшей частотой [37].

Изображения сосудистых структур реконструируются из 3D-данных в обоих случаях, однако процесс реконструкции сосудов менее сложен при МРА, чем при КТА. При 3D МРА имеется сигнал только от артериальных сосудов, а сигналы от окружающих структур отсутствуют. Кости и кальций остаются темными. А при КТА из изображения необходимо удалять изображение костей и кальция, которые могут скрывать изображение сосудов. Из 3D МРА сосуды можно реконструировать менее чем за 30 секунд [37].

В отличие от КТ МРТ-изображения получают без использования ионизирующего излучения. Это важное достоинство при обследовании молодых пациентов. При КТА во время обследования грудной полости (молочные железы у женщин) и таза радиационная доза может быть существенной. К тому же при МРА можно получить изображения сосудов в различных плоскостях, например коронарной и сагиттальной, что облегчает изучение анатомии сосудов.

Сверхбыстрая последовательность 3D МРА, в которой используется 3D-преобразование Фурье, позволяет селективно отражать только контрастные центральные k -линии, что существенно улучшает временное разрешение и позволяет производить сбор данных для различных 3D-пакетов каждые 5–10 секунд [37].

Преимущества КТА над МРА. КТА основана на изображениях, полученных при спиральной КТ с контрастным усилением. При этом не используется методика подавления изображения мягких тканей. На КТА-сканах отражаются все окружающие структуры, с диагностической целью можно изучить мягкие ткани без проведения дополнительного исследования [37].

Время МРА-исследования во многих случаях существенно превышает время КТА. При этом часто многие программы получения изображения сосудов при МРА комбинируются для получения оптимального результата. Наконец, время исследования при КТА меньше влияет на пространственное разрешение, чем при МРА.

В противоположность МРА, при КТА возможно различать кальцинированные и некальцинированные атеросклеротические бляшки, что предоставляет важную информацию для проведения эндоваскулярных процедур. Используя MIP, можно оценить протяженность кальцинатов в сосудах.

КТА и Gd-MRA являются методиками с использованием контрастного усиления. Для достижения результата важно получение болюса в нужное время в нужном месте. *КТА имеет преимущества за счет использования технологии триггеринга (запуска) болюса* (когда плотность в зоне интереса превышает заданное пороговое значение – начинается сканирование) [37].

КТА – доступная и легко выполняемая методика. Стандартизованные протоколы минимизируют вероятность ошибки исследования.

Хотя для КТА и используются большие дозы йодистых контрастных веществ, они все же дешевле, чем контрастные вещества для МРТ, особенно если используются двойные и тройные дозы (что не рекомендуется в последнее время).

Проведение КТА более удобно для пациентов, особенно в тяжелом состоянии, например при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии, расслоение аорты и разрыв аневризмы [37]. При наличии возможности выполнить МРА и КТА, при подозрении на разрыв аорты, расслоение аорты или субарахноидальное кровоотечение, при наличии стентов и металлических протезов первоначальным исследованием должна быть КТА, в остальных случаях – в зависимости от предпочтений исследователей [37].

КТ-артериальная портография

КТ-артериальная портография была впервые описана в 1980 г. Hisa et al. [67] и стала очень популярной методикой обследования [68–71]. Несмотря на внедрение МРТ с органоспецифическими контрастными средствами и спиральной КТ, КТ-артериальная портография остается альтернативным методом обследования печени, особенно у пациентов, которым планируется частичная резекция органа [72–75].

КТ-артериальная портография основана на портальном усилении печени после инъекции йодистых контрастных веществ в верхнюю брыжеечную или селезеночную артерию. Основная идея применения КТ-артериальной портографии в том, что более 70% крови поступает в печень через воротную вену и менее 30% – через печеночную артерию. Поскольку, по существу, все контрастные вещества, введенные в организм, поступают в печень через воротную вену, наступает усиление непораженной печеночной паренхимы. Большинство печеночных опухолей не имеет кровоснабжения из воротной вены, поэтому они меньше контрастируются по сравнению с окружающей печеночной паренхимой. Градиент «паренхима печени – опухоль» будет максимальным при КТ-артериальной портографии по сравнению с КТ-изображениями, полученными при внутривенном введении йодистых контрастных веществ, и это позволяет выявлять образования с незначительным градиентом плотности с паренхимой [76, 77].

В большинстве институтов для оценки печеночного кровоснабжения и оценки проходимости воротной вены висцеральная ангиография предшествует КТ-артериальной портографии. Тромбоз воротной вены или портальная гипертензия могут существенно изменить усиление печеночной паренхимы, что отразится на плохих показателях чувствительности КТ-артериальной портографии при выявлении образований [78]. Наконец, если верхнебрыжеечная артерия используется для введения контрастного вещества, важно исключить отхождение от нее правой печеночной артерии, которое наблюдается в 10% случаев. Часть печеночного кровоснабжения в таком случае будет давать как артериальное, так и портальное усиление, делая интерпретацию данных очень сложной [79].

Современные компьютерно-томографические методики исследования сосудов и дифференциальной диагностики патологических образований внутренних органов основаны исключительно на применении рентгеноконтрастных веществ, обеспечивающих изменение градиента плотности в исследуемой зоне. Правильный выбор контрастного вещества позволяет провести диагностическую процедуру максимально эффективно и безопасно для жизни больного.

Литература

1. Keenan L.Y., Muir C., Cuthbertson L.M. Maximizing the benefit-minimizing the risk: the developing role of radiographers in performing intravenous injections // Br. J. Radiology. 2001. V. 74. P. 684–689.
2. Royal College of Radiologists. Medical staffing and workload in clinical radiology in the United Kingdom National Health Service. London. Royal College of Radiologists. 1993.
3. Audit Commission. Improving your image – how to manage radiology services more effectively. London. HMSO. 1995.
4. Swinbourne K. Pattern recognition for radiographers // Lancet. 1971. V. 1. P. 589–590.
5. Fisher F., Pankowski M.L. Mandatory continuing education of clinical laboratory personnel // J. Con. Edu. Health. Prof. 1992. V. 12. P. 225–234.
6. Palmer A. Continuing professional education: individual responsibility, collective consciousness // J. Con. Edu. Nurs. 1994. V. 25. P. 59–64.
7. The College of Radiographers. Policy for radiographers administering intravenous injections. London. The College of Radiographers. 1996.
8. Gosling C. Intravenous contrast injections by radiographers for computed tomography // Clin. Radiol. 1993. V. 46. P. 358.
9. Кармазановский Г.Г., Вилявин М.Ю., Никитаев Н.С. Компьютерная томография печени и желчных путей. М. Паганель-Бук. 1997. С. 358.
10. Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д., Шипулева И.В. Спиральная компьютерная томография в хирургической гепатологии. М.: Русский врач. 2000. 152 с.
11. Schnyder P., Meuli R., Wicky S. Injection techniques. In: Remy-Jardin M., Remy J. (ed) Spiral CT of the chest. Springer. Berlin Heidelberg New York. 1996. P. 57–99.
12. Napel S., Marks M.P., Rubin G.D. et al. CT angiography with spiral CT and maximum intensity projection // Radiology. 1992. V. 185. P. 607–610.
13. Hsu R.M. Computed tomographic angiography: conceptual review of injection and acquisition parameters with a brief overview of rendering techniques // Suppl. Applied Radiology. 2002. June. P. 33–39.
14. Bae K.T. Technical aspects of contrast delivery in advanced CT // Suppl. Applied Radiology. 2003. December. P. 12–19.
15. Sheiman R.G., Prassopoulos P., Raptopoulos V. CT detection of layering of i.v. contrast material in the abdominal aorta // AJR. 1998. V. 171. P. 1291–1295.
16. Kim T., Murakami T., Takahashi S. et al. Effects of injection rates of contrast material on arterial phase hepatic CT // AJR. 1998. V. 171. P. 429–432.
17. Sheafor D.H., Keogan M.T., DeLong D.M. et al. Dynamic helical CT of the abdomen: prospective comparison of pre- and postprandial contrast enhancement // Radiology. 1998. V. 206. P. 359–363.

18. Bader T.R., Prokesch R.W., Grabenwoger F. Timing of the hepatic arterial phase during contrast-enhanced computed tomography of the liver: assessment of normal values in 25 volunteers // *Invest. Radiol.* 2000. V. 35. P. 486–492.
19. Rankin S.C. CT angiography // *Eur. Radiol.* 1999. V. 9. P. 297–310.
20. Cademartiri F., van der Lugt A., Luccichenti G. et al. Parameters Affecting Bolus Geometry in CTA: A Review // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002. V. 26. P. 598–607.
21. Platt J.F., Reige K.A., Ellis J.H. Aortic enhancement during abdominal CT angiography: correlation with test injections, flow rates, and patient demographics // *AJR.* 1999. V. 172. P. 53–56.
22. Puskas Z., Schuierer G. Kreislaufzeitbestimmung zur Optimierung der Kontrastmittelapplikation bei der CT-Angiographie // *Radiologe.* 1996. V. 36. P. 750–757.
23. Kirchner J., Kickuth R., Laufer U. et al. Optimized enhancement in helical CT: experiences with a real-time bolus tracking system in 628 patients // *Clin. Radiol.* 2000. V. 55. P. 368–73.
24. van Hoe L., Marchal G., Baert A.L. et al. Determination of scan delay time in spiral CT-angiography: utility of a test bolus injection // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995. V. 19. P. 216–220.
25. Fleischmann D., Rubin G.D., Bankier A.A. et al. Improved uniformity of aortic enhancement with customized contrast medium injection protocols at CT angiography // *Radiology.* 2000. V. 214. P. 363–371.
26. Nakajima Y., Yoshimine T., Yoshida H. et al. Computerized tomography angiography of ruptured cerebral aneurysms: factors affecting time to maximum contrast concentration // *J. Neurosurg.* 1998. V. 88. P. 663–669.
27. Bae K.T., Heiken J.P., Brink J.A. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part II. Effect of reduced cardiac output in a porcine model // *Radiology.* 1998. V. 207. P. 657–662.
28. Yamashita Y., Komohara Y., Takahashi M. et al. Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material – a prospective randomized study // *Radiology.* 2000. V. 216. P. 718–723.
29. Garcia P., Genin G., Bret P.M. et al. Hepatic CT enhancement: effect of the rate and volume of contrast medium injection in an animal model // *Abdom. Imaging.* 1999. V. 24. P. 597–603.
30. Han J.K., Kim A.Y., Lee K.Y. et al. Factors influencing vascular and hepatic enhancement at CT: experimental study on injection protocol using a canine model // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000. V. 24. P. 400–406.
31. Bae K.T., Heiken J.P., Brink J.A. Aortic and hepatic peak enhancement at CT: effect of contrast medium injection rate-pharmacokinetic analysis and experimental porcine model // *Radiology.* 1998. V. 206. P. 455–464.
32. Luboldt W., Straub J., Seemann M. et al. Effective contrast use in CT angiography and dual-phase hepatic CT performed with a sub-second scanner // *Invest. Radiol.* 1999. V. 34. P. 751–760.
33. Gocke P., Gocke C., Neumann K. et al. Prospective randomized study for an injection protocol for intravenous contrast media in abdominal and pelvic helical CT // *Acta Radiol.* 1999. V. 40. P. 515–520.
34. Bae K.T., Heiken J.P., Brink J.A. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part I. Prediction with a computer model // *Radiology.* 1998. V. 207. P. 647–655.
35. Bae K.T., Tran H.Q., Heiken J.P. Multiphasic injection method for uniform prolonged vascular enhancement at CT angiography: pharmacokinetic analysis and experimental porcine model // *Radiology.* 2000. V. 216. P. 872–880.

36. Bluemke D.A., Fishman E.K., Anderson J.H. Effect of contrast concentration on abdominal enhancement in the rabbit: spiral computed tomography evaluation // *Acad. Radiol.* 1995. V. 2. P. 226–231.
37. Prokop M., Debatin J.F. MRI contrast media – new developments and trends (CTA vs.MRA) // *Eur. Radiol.* 1997. V. 5. Suppl. 5. P. 299–306.
38. Haage P., Schmitz-Rode T., Hubner D. et al. Reduction of contrast material dose and artifacts by a saline flush using a double power injector in helical CT of the thorax // *AJR.* 2000. V. 174. P. 1049–1053.
39. Hopper K.D., Mosher T.J., Kasales C.J. et al. Thoracic spiral CT: delivery of contrast material pushed with injectable saline solution in a power injector // *Radiology.* 1997. V. 205. P. 269–271.
40. Sadick M., Lehmann K.J., Diehl S.J. et al. Bolustriggerung und NaCl-Bolus bei der biphasischen Spiral-CT des Abdomens // *Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr.* 1997. V. 167. P. 371–376.
41. Irie T., Kajitani M., Yamaguchi M., Itai Y. Contrast-enhanced CT with saline flush technique using two automated injectors: How much contrast medium does it save? // *J.Comp. Assist.Tomogr.* 2002. V. 26. P. 287–291.
42. Burkart D.J., Johnson C.D., Reading C.C. et al. MR measurements of mesenteric venous flow: prospective evaluation in healthy volunteers and patients with suspected chronic mesenteric ischemia // *Radiology.* 1995. V. 194. P. 801–806.
43. Sidery M.B., Cowley A.J., MacDonald I.A. Cardiovascular responses to a high-fat and a high-carbohydrate meal in healthy elderly subjects // *Clin. Sci.* 1993. V. 84. P. 263–270.
44. Pugliese D., Ohnishi K., Tsunoda T., et al. Portal hemodynamics after meal in normal subjects and in patients with chronic liver disease studied by echo-Doppler flowmeter // *Am. J. Gastroenterol.* 1987. V. 82. P. 1052–1056.
45. Nakayama M., Yamashita Y., Oyama Y. et al. Hand exercise during contrast medium delivery at thoracic helical CT: a simple method to minimize perivenous artifact // *J Comput Assist Tomogr.* 2000. V. 24. P. 432–436.
46. Kaatee R., van Leeuwen M.S., De Lange E.E. et al. Spiral CT angiography of the renal arteries: should a scan delay based on a test bolus injection or a fixed scan delay be used to obtain maximum enhancement of the vessels? // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1998. V. 22. P. 541–547.
47. Paulson E.K., Fisher A.J., DeLong D.M. et al. Helical liver CT with computer-assisted bolus-tracking technology: is it possible to predict which patients will not achieve a threshold of enhancement? // *Radiology.* 1998. V. 209. P. 787–792.
48. Knapp R., Bangerl I., zur Nedden D. Electron beam computed tomography (EBCT) // *Advances in X-ray Contrast.* 1995. V. 2. P. 54–56.
49. Herts B.R., O'Malley C.M., Wirth S.L. et al. Power injection of contrast media using central venous catheters // *AJR.* 2001. V. 176. P. 447–453.
50. Hany T.F., McKinnon G.C., Pfammatter T., Debatin J.F. Optimisation of contrast timing for breathhold 3D MR-angiography // *J. Magn. Reson. Imaging.* 1997.
51. Hittmair K., Fleischmann D. Accuracy of predicting and controlling time-dependent aortic enhancement from a test bolus injection // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2001. V. 25. P. 287–294.
52. Beregi J.P., Elkohen M., Deklunder G. et al. Helical CT angiography compared with arteriography in the detection of renal artery stenosis // *Am. J. Roentgenol.* 1996. V. 167. P. 495–501.
53. Kopka L., Rodenwaldt J., Fischer U. et al. Dual-phase helical CT of the liver: effects of bolus tracking and different volumes of contrast material // *Radiology.* 1996. V. 201. P. 321–326.

54. Shimizu T., Misaki T., Yamamoto K. et al. Helical CT of the liver with computer-assisted bolus-tracking technology: scan delay of arterial phase scanning and effect of flow rates // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000. V. 24. P. 219–223.
55. Fleischmann D., Hittmair K. Mathematical analysis of arterial enhancement and optimization of bolus geometry for CT angiography using the discrete fourier transform // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1999. V. 23. P. 474–484.
56. Sheiman R.G., Raptopoulos V., Caruso P., Vrachliotis T., Pearlman J. Comparison of tailored and empiric scan delays for CT angiography of the abdomen // *AJR.* 1996. V. 167. P. 725–729.
57. Langer M. Spiral computed tomography – a short overview // *Advances in X-ray Contrast.* 1995. V. 2. P. 50–53.
58. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Гузеева Е.Б., Цвиркун В.В. Виртуальное моделирование на основе данных компьютерной томографии. М.: Видар. 2003. 183 с.
59. Davis C.P., Ladd M.E., Romanowski B.J. et al. Human aorta: Preliminary results with virtual endoscopy based on three-dimensional MR imaging data sets // *Radiology.* 1996. V. 199. P. 37–40.
60. Ladd M.E., Goehde S.C., Steiner P. et al. Virtual MR angioscopy of the pulmonary tree // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1996. V. 20. P. 782–785.
61. Ruiz-Cruces R., Perez-Martinez M., Martin-Palanca A. et al. Patient dose in radiologically guided interventional vascular procedures: conventional versus digital systems // *Radiology.* 1997. V. 205. P. 385–393.
62. Shaeffer J., Sigfred S.V. Jr., Leslie S. et al. Detection of air emboli in radiographic contrast media by microwave radiometry // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. 570–573.
63. Hu H., He H.D., Foley W.D. et al. Four multidetector-row helical CT: image quality and volume coverage speed // *Radiology.* 2000. V. 215. P. 55–62.
64. Fleischmann D. Use of high concentration contrast media: principles and rationale – vascular district // *Eur. J. Radiol.* 2003. V. 45. P. 88–93.
65. Becker C.R., Hong C., Knez A. et al. Optimal contrast application for cardiac 4-detector-row computed tomography // *Invest. Radiol.* 2003. V. 38. P. 690–694.
66. Goodman L.R., Gulsun M., Nagy P., Washington L. CT of deep venous thrombosis and pulmonary embolus: does iso-osmolar contrast agent improve vascular opacification? // *Radiology.* 2005. V. 234. P. 923–928.
67. Hisa I.V., Hiramaisu K., Narimaisu Y., Watanabe M., Tanada I. Detection of hepatic neoplasms by computed tomography in ported hepaiogram phase // *Jpn. J. Radiol.* 1980. V. 25. P. 529–534.
68. Matsui O., Kadoya K., Suzuki M. et al. Work in progress: dynamic sequential computed tomography during arterial portography in the detection of hepatic neoplasms // *Radiology.* 1983. V. 146. P. 721–727.
69. Miller D.L., Simmons J.T., Chang R. et al. Hepatic metastasis detection: comparison of three CT contrast enhancement methods // *Radiology.* 1987. V. 16. P. 785–790.
70. Nelson R.C., Chezmar J.L., Sugarbaker P.H., Bernardino M.E. Hepatic tumors: comparison of CT during arterial portography, delayed CT, and MR imaging for preoperative evaluation // *Radiology.* 1989. V. 172. P. 27–34.
71. Matsui O., Takashima T., Kadoya M. Liver melasiases from colorectal cancers: detection with CT during arterial portography // *Radiology.* 1987. V. 165. P. 65–69.
72. Soyer P., Bluemke D.A., Zeitoun G., Marmuse J.P., Levesque M. Detection of recurrent hepatic metastases after partial hepatectomy: value of CT combined with arterial portography // *AJR.* 1994. V. 162. P. 1327–1330.

73. Bluemke D.A., Soyer P., Dun B.W. et al. Spiral CT during arterial portography: techniques and applications // *RadioGraphics*. 1995. V. 15. P. 623–637.
74. Small W.C., Mehard W.B., Langmo L.S. et al. Preoperative determination of the resectability of hepatic tumors: efficacy of CT during arterial portography // *AJR*. 1993. V. 161. P. 319–322.
75. Karl R.C., Morse S.S., Halpert R.D., Clark R.A. Preoperative evaluation of patients for liver resection: appropriate CT imaging // *Ann. Surg.* 1993. V. 217. P. 226–232.
76. Soyer P. CT during arterial portography // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. 349–357.
77. Никитаев Н.С. Компьютерно-томографическая ангиография в диагностике очаговых образований печени. С. 187-201. В монографии Кармазановский Г.Г., Вилявин М.Ю., Никитаев Н.С. Компьютерная томография печени и желчных путей. М.: Паганель-Бук. 1997. 358 с.
78. Soyer P., Bluemke D.A., Hruban R.H. et al. Primary malignant neoplasms of the liver: detection with helical CT during arterial portography // *Radiology*. 1994. V. 192. P. 389–392.
79. Nelson R.C., Thompson G.H., Chezmar J.L. et al. CT during arterial portography: diagnostic pitfalls // *RadioGraphics*. 1992. V. 12. P. 705–718.

Глава 2. Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для внутрисосудистого использования

В январе 1896 г., через короткое время после работ Рентгена, по крайней мере, в двух центрах Европы, в Вене и Шеффилде, были изобретены и использованы для выполнения ангиограмм рентгеноконтрастные вещества [1].

Однако это не были контрастные вещества для клинического применения. Прогресс наступил в 1920-х гг., когда было выяснено, что йод является элементом выбора, на базе которого были разработаны внутрисосудистые рентгеноконтрастные вещества [1]. Первым клинически использованным йодистым контрастным веществом стал йодид натрия. Высокая токсичность и низкая рентгенографическая контрастность ограничивали его клиническое применение.

В настоящее время йодистые рентгеноконтрастные вещества, представленные на рынке медицинских препаратов уже более 70 лет, являются одними из наиболее часто используемых фармакологических препаратов для внутривенных инъекций, число которых в течение года во всем мире исчисляется 40–50 млн доз, каждая из которых для взрослых составляет 50–150 мл [2].

История развития контрастных веществ связана с развитием молекулы, транспортирующей йод. В конце 1920-х гг. был синтезирован плохо растворимый монойодид пиридола, в 1930-х – более растворимый дийодид пиридола и в 1950-х – ионный трийодид, производное бензойной кислоты. В 1970-80-х гг. были синтезированы неионные и ионные низкоосмолярные контрастные вещества, и наконец, совсем недавно были синтезированы неионные димеры [3, 4], которые базируются на двух концепциях – неионности и димерности.

Большим достижением в использовании йодистых контрастных веществ в 1950-е гг. стало внедрение натриевой и магниясолевой солей трийодидата бензойной кислоты, которые были менее токсичными, чем ранее синтезированные контрастные вещества, однако очень гиперосмолярными (их осмолярность в 5–8 раз превышала осмолярность крови) [5].

Все используемые в настоящее время контрастные вещества получены из той же самой базисной химической структуры: (2-я, 4-я, 6-я позиции)

трийодированного бензойного кольца. Для того чтобы соединение (молекула контрастного вещества) не распалось длительное время, оно содержит две органические боковые цепи в 3-й и 5-й позициях и карбоксильную группу в 1-й позиции. Карбоксильная группа ионизируется в растворе, делая контрастное вещество водорастворимым. Поскольку эти соединения диссоциируют на ионы в воде и содержат только одно йодированное бензойное кольцо, они называются *ионными мономерными контрастными веществами* [6].

Ионные мономеры – это соли, в состав которых входит катион (натрий, метилглюкамин или их комбинация) и анион (производное бензойной кислоты). В растворе отрицательно заряженные контрастные ионы соединяются с одним или двумя положительно заряженными катионами натрия или метилглюкамина, также называемого меглюмином.

На каждые три атома йода в растворе содержится две частицы (соотношение между атомами йода и частицами в растворе равно $3 : 2 = 1,5$). Осмолярность таких контрастных веществ в 4–7 раз выше осмолярности плазмы, их обычно называют *высокоосмолярными контрастными веществами* [7].

После широкого использования в клинической практике йодистых контрастных веществ для сосудистых исследований было установлено, что их переносимость больными объясняется двумя факторами – осмолярностью и хемотоксичностью, включая ионное воздействие. Безусловным шагом вперед было уменьшение осмолярности контрастных веществ. Для решения вопроса снижения осмолярности йодистых контрастных веществ было предложено два пути: синтез ионных димерных контрастных веществ и синтез неионных мономеров.

Ионные димерные контрастные вещества – монокислотные димеры, в которых два трийодинатных бензойных кольца соединены вместе, а COOH-группа одного из колец замещена амидом. Это позволяет достигнуть в растворе соотношения «йод/частица», равного $3 : 1$, поскольку имеется 6 атомов йода и 2 активные частицы в одной молекуле контрастного вещества. Осмолярность ионных димерных контрастных веществ почти такая же, как и неионных мономеров, и в 2 раза выше осмолярности крови при концентрации йода 300 мг/мл.

В настоящее время представлен только один ионный димер – иоксаглат (Hexabrix). Иоксаглат имеет концентрацию 59% (320 мг/мл) и осмолярность 600 мОсм/кг веса воды. Из-за вязкости он не производится в высоких концентрациях. Иоксаглат более широко используется для периферической ангиографии, чем для внутривенных исследований, и соответственно для спиральной КТ с болюсным контрастным усилением.

Знаковым событием в истории лучевой диагностики стал синтез *неионных мономерных контрастных веществ*. В 1968 г. шведский рентгенолог Torsten Almen выдвинул гипотезу о том, что токсичность контрастного вещества может быть существенно снижена за счет создания контрастного вещества, которое не будет диссоциироваться и число частиц которого в растворе будет уменьшено [8]. Неионные мономерные контрастные ве-

щества – это низкоосмолярные йодистые контрастные вещества, которые были получены преобразованием трийодината бензойной кислоты в неионную молекулу путем замещения карбоксильной группы (COOH) радикалом с амидом (CONH₂) [9]. Первое неионное контрастное вещество – метризамид – имело существенно меньшую осмолярность, чем ионные контрастные вещества, но было нестабильно в растворе и намного дороже, чем традиционные контрастные вещества.

Неионные мономеры второго поколения, такие как иогексол, уже были стабильными. На момент начала производства неионные контрастные вещества были в 25 раз дороже, чем ионные, сейчас их цена существенно снижена и рассматривается в сравнении со стоимостью неионных димеров.

Исследования с неионными мономерами вскоре показали, что устранение заряда частиц и «упрятывание» (маскировка) гидрофобного йодного ядра молекулы контрастного вещества, путем «укутывания» его множеством гидрофильных групп, обеспечивают не только существенное снижение осмолярности, но и большое снижение хемотоксичности молекулы контрастного вещества по сравнению с ионными предшественниками.

В настоящее время в неионных мономерах к трийодированному бензойному кольцу добавлено пять или шесть гидрофильных гидроксильных групп органических боковых цепей, замещающих 1-ю, 3-ю и 5-ю позиции в бензойном кольце, что позволяет сделать контрастное вещество водорастворимым. *Благодаря отсутствию карбоксильной группы, неионные мономеры не диссоциируют и не ионизируются в растворе.*

В молекуле неионного мономерного контрастного вещества три атома йода приходятся только на одну активную частицу в растворе (соотношение 3 : 1) по сравнению с соотношением 1 : 5 (3 атома йода : 2 частицы) в молекулах высокоосмолярных йодистых контрастных веществ [9].

Мономерные неионные соединения и ионные димеры получили название *низкоосмолярных контрастных веществ*. По сравнению с ионными мономерами их осмолярность низкая, но она все же примерно в 2 раза выше осмолярности плазмы крови [7].

В 1980 годах были разработаны *неионные димерные йодистые контрастные вещества*, молекула которых содержит 6 атомов йода и не распадается в растворе [7]. Были соединены два неионных трийодинатных бензойных кольца (неионные димеры состоят из двух соединенных неионных мономеров), что позволило получить соотношение «йод/частица» – 6 : 1, поскольку имеется 6 атомов йода и только 1 активная частица в каждой молекуле. Осмолярность этого класса йодистых контрастных веществ сходна с осмолярностью крови [5, 10]. *В синтезе неионных димеров была реализована концепция димерности, в сочетании с неионностью она позволила достичь изоосмолярности* (табл. 2.1).

Итак, все йодистые контрастные вещества являются высококонцентрированными растворами йодированных молекул с низким молекулярным весом. Они различаются числом одинаковых трийодированных бензойных колец. В бензойном кольце располагаются три атома йода, а сами контраст-

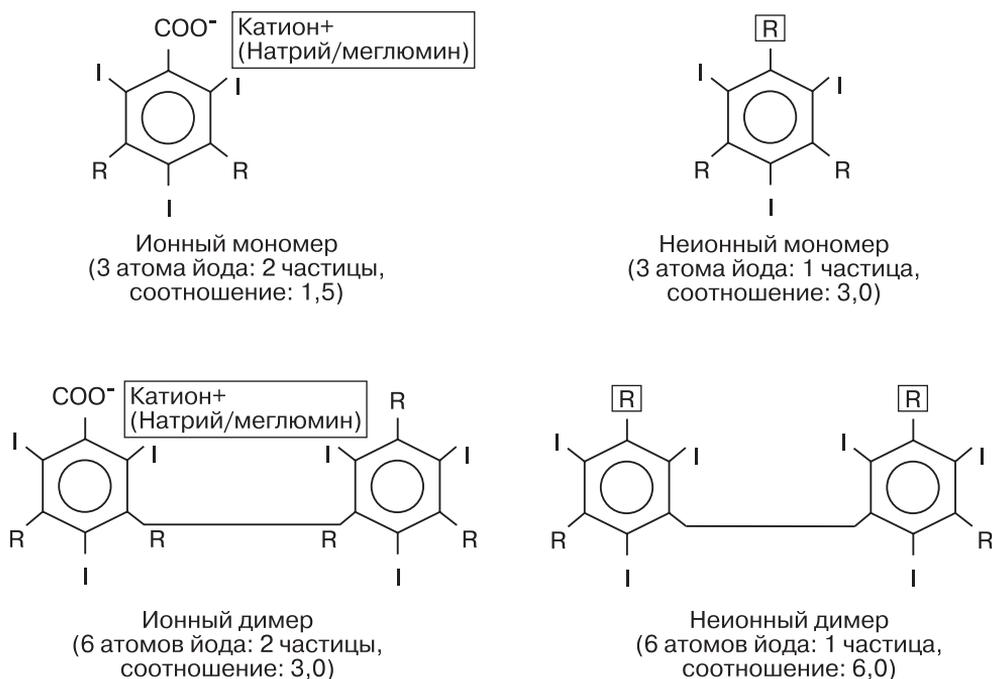


Рис. 2.1. Классификация йодсодержащих контрастных веществ: ионные высокоосмолярные мономеры, неионные низкоосмолярные мономеры, ионные низкоосмолярные димеры и неионные изоосмолярные димеры. (По S.K. Morcos, H.S. Tomsen, 2001) [9].

ные вещества отличаются по структуре боковых цепей в 1-й, 3-й и 5-й позициях, которые создают индивидуальные свойства контрастного вещества: они содержат комбинации водорода, кислорода и углерода наиболее часто как карбоксильную или гидроксильную группу, так и аминные (NH₂) группы.

Таким образом, йодсодержащие контрастные вещества разделяют на четыре группы, основываясь на молекулярных свойствах активного ингредиента:

а) *ионные мономеры*, которые являются растворами с осмолярностью свыше 1400 мОсм/кг (все примеры осмолярности даны для растворов, содержащих 300 мг/1 мл);

б) *ионные димеры* с осмолярностью примерно 550 мОсм/кг;

в) *неионные мономеры* с осмолярностью в пределах 500–700 мОсм/кг;

Таблица 2.1. Классы современных йодсодержащих контрастных веществ.

Контрастные вещества	Атомы йода	Растворимые частицы	Соотношение «йод/частицы»
Ионные мономеры	3	2	1,5
Неионные мономеры	3	1	3
Ионные димеры	6	2	3
Неионные димеры	6	1	6

г) *неионные димеры*, которые являются изоосмолярными (290 мОсм/кг) или практически изоосмолярными плазме крови.

Йодсодержащие контрастные вещества отличаются также своими физико-химическими свойствами (осмолярностью, вязкостью, гидрофильностью, содержанием ионов и рН).

Растворимость в воде ионных контрастных веществ достигается благодаря образованию солей. Введение катиона для каждого йодсодержащего аниона удваивает число частиц в растворе и увеличивает осмолярность. Неионные контрастные вещества не зависят от формирования соли: растворимость в воде обеспечивают гидрофильные группы, наиболее часто гидроксильные, вмонтированные вокруг бензойного кольца.

Осмолярность – наиболее важный фактор, влияющий на возникновение осложнений после введения контрастного вещества. Осмолярность раствора определяется числом свободных мобильных половин (ионов, молекул, агрегатов молекул) на килограмм воды. Ее оценивают в осмолях или миллиосмолях на килограмм воды [11].

Кровь имеет осмолярность приблизительно 290 мОсм/кг. *Любые вводимые в кровь субстанции с осмолярностью, существенно отличающейся от осмолярности крови, воздействуют на субстанции, с которыми они входят в контакт, такими как эндотелий, клетки крови, клеточные мембраны и макромолекулы (например, протеины)*. Осмолярность является функцией целого ряда частиц в растворе, поэтому ионные соединения имеют осмолярность в два раза выше, чем неионные контрастные вещества [12]. Реальная осмолярность неионных мономеров меньше, чем теоретически рассчитанная вследствие ассоциации молекул, главным образом за счет гидрофобного взаимодействия. Осмолярность также зависит от концентрации йода. Повышение концентрации йода означает увеличение числа частиц, содержащих йод, что влияет на баланс водной растворимости.

Осмолярность обратно пропорциональна гидрофильности. Вязкость раствора зависит от молекулярной структуры: *чем меньше размеры молекул, тем меньше вязкость*. Увеличение объема молекулы за счет удлинения ее долей (половин) обеспечивает гидрофильность, которая приводит к повышению вязкости. *Очевидно, что осмолярность, вязкость, гидрофильность и растворимость взаимосвязаны и не могут быть оптимизированы одновременно* [13].

Ионные мономерные контрастные вещества применяются в различной концентрации. Наиболее распространенные концентрации для урологических, кардиологических и рентгенологических исследований – 30–76% растворы. В этих концентрациях ионные мономеры имеют существенно большую осмолярность по сравнению с плазмой крови – соответственно 600–2100 мОсм/кг и 290 мОсм/кг.

Многие ионные мономеры классифицируются по процентному весу молекул контрастного вещества в растворе (например, 60% или 76%), неионные мономеры обычно классифицируют согласно количеству миллиграммов йода в 1 мл раствора (например, 240, 300 или 370 мг/мл). Поскольку

вес йода составляет примерно половину веса таких контрастных молекул, *процентная концентрация йода в неионном мономере может быть оценена так: нужно просто удвоить миллиграммы йода в миллилитре раствора и полученное значение разделить на 10.*

Эффективность контрастного вещества напрямую зависит от концентрации йода. Йодистые контрастные вещества для внутрисосудистого применения, в том числе и для болюсного контрастного усиления при КТ, обычно содержат 270–370 мг/мл, а это означает, что концентрация активного ингредиента примерно равна 0,8 моль/л для мономеров и 0,4 моль/л для димеров [2].

Увеличение концентрации йода приводит к появлению осложнений, связанных с осмолярностью (боль, покраснение лица и в меньшей степени тошнота, рвота и дегидратация). Так, *увеличение концентрации йода с 300 мг/мл до 400 мг/мл повышает осмолярность примерно на треть* [14].

Цельная кровь является не-ньютоновской жидкостью, то есть ее вязкость зависит от скорости потока при данной температуре [14]. Эритроциты изменяют свойства вязкости в зависимости от скорости потока крови. При высокой скорости потока, например, в магистральных артериях принято говорить, что потоковая деформация эритроцитов является главным фактором, определяющим вязкость цельной крови, хотя также имеется влияние и других факторов, в том числе вязкости плазмы. В этих высокоскоростных потоках кровь ведет себя как ньютоновская жидкость.

В низкоскоростных потоках, что наблюдается в условиях циркуляции по капиллярам, эритроциты имеют тенденцию к агрегации, то есть при уменьшении скорости потока крови вязкость цельной крови увеличивается [14].

Контрастные вещества являются ньютоновской жидкостью, поэтому их вязкость, в основном, зависит от их концентрации. Вязкость нормальной крови равна 4 сП, а плазмы – 1,2 сП [15].

Таким образом, следует ожидать, что инъекция йодистого контрастного вещества в циркулирующую кровь приведет к увеличению вязкости смеси «кровь – контрастное вещество». Однако *благодаря не-ньютоновской природе крови, вязкость контрастного вещества следует рассматривать как важный фактор, влияющий на гемодинамику в условиях циркуляции крови по магистральным артериям, и как несущественный фактор в условиях циркуляции крови по венам и капиллярам* [14].

Laurent et al. [16] сравнили вязкость цельной крови и агрегацию эритроцитов у людей, свиней и овец до и после добавления водорастворимых йодистых контрастных веществ: неионного иопромида и ионного иоксаглата. Вязкость смеси «кровь – контрастное вещество» измеряли с помощью прибора для оценки вязкости, а агрегацию – эритроцитоагрегометром. Были получены следующие данные: при концентрации контрастного вещества 0–10% вязкость состава «кровь – контрастное вещество» возрастает на 20% по сравнению с вязкостью цельной крови. Если было 10–50% контрастного вещества – вязкость снижалась. Дезагрегация усиливалась по сравнению с чистой кровью при низкой концентрации контрастного вещества

(0–10%). При увеличении концентрации контрастного вещества (10–20%) дезагрегация уменьшалась, за исключением смеси «иоксаглат – свиная кровь». Был сделан вывод: *при низких концентрациях контрастного вещества вязкость крови увеличивается у свиней, овец и людей, а дезагрегация увеличивается в крови свиней и людей*. При этом агрегация овечьей крови была слишком малой, чтобы ее можно было выявить эритроцитоагрегометром. *При высокой концентрации контрастного вещества вязкость и дезагрегация снижаются вследствие разведения крови*.

Чем выше вязкость, тем большее давление нужно приложить, чтобы ввести контрастное вещество в сосуд во время рентгеновского исследования. Однако нагревание контрастного вещества до температуры тела, как правило, позволяет решить эту проблему (табл. 2.2). Большая боковая цепь в неионном мономере вызывает увеличение вязкости по сравнению с ионными мономерами. Увеличение вязкости неионных мономеров приводит к затруднению их введения. Однако эти неудобства компенсируются существенно меньшей частотой побочных реакций. Вязкость контрастного вещества можно также уменьшить за счет использования контрастного вещества с меньшей концентрацией йода. *В клинической практике вязкость существенной роли не играет [17]*.

Следует отметить, что при болюсном контрастном усилении во время КТ при введении контрастного вещества автоматическим инъектором раствор подогревается в самом инъекторе до температуры тела, а вязкость резко снижается. Кстати, это одна из причин, почему контрастные вещества нужно обязательно вводить автоматическими инъекторами, даже если используемая скорость введения контрастного вещества сравнима со скоростью ручного введения. Если нет возможности выполнить введение контрастно-

Таблица 2.2. Вязкость современных йодистых контрастных веществ [7].

	Концентрация йода, мг/мл	Вязкость, сП, при 37°C
Диатризоат	370	8,4
Иоталамат	400	9,0
Иокситаламат	380	8,5
Метризоат	350	3,4
Иоксаглат	320	9,5
Иобитридол	350	10,0
Иогексол	350	11,2
Иомепрол	350	8,1
Иопамидол	370	9,8
Иопентол	350	12,0
Иопромид	370	9,5
Иоверсол	350	8,5
Иоксилан	350	7,8
Иодиксанол	320	11,1
Иотролан	320	9,5

го вещества автоматическим инъектором, то *обязательно нужно подогреть флакон с контрастным веществом на водяной бане до температуры 37°C.*

Токсичность неионных контрастных веществ меньше, чем токсичность ионных контрастных веществ, поскольку они не обладают никаким зарядом, и следовательно, не взаимодействуют с электролитами тела и нейрофизиологическими механизмами.

Хемотоксичность является функцией молекулярной структуры контрастного вещества [17]. Она основана на неспецифическом взаимодействии между молекулами контрастного вещества и биологическими микромолекулами, включающем взаимодействия Coulomb'a, гидрофильное и гидрофобное. Последнее взаимодействие, по-видимому, является доминирующим. Гидрофобной частью молекул контрастного вещества, в основном, является йодированное бензойное кольцо. *Модифицируя структуру боковых цепей, можно существенно влиять на токсичность контрастного вещества за счет изменения гидрофобности бензойного кольца* [17].

Хемотоксичность контрастного вещества может быть оценена различными путями. Уже в 1985 г. для изучения хемотоксичности использовали технику ингибиции ферментов (ацетилхолинэстеразы) [4]. *Как и визипак, изовист обладает аналогичной или чуть меньшей способностью ингибировать ферменты, как и неионные мономеры в эквивалентных концентрациях йода.*

Различные исследования хемотоксичности [18, 19], включая другие ферменты, действие на комплемент [18], на выброс гистамина [19, 20] и на коагуляцию [18], показали, что *неионные димеры обладают очень низкой хемотоксичностью.*

Beunon et al. [21] применили высокочувствительную технологию с использованием антитела, имеющего радиоактивную метку, чтобы изучить повреждения эндотелия, используя препарат эндотелиальных клеток из пупочной вены человека. *В концентрациях, изоосмолярных плазме, повреждающее действие на эндотелий ионных контрастных веществ, как обычных, так и димерных, было наибольшим. Действие неионных мономерных контрастных веществ было очень похожим и несколько меньшим по сравнению с ионными контрастными веществами, а неионные димеры, даже при такой чувствительной технологии оценки, не оказывали никакого существенного воздействия.*

2.1. Органоспецифическая токсичность

В нашем институте было проведено исследование побочного действия некоторых рентгеноконтрастных веществ на функцию клеток печени и почек с помощью изучения органоспецифических ферментов [22]. В качестве теста на повреждение клеточных мембран этих органов использовано появление в крови после введения рентгеноконтрастных препаратов гепатоспецифических ферментов гистидазы, урокинаказы и нефроспецифического фермента трансамидиназы, которые в норме в крови отсутствуют. На

основании обследования 53 больных (18 – с введением ультрависта, 21 – с введением визипака, 14 – с введением омнипака) показано, что ультравист и визипак у большего числа обследованных больных проявляли гепатотоксическое действие, длящееся несколько часов. Нефротоксическое действие указанных препаратов также имеет место, но выражено в меньшей степени. Практически не обнаружено выраженного побочного действия на печень и почки омнипака (табл. 2.3–2.5).

Мы считаем, что необходимо с осторожностью подходить к комплексному введению рентгеноконтрастных средств и лекарственных препаратов, обладающих гепатоповреждающим действием.

Для более детального исследования побочного действия изучаемых рентгеноконтрастных препаратов следует не ограничиваться определением органоспецифических ферментов в крови через 4 и 24 часа после их внутрисосудистого введения, а продлить срок исследования до 48–72 часов. Это соображение базируется на том основании, что на более позднем сроке образующиеся продукты катаболизма фармакологических препаратов могут проявлять более выраженное побочное действие, чем сами препараты [23]. К сожалению, в том числе по этическим соображениям, пролонгирование заборов крови затруднено, и вряд ли будет возможно получить результаты в статистически сравнимых группах больных на сроках наблюдения в течение 72 часов, особенно у больных в стационарах хирургического профиля.

Табл. 2.3. Влияние ультрависта на активность органоспецифических ферментов в сыворотке крови (ед/мл) (n = 18 больных) [22].

Этапы исследования			
Фермент	Исход	через 4 часа	через 24 часа
Гистадаза	1,41 ± 0,41	2,21 ± 0,51	2,04 ± 0,41
Трансамидиназа	0,21 ± 0,08	0,48 ± 0,06	0,29 ± 0,11

Табл. 2.4. Влияние визипака на активность органоспецифических ферментов в сыворотке крови (ед/мл) (n = 21 больной) [22].

Этапы исследования			
Ферменты	исход	через 4 часа	через 24 часа
Гистадаза	0,65 ± 0,16	1,60 ± 0,53	0,80 ± 0,21
Уроканиназа	0,26 ± 0,12	0,96 ± 0,48	0,58 ± 0,25
Трансамидиназа	0,08 ± 0,05	0,28 ± 0,09	0,32 ± 0,12

Табл. 2.5. Влияние омнипака на активность органоспецифических ферментов в сыворотке крови (ед/мл) (n = 14 больных) [22].

Этапы исследования			
Ферменты	исход	через 4 часа	через 24 часа
Гистадаза	0,46 ± 0,16	0,28 ± 0,21	0,58 ± 0,15
Уроканиназа	0,68 ± 0,25	0,69 ± 0,21	0,14 ± 0,08
Трансамидиназа	0,18 ± 0,08	0,12 ± 0,04	0,10 ± 0,05

Учитывая малые группы образцов крови и неоднородность групп больных по возрасту, полу и нозологическим формам заболеваний в нашем исследовании, мы не сравнивали органоспецифическое действие контрастных веществ между собой, ограничившись лишь оценкой динамики этих изменений внутри групп.

Проведенное исследование, на наш взгляд, подчеркивает необходимость осмысленного подхода к выбору стратегии дооперационного обследования больного (КТ с болюсным контрастным усилением, ангиография, интраоперационные рентгеноконтрастные исследования), а также к использованию лучевых методов обследования (КТ с болюсным контрастным усилением, холангиография, фистулография и т.п.) в раннем послеоперационном периоде.

По нашему мнению, при необходимости повторного рентгенологического исследования или комплекса рентгеновских методов, когда используются рентгеноконтрастные вещества, *предпочтительно соблюдать интервал между рентгеноконтрастными исследованиями не менее недели.*

В этой связи большое значение имеют амбулаторные КТ-исследования с болюсным контрастным усилением, которое в обязательном порядке должно осуществляться с применением неионных рентгеноконтрастных веществ.

Общая системная токсичность отражает сумму всей органоспецифичной токсичности. Неионные димеры обладают низкой системной токсичностью. Неионные изотоничные контрастные вещества, вероятно, станут препаратами выбора, если для исследований понадобятся большие дозы контрастного вещества, когда высокая доза токсичности неизбежна [24].

Итак, какому из четырех типов контрастных веществ отдать предпочтение при спиральной КТ с болюсным контрастным усилением?

Каким должно быть малотоксичное йодистое рентгеноконтрастное вещество для внутрисосудистого использования? Dawson [24] описывает следующие его характеристики: раствор должен быть низкоосмолярным; контрастное вещество должно быть неионным, чтобы преодолеть силы Coulomb'a; его молекула должна содержать гидрофильные заместители, необходимые для растворимости во всех случаях, чтобы эффективно нейтрализовывать гидрофобное ядро и минимизировать его роль в гидрофобном взаимодействии.

Неионные мономеры определенно соответствуют этим требованиям, но все же характеризуются существенной гиперосмолярностью по отношению к жидкостям тела человека [24].

Высокоосмолярные контрастные вещества имеют продолжительную историю применения как эффективные и безопасные средства и являются стандартом, с которым сравнивают низкоосмолярные контрастные вещества. Такое сравнение – основа для множества исследований и статей. Сравнение между ионными и неионными мономерами показало, что *после внутрисосудистого введения осмолярность является главным фактором из профиля переносимости контрастных веществ* [17].

2.2. Общая характеристика безопасности контрастных веществ

Контрастные вещества можно характеризовать многими факторами – числом гидроксильных групп, возможностью кристаллизации, осмолярностью, вязкостью, гидрофильностью, LD50 (Lethal Dose – летальная доза для 50% животных в исследуемой группе), EB50 (EB50 – эффективная доза для нарушения поведения 50% животных, отражающая прямую нейротоксичность) [17].

Неионные мономеры имеют от 4 до 6 гидроксильных групп (шесть – иоверсол, иогексанол, иобитридол, пять – иопамидол, иомепролиоопентол, иоксилан, четыре – иопромид) [25]. Число гидроксильных групп частично коррелирует с гидрофильностью контрастного вещества.

В литературе обсуждается значение кристаллизации контрастного вещества [17]. Некоторые исследователи полагают, что она не важна, другие, наоборот, считают, что вряд ли микрокристаллы в кровеносном русле безопасны. F. Stacul, H.S. Thomsen [17] утверждают, что они более 40 лет использовали ионные гиперосмолярные контрастные вещества в концентрациях, которые способствуют легкой кристаллизации контрастного вещества, особенно при их использовании при низкой температуре. При этом в литературе нет сообщений о побочных реакциях, связанных с кристаллизацией контрастных веществ.

Несмотря на свою низкую осмолярность, метризамид более токсичен, чем неионные мономеры иогексол и иопамидол [26]. Это можно объяснить обширными гидрофобными областями, вступающими в связь с биологическими макромолекулами, что обуславливает возникновение побочного физиологического действия контрастного вещества [17]. Зоны гидрофобных зон в молекуле метризамида, вероятно, формируют молекулярные агрегаты в концентрированных водных растворах, таким образом снижая осмолярность. Это же, вероятно, наблюдается и при использовании иопромидола и иоксилана. В крови их концентрация меньше, а гидрофобные зоны не прикрыты [26, 27].

Низкая осмолярность при высокой концентрации не всегда является преимуществом. Поэтому с клинической точки зрения минимальные различия в осмолярности различных контрастных веществ в растворах 300 мг/мл вряд ли существенны [17]. *Низкоосмолярные контрастные вещества в концентрации 300 мг/мл раствора имеют осмолярность 500–700 мОсм/кг, то есть находятся под порогом повреждения ГЭБ (700 мОсм/кг)* [28]. Однако на практике очень редко, например только в случаях баллонной дилатации сосудов, может быть ситуация, когда контрастное вещество присутствует в сосудах в неразведенном состоянии.

Для низкоосмолярных контрастных веществ внутривенная LD50 у мышей является намного выше, чем для ионных высокоосмолярных контрастных веществ. Это является основанием для увеличения рекомендуемой максимальной дозы от 1000 мг/кг до 2000 мг/кг [29]. *Различия внутривенной*

средней летальной дозы (LD50) между низкоосмолярными контрастными веществами не имеют клинического значения. Они намного меньше, чем между ионными и неионными мономерами [17]. Нейротоксическое действие контрастных веществ связано с их ионной структурой, осмолярностью, жирорастворимостью, с дозой и длительностью экспозиции [30].

Диатризоат, известный как амидетризоат, иодамид и иокситаламат, имеют различное значение LD50 при внутримозговом введении у мышей. Иокситаламат (LD50 = 0,45 г/кг веса тела) наименее нейротоксичен, чем диатризоат (LD50 = 0,055 г/кг) и иодамин (LD50 = 0,097 г/кг) [31].

Тест LD50 используют для оценки острого токсического воздействия. Он впервые был описан Trevan в 1927 г. [32]. Следует напомнить, что идея Torsten Almen'a [33] о трансформации ионных мономеров в неионные мономеры (на практике впервые реализованная Nyeegard and Co., а ныне одно из подразделений компании GE HealthCare) привела к существенному уменьшению острой токсичности в экспериментах на животных и увеличению значения LD50 [34], а также к снижению риска тяжелых побочных реакций у людей [35]. В настоящее время с научной и этической точек зрения возникает много споров о целесообразности дальнейшего использования теста LD50 в этой области исследований [36].

Установлено, что для иодиксанола тест LD50 превышает 21 г/кг у крыс, что примерно вдвое выше, чем у иогексола, иопентола, иопромида и иопамидола. В экспериментах на мышах существенных различий LD50 при изучении иодиксанола и неионных мономеров не выявлено (все они были на уровне 20 г/кг) [37]. Значение LD50 более чем 21 г/кг для крыс означает, что при введении 66 мл/кг иодиксанола 320 мг/мл (что эквивалентно общему объему крови животного) погибнет половина из них. Это все равно, что ввести 4,6 литра этого контрастного вещества человеку весом 70 кг! [38].

В случаях субарахноидальных LD50 тестов проблема больших объемов становится более актуальной. Объем цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у человека составляет примерно 2 мл/кг [38]. В норме доза контрастного вещества, используемая для миелографии, не должна превышать 3 грамма йода, другими словами, 10 мл раствора на 300 мг/мл, который для человека весом 70 кг соответствует менее чем 0,14 мл/кг (примерно 1/10 объема ЦСЖ). В то же время объем, соответствующий дозе неионного контрастного вещества, необходимой для того, чтобы убить половину животных, превышает общий объем ЦСЖ [38].

Основное значение теста LD50, по-видимому, заключается в том, что с его помощью можно трансформировать комплексный токсикологический профиль лекарственного средства в простое числовое значение, которое могут использовать даже люди с ограниченными знаниями токсикологии [38]. Показатели LD50 нельзя абсолютно экстраполировать на людей. С 1987 г. этот тест в клинических исследованиях фактически не используется.

Согласно инструкции Токсикологического подкомитета Ассоциации Британской фармакологической индустрии (ABPI) объем одноразово вводимого

го внутривенно йодсодержащего контрастного вещества должен быть меньше чем 10% объема циркулирующей крови [39].

Минимальные различия между низкоосмолярными контрастными веществами, которые всегда акцентируются производителями, не имеют никакого клинического значения. И только в отношении нейротоксичности это утверждение имеет исключение, где между различными неионными мономерами могут наблюдаться существенные различия [17].

2.3. Неионные димеры

Большинство внутрисосудистых контрастных веществ являются осмотическими диуретиками и могут, следовательно, вызывать или усиливать гиповолемию вторично по отношению к их дегидратационному воздействию [40]. Galtung H.K. et al. [41] изучили регуляцию объема клеток красной крови человека после инкубации в растворах трех контрастных веществ: иогексола (830 мОсм), иоксаглата (520 мОсм) и иодиксанола (300 мОсм). После инкубации клетки сначала сморщивались, а затем набухали. Степень их сморщивания и соответственно набухания нельзя было объяснить только осмолярностью исследуемых растворов. Неионные мономеры не являются идеальным контрастным веществом, что заложено в их структуре и физико-химических свойствах.

Идеальное контрастное вещество должно иметь только возможность уменьшать интенсивность рентгеновских лучей и не обладать биологической активностью – быть инертным в физиологическом, биохимическом и гематологическом плане. Такое вещество невозможно синтезировать (но такие свойства можно рассматривать как золотой стандарт) [38].

В свое время Torsten Almen высказал идею о снижении нежелательных воздействий контрастных веществ за счет снижения их осмолярности. Он писал: «Если вы плаваете в океане с открытыми глазами, гипертоничная соленая вода океана смывает влагу из конъюнктивы ваших глаз и вы чувствуете боль в глазах. Аналогично при ангиографии гипертоничные контрастные вещества смывают с эндотелиальных клеток сосудов пристеночную воду и вызывают боль» [34]. Это позволило ему предложить идею синтеза неионных мономеров, димеров или олигомеров [33, 34]. Его оригинальная концепция заключалась в том, что нужно было соединить множество гидроксильных групп с йодистым бензойным кольцом для достижения адекватной водной растворимости. Эти гидроксильные группы были не только предпосылкой для водной растворимости, они также уменьшали токсичность (хемотоксичность), свойственную молекуле контрастного вещества.

Стремление к созданию идеального контрастного вещества увенчалось синтезом неионных димеров. В литературе по поводу лидерства в создании неионных димеров имеются две точки зрения. Известно, что Sovak [3] был первым, кто разработал неионный димер – иотролан (изовист) (Schering AG, Германия). Визипак основан и разработан на тех же принципах.

Sandler С.М. [42] же в редакционном комментарии на статью Р. Aspelina [43] пишет, что иодиксанол является первым димерным изоосмолярным контрастным веществом.

В октябре 1995 г. Schering AG снял с рынка иотролан для ангиографического использования для выяснения причин отсроченных реакций, особенно аллергоподобных кожных [7]. Поэтому свойства неионных димеров в этом разделе будут, в основном, представлены исследованиями, посвященными иодиксанолу (визипаку).

Для контрастных веществ нового класса – неионных димеров, характерны неионность, изоосмолярность во всех концентрациях, используемых в клинике, низкая хемотоксичность и орган-специфичная токсичность, высокая гидрофильность и вязкость по сравнению с такими же концентрациями неионных мономеров. Однако у неионных димеров увеличались размеры молекулы в растворе [42].

Осмолярность, как известно, связана с субъективными побочными реакциями, такими, как боль и дискомфорт при артериальном введении и рядом объективных изменений, таких, как расширение объема плазмы, выброс вазопрессоров и повреждение эндотелия [44]. Оптимизация осмолярности и гидрофильности иодиксанола вызвала увеличение вязкости окончательного раствора при одинаковой концентрации йода (при сравнении с неионными мономерами).

Однако насколько клинически значима вязкость иодиксанола? *Клинические исследования показывают, что рентгенограммы, полученные при использовании визипака 320 мг/мл, имеют те же качественные характеристики, что и рентгенограммы, полученные при использовании других веществ с концентрацией йода 350–370 мг/мл. Визипак 270 мг/мл дает такие же результаты по качеству изображения, как и 300 мг/мл сравниваемых контрастных веществ* [44].

При эквивалентной диагностической эффективности в клинической практике вязкость окончательного раствора иодиксанола (визипак 270 и 320 мг/мл, соответственно) такая же, как вязкость неионных мономеров (300 и 350–370 мг/мл) [44].

В современных условиях не получено никаких данных о каком-либо существенном влиянии вязкости иодиксанола на поток крови или на реологические свойства крови *in vivo*. Наоборот, иодиксанол, скорее всего, вызывает меньше изменений реологических свойств крови и гемодинамического баланса тела, чем неионные мономеры, что обеспечивает ему дополнительные преимущества в эффективности применения [44].

Клинические исследования подтверждают низкое влияние иодиксанола на наиболее важные параметры функций сердца, почек и ЦНС по сравнению с неионными мономерными контрастными веществами [44].

Наиболее значимое действие контрастного вещества – его осмолярность – проявляется чувством жара и боли в области инъекции при внутриа-ртериальном введении. Эти проявления резко уменьшаются при использовании иодиксанола [44].

Наконец, изотоничность, вязкость и димерная природа иодиксанола позволяют достичь улучшенной концентрации болюса при отсутствии осмотического разбавления, когда инъекция осуществляется в артерию или вену, обеспечивая улучшенное качество изображения в ряде диагностических ситуаций [44]. С этим утверждением нельзя не согласиться, так как оно является принципиальным моментом при спиральной КТ с болюсным контрастным усилением.

Исследования, проведенные в нашем институте, показали, что при использовании равных объемов контрастных веществ со сравнимыми концентрациями йода, плотность болюса в артериальную фазу контрастного усиления выше при введении неионных димеров, чем неионных мономеров [45].

Поскольку неионные димеры содержат 6 атомов йода в одной молекуле контрастного вещества по сравнению с 3 атомами йода в неионных мономерах, потребуется лишь половина того числа молекул, которое необходимо для достижения такого же содержания йода, что и в неионных мономерах, а клинически даже возможны более высокие концентрации иодиксанола (320 мг/мл), изотоничного крови [46].

При наличии иодиксанола можно создать даже гипоосмолярные контрастные вещества [47]. Доступное осмолярное пространство визипака, содержащего йод (320 мг/мл), заполнено NaCl 19 ммоль и CaCl₂ 0,3 ммоль. Имеются три причины, объясняющие включение ионов (электролитов) в клинически используемый для ангиографии визипак: для достижения осмолярности (соли NaCl и CaCl₂), для избежания аритмии сердца (ионы Na и Ca), для предотвращения сократительной недостаточности миокарда (ионы Ca) [47].

Таким образом, неионные контрастные вещества имеют меньшую токсичность, чем ионные контрастные вещества. *Однако неионные свойства и наименьшая осмолярность контрастного вещества не гарантируют отсутствие токсичности, поэтому даже изоосмолярные контрастные вещества обладают токсическими свойствами* [48]. Низкоосмолярные и изоосмолярные контрастные вещества более комфортны для пациентов и более безопасны, чем высокоосмолярные контрастные вещества. Достоинства низкоосмолярных и изоосмолярных контрастных веществ продолжают оставаться темой для обсуждений, дискуссий, в частности определения критериев селективного использования различных контрастных веществ для различных процедур [49].

В целом различия между неионными димерами и неионными мономерами, вероятно, более важны, чем те различия, которые имеются между неионными мономерами [17]. Основным же препятствием на пути тотального перехода к использованию неионных контрастных веществ является их высокая цена [7, 50].

Однако если обсуждать проблему стоимости, то, например, для урографии типичной является доза 15 грамм йода (50 мл омнипака 300). В то же время стоимость 9 грамм иодиксанола (33 мл визипака 270), обладающего такой же диагностической эффективностью, примерно на 27% дешевле стандартной дозы иогексола [51].

Литература

1. Dawson P. Radiological contrast agents in interventional radiology // J. Intervent. Radiol. 1987. V. 2. p. 51–58.
2. Christiansen C., Pichle W. J., Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations // Eur.Radiol. 2000. V. 10. P. 1965–1975.
3. Sovak M., Ranganathan R., Speck U. Non-ionic dimmer. Development and initial testing of intrathecal contrast agents // Radiology. 1982. V. 142. P. 115–119.
4. Dawson P., Howell M.J. Pharmacology of the non-ionic dimmers // Br. J. Radiol. 1986. V. 59. P. 987–991.
5. Pollack H.M. History of iodinated contrast media. In: Thomsen H.S., Muller R.N., Mattrey R.F. (eds) Trends in contrast media. Springer. Berlin Heidelberg New York. 1999. P. 1–19.
6. Cohan R.H., Ellis J.H. Iodinated contrast material in urology. Choice of Agent and Management of Complications // Urologic Clinics of North America. 1997. V. 24. P. 1–27.
7. Stacul F. Current iodinated contrast media // Eur.Radiol. 2001. V. 11. P. 690–697.
8. Almen TL. Development of nonionic contrast media // Invest Radiol. 1985. V. 20. Suppl. P. S2–S9.
9. Morcos S.K. and Thomsen H.S. Adverse reactions to iodinated contrast media // Eur. Radiol. 2001. V. 11. P. 1267–1275.
10. Thomsen H.S., Morcos S.K. Radiographic contrast media // B.J.U. Int. 2000. V. 86. Suppl. 1. P. 1–10.
11. Nyman U., Elmstahl B., Leander P. et al. Are gadolinium-based contrast media really safer than iodinated media for digital subtraction angiography in patients with azotemia? // Radiology. 2002. V. 223. P. 311–318.
12. Bettmann M.A. Causes of complications of iodinated contrast agents. Advances in X-ray // Contrast. 1997. V. 4. P. 48–53.
13. Violon D. Stabilization of the hydrophilic sphere of non-ionic monomers: are all protected in a similar way? // Br.J.Radiol. 2001. V. 74. P. 1097–1102.
14. Pugh N.D. Haemodynamic and rheological effects of contrast media: the role of viscosity and osmolality // Eur. Radiol. 1996. V. 6. P. S13–S16.
15. Morris T.W. The physiologic effects of nonionic contrast media on the heart // Invest. Radiol. 1993. V. 28. P. S45.
16. Laurent A., Durussel J.J., Dufaux J. et al. Effects of contrast media on blood rheology: comparison in humans, pigs, and sheep // Cardiovasc Intervent Radiol. 1999. V. 22. P. 62–66.
17. Stacul F., Thomsen H.S. Nonionic monomers and dimers // Eur.Radiol. 1996. V. 6. P. 756–761.
18. Speck U. Preclinical findings with Iotrolan: a short review // Eur. Radiol. 1995. V. 5. Suppl. 2. P. S8–S13.
19. Mutzel W., Press W.R., Weinmann H.J. Physicochemical properties and general pharmacology of the non-ionic dimmer iotrolan. In: Taenzer V., Wende S. (eds) Recent developments in nonionic contrast media. Thieme, Stuttgart. 1989. P. 28–32.

20. Amon E.U., Ennis M., Lorenz W. et al. Histamine release induced by radiographic contrast media: comparison between pulmonary and peritoneal mast cells derived from normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1990. V. 92. P. 203–208.
21. Beynon H.L.C., Walport M.J., Dawson P. Vascular endothelial injury by intravascular contrast agents // *Invest. Radiol.* 1994. V. 29. P. S195–S197.
22. Короткина Р.Н., Кармазановский Г.Г., Шуракова А.Б. и др. Исследование побочного действия некоторых рентгеноконтрастных веществ на функцию клеток печени и почек с помощью органоспецифических ферментов // *Мед. визуал.* 2004. № 5. С. 125–129.
23. Короткина Р.Н., Папин А.А., Карелин А.А. Влияние фена-зепамы и седуксена на появление в крови гистадазы и уроканиназы // *Вопр. мед. химии.* 1983. № 6. С. 93–96.
24. Dawson P. The non-ionic isotonic contrast agents. Prospectives and controversies // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. S20–S24.
25. Almen T. The etiology of contrast medium reactions // *Invest Radiol.* 1994. V. 29. P. S37.
26. Sovak M. Introduction: state of the art and design principles of contrast media. In: Sovak M (ed) *Handbook of experimental pharmacology.* 1985. V. 73. Springer, Heidelberg Berlin New York. P. 1.
27. Thomsen H.S., Dorph S., Mygind T., Sovak M. et al. Intravenous injection of ioxilan, iohexol and diatrizoate. Effects on urine profiles in the rat // *Acta Radiol.* 1988. V. 29. P. 131.
28. Caille J.-M., Leonardi M., Holland I. Contrast selection key to safety of CNS imaging // *Diagn Imaging Eur.* 1995. June. P. 15.
29. Dawson P. Contrast agents in interventional radiology // *Adv. X-ray Contrast.* 1994. V. 2. P. 18.
30. Junck L., Marshall W.H. Neurotoxicity of radiological contrast agents. *Ann. Neurol.* 1983. V. 13. P. 469.
31. Rosati G., Leto di Priolo S., Tirone P. Serious or fatal complications after inadvertent administration of ionic water-soluble contrast media in myelography // *Eur. J. Radiol.* 1992. V. 15. P. 95.
32. Trevan J.W. The error of determination of toxicity // *Proc. R. Soc. Lond. (Biol).* 1927. V. 101. P. 483–514.
33. Almen T. Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water-soluble contrast agents of low osmolality // *J. Theor. Biol.* 1969. V. 24. P. 216–226.
34. Almen T. Relationship between chemical structure, animal toxicity and clinical adverse effects of contrast media. In: Enge I., Edgren J. (eds) *Patients Safety and Adverse Events in Contrast Medium Examinations. Excerpta Medica International Congress Series 816.* Elsevier Sciences Publisher. Amsterdam. 1989. P. 25–45.
35. Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T. et al: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the safety of contrast media // *Radiology.* 1990. V. 175. P. 621–628.
36. Russel W.M.S., Burch R.L. *The principles of Human Experimental Technique.* Meuthen. 1959. London.
37. Heglund I.F., Blazak W., Michelet A.A. et al. Preclinical pharmacokinetics and general toxicology of iodixanol // *Acta Radiol.* 1995. Suppl. 399. P. 69–82.
38. Karlsson J.O.G. Preclinical safety assessment of contrast media: predictive value // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. Suppl. 2. P. S3–S7.
39. Hull R.M. Guideline limit volumes for dosing animals in the preclinical stage of safety evaluation // *Human Exp. Toxicol.* 1995. V. 14. P. 305–307.

40. Katzberg R.W. Contrast medium-induced nephrotoxicity: which pathway? // *Radiology*. 2005. V. 235. P. 752–755.
41. Galtung H.K., Sorlundengen V., Sakariassen K.S., Benestad H.B. Effect of radiologic contrast media on cell volume regulatory mechanisms in human red blood cells // *Acad Radiol*. 2002. V. 9. P. 878–885.
42. Sandler C.M. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction – is iodixanol the answer? // *N. Engl. J. Medicine*. 2003. V. 348. P. 551–556.
43. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.-G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *N. Engl. J. Med*. 2003. V. 348. P. 491–499.
44. Simonetti G. Introduction // *Eur.Radiol*. 1996. V. 6. Suppl. 2. P. S1–S2.
45. Гужеева Е.Б. Трехмерное моделирование по результатам спиральной компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением как основа выполнения виртуальных хирургических операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: ИХВ, 2002. 48 с.
46. Karlsson J.O.G., Gregersen M., Refsum H. Visipaque is isotonic to human and rat blood plasma // *Acta Radiol*. 1995. Suppl. 399. P. 39–42.
47. Jynge P. Sodium-calcium balance in coronary angiography and experimental experience with iodixanol // *Eur. Radiol*. 1996. V. 6. Suppl. 2. P. S8–S12.
48. Dawson P. Design plays major role in new contrast media // *Diagn. Imaging Eur*. 1995. June. P. 3.
49. Thomsen H.S. Universal use of low-osmolar contrast media: a European perspective // *Acad. Radiol*. 1994. V. 1. P. 295–297.
50. Ellis J.H., Cohan R.H., Sonnad S.S., Shafiroff Cohan N. Selective use of radiographic low-osmolality contrast media in the 1990s // *Radiology*. 1996. V. 200. P. 297–311.
51. Skehan S.J., Rasmussen F., Gibney R.G. et al. A comparison of non-ionic dimer, iodixanol with a non-ionic monomer, iohexol in low dose intravenous urography // *Br. J. Radiol*. 1998. V. 71. P. 910–917.

Глава 3. Побочное действие рентгеноконтрастных веществ

Любое патологическое воздействие лекарственного вещества на организм можно классифицировать как проявляющееся только у восприимчивого пациента или проявляющееся у любого человека [1]. Реакции, которые могут проявляться у любого человека на введение любого лекарственного вещества, это *передозировка лекарства* – токсическая реакция, связанная с избыточной дозой лекарства или со сниженной его экскрецией, или с тем и с другим, *побочное действие лекарства* – нежелательный фармакологический эффект от рекомендованной дозы, *взаимодействие лекарственных веществ* – влияние одного лекарственного вещества на эффективность или токсичность других лекарств [1].

Лекарственная интолерантность – это низкий уровень нормальной фармакологической активности лекарственного вещества, а *лекарственная идиосинкразия* – генетически обусловленная, качественно патологическая реакция на лекарственное вещество, связанная с метаболическим или ферментным дефицитом, *лекарственная аллергия* – иммунологически обусловленная реакция, характеризующаяся специфичностью, предшествующими проявлениями, осуществляемая антителами или лимфоцитами и повторяющаяся при повторном воздействии раздражителя, а *псевдоаллергическая (или алергоподобная) реакция* – такая же как и аллергическая реакция, но в ней отсутствует иммунологическая специфичность (активизируется неспецифический комплемент, а выброс неспецифического гистамина имитирует аллергическую реакцию I типа) [1, 2].

Побочное действие йодистых контрастных веществ может проявляться в виде анафилактикоидных и хемотоксических реакций [4].

Анафилактоидная реакция вызывается активацией кининовой системы и активацией базофилов или тучных клеток. Она может быть или напрямую стимулирована контрастным веществом или опосредованно, неспецифичными активированными комплементами, такими как анафилатоксины C3a и C5a. *Анафилактический шок* наступает вследствие выброса из активированных тучных клеток и базофилов вазоактивных аминов, метоболитов арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления. Иногда это проявляется после сенсibilизации этих клеток антигенспецифическим IgE, а уже затем воздействием антигена [5].

Хемотоксическая реакция вызывается гидрофобностью и гиперосмотичностью самого контрастного вещества [6] и обычно обусловлена дозой, молекулярной токсичностью каждого агента, входящего в состав контрастного вещества, и физиологическими характеристиками контрастного вещества (такими как осмолярность, вязкость, гидрофильность, тропность к белкам, способность блокировать кальций и содержание в нем натрия).

Хемотоксическое действие йодистых контрастных веществ наиболее вероятно проявляется у истощенных пациентов или медикаментозно нестабильных [6].

У пациентов, которым ранее не вводили контрастные вещества (не сенсibilизированных), также могут быть побочные реакции (как в случаях с аллергенами) [7]. И, наоборот, не у всех пациентов, у кого ранее была реакция на контрастные вещества, еще раз разовьется реакция при повторном рентгеноконтрастном исследовании [7].

Хотя некоторые реакции на введение контрастного вещества трудно отнести к той или иной категории, *большинство общих побочных реакций* на контрастные вещества – это *идиосинкразии* [7]. Несмотря на то, что проявления идиосинкразической реакции идентичны тем, что наблюдаются у пациентов с анафилактическими реакциями, реакции на контрастные вещества не являются истинно аллергическими реакциями, у большинства пациентов это *псевдоаллергические, анафилактоидные реакции* [3, 7], так как антитела против контрастных веществ не выявлены [9, 10]. *Даже у больных с самой острой реакцией на контрастные вещества антиконтрастные IgE антитела, наличие которых и проявляется реакцией аллергической преципитации, не были идентифицированы* [8, 9, 10, 11]. Хотя Laroche et al. [12] и считают, что некоторые алергоподобные проявления, вызванные контрастными веществами, являются анафилактическими реакциями, медиаторами которых являются специфические IgE-антитела.

Идиосинкразии непредсказуемы, потенциально опасны для жизни, они не зависят от дозы [9]. Типичная идиосинкразия начинается в течение 20 минут после введения контрастного вещества, (*тяжелая идиосинкразическая реакция может развиться даже после введения менее 1 мл контрастного вещества*) [13].

Lasser предполагает что идиосинкразические реакции могут быть преципитированы активацией эндотелиальных клеток контактной системы, через которую высвобождается каскад мощных вазоактивных субстанций [14, 15]. При этом провоцируется выброс гистамина и других активных биологических медиаторов, таких как серотонин, простагландины, брадикинин, лейкотриены, аденозины и эндотелин [9]. Возможна также активация и ингибция различных ферментных систем.

Общими проявлениями идиосинкразических реакций являются крапивница, бронхоспазм, отек верхних дыхательных путей, снижение артериального давления [13] (см. Табл. 3.1, 3.2).

Неидиосинкразические реакции являются менее вероятными, и если они проявляются, то они менее тяжелые, если использованы малые дозы

Таблица 3.1. Клинические проявления аллергических и псевдоаллергических реакций на не-ионные рентгенконтрастные вещества [16].

Органная система	Клинические симптомы
Кожные	Эритема, зуд, крапивница, сосудистый отек, различного типа экзантемы, такие как кореподобная сыпь, эритематозная сыпь, фиксированные лекарственные сыпи и кожные васкулиты
Респираторные	Чихание, кашель, бронхоспазм, одышка, отек гортани
Сердечно-сосудистые	головокружение, лихорадка, озноб, дилатация сосудов, тахикардия, гипотензия, остановка сердца, шок
Желудочно-кишечные	Тошнота, рвота*

* тошнота, рвота и снижение давления могут также быть результатом гемотоксического действия контрастного вещества

Таблица. 3.2. Стадии и симптомы анафилактоидных реакций [18].

Органная система	Симптомы
Легкая	Тошнота, рвота, локальная крапивница, умеренная распространенная крапивница
Средней тяжести	Слабость, рвота, тяжелая крапивница, отек Квинке
Тяжелая	Бронхоспазм, снижение артериального давления, шок, конвульсии

контрастного вещества [13]. Этот фактор мы считаем очень важным и в своей работе, как правило, не используем объемы контрастных веществ, превышающие 100 мл.

Общие проявления неидиосинкразических реакций включают ощущение жара, металлический привкус во рту, тошноту и рвоту.

В целом, побочное действие контрастных веществ зависит от дозы и может проявляться изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, морфологии и функции эритроцитов, эндотелия, гематоэнцефалического барьера, функции почечных клубочков и канальцев и ЦНС [19].

Побочное действие контрастных веществ наблюдают в 0,4–22% [20–27], но проявляется оно с различной частотой – на ионные в 9–54% [28], 14–30% [29, 30] и в 2–17% [28], 8–10% [25, 29] на неионные контрастные вещества.

Побочные реакции на контрастные вещества можно разделить на почечные и генерализованные (общие), а последние, в свою очередь, подразделяются на немедленные реакции, развивающиеся в течение 1 часа после введения контрастного вещества, и отсроченные реакции, которые проявляются не ранее чем через 1 час после введения контрастного вещества.

У некоторых пациентов могут наблюдаться как немедленные, так и отсроченные побочные реакции на контрастные вещества [25, 31].

Muth, Henseke [32] считают, что большинство побочных реакций проявляется уже в течение 10 минут после введения контрастного вещества,

а 70% побочного действия контрастных веществ, по мнению Katayama et al. [33], наблюдается в течение первых 5 минут после их введения.

Повторные реакции немедленного типа наблюдаются в 6–11% на неионные контрастные вещества и в 16–44% на ионные [17, 33]. Yoshikawa отмечает, что повторные реакции замедленного типа были в 27% после внутривенного введения как иогексола, так и иопамидола, в то время как в целом уровень отсроченных побочных реакции был 8%. У пациентов, у которых ранее уже были побочные реакции, их вероятность выше в 5 раз, чем у лиц, у которых реакций не было [33], однако повторное введение такого же контрастного вещества пациенту, у которого уже была реакция на это контрастное вещество, не неизбежно приведет к такой же или более тяжелой реакции, так как если это было бы при истинной аллергии [35].

Важную роль в развитии тяжелых системных реакций на контрастное вещество, вероятно, играет пространственная конфигурация его молекулы, обусловленная расположением боковых цепей и их природой, что в целом и определяет функцию этих боковых цепей при взаимодействии молекулы контрастного вещества с клеточными мембранами, белками и другими макромолекулами [36]. Сам по себе йод, вмонтированный в молекулу контрастного вещества не токсичен, так же как неорганический йод в форме йодида натрия хорошо переносится при пероральном приеме, но токсичен для эндотелия при парентеральном приеме [37, 38].

Гидрофильность контрастного вещества также играет важную роль в развитии побочных реакций, вследствие взаимодействия контрастного вещества с циркулирующими макромолекулами и с клетками, поскольку взаимодействие контрастного вещества с биологическими структурами обусловлено его гидрофобными свойствами [39, 40, 41]. Хорошо известно, что безопасное контрастное вещество должно обладать высокогидрофильной природой, которая обеспечивает минимальную хемотоксичность [42]. Такое контрастное вещество должно иметь минимальные гидрофобные характеристики для снижения, насколько это возможно, его системного взаимодействия в организме. Высокую гидрофильность неионных контрастных веществ можно объяснить наличием гидроксильных (НО) групп, расположенных симметрично и обеспечивающих хорошее покрытие бензойного кольца и ограниченный доступ к липофильным зонам (само бензойное кольцо и карбоксильные группы) молекулы йодистого контрастного вещества [9, 10, 36, 43].

Все клеточные мембраны являются липидами, поэтому увеличение гидрофильности и снижение липофильности контрастного вещества уменьшает степень его взаимодействия с клетками [36]. Гидроксильные группы в молекуле контрастного вещества, их число и позиция определяют степень его растворимости в воде и контролируют пространственную конфигурацию молекулы контрастного вещества, влияющую на проявления побочных реакций [44].

При прочих равных параметрах, чем больше гидрофильность молекулы, тем лучше толерантность к контрастному веществу при его клиническом

использовании [42]. Низкая гидрофильность может снизить биологическую толерантность к контрастному веществу, поскольку она связана с увеличением липофильности и высоким сродством молекулы контрастного вещества к плазменным белкам и клеточным мембранам [9, 10, 43].

Высокая осмолярность способствует перемещению жидкостей из интрацеллюлярного в экстрацеллюлярное пространство и является причиной клеточной дегидратации, увеличивая вязкость внутриклеточной жидкости и ускоряя клеточную дисфункцию [9, 10].

Осмолярность *per se* может «тревожить» сосудистый эндотелий и способствовать выбросу соединений, которые способны ускорить побочные реакции. Выброс комплемента при побочной реакции на контрастные вещества был постулирован, но не был доказан в клинических исследованиях [36]. Множество агонистов может быть причастно к побочной реакции, включая субстанцию медленной анафилактической реакции и фактор активации тромбоцитов тромбоксан-A₂.

Цистеинил-лейкотриены играют роль в развитии побочных реакций, вызванных неионными контрастными веществами (иопромид и иотролан) [45].

Электрический заряд, повышенная склонность контрастного вещества к связыванию с тромбоцитами, белками и другими макромолекулами также могут быть причиной тяжелых побочных реакций [36].

Все современные исследования указывают на многофакторный патогенез ранних и поздних побочных реакций [46].

3.1. Сравнение ионных и неионных контрастных веществ

Контрастные вещества являются очень концентрированными растворами дериватов триодированного бензойного кольца [47]. Первые неионные рентгеноконтрастные средства были использованы в 1977 году [48]. При этом не было выявлено взаимодействия молекул неионного контрастного вещества с белками плазмы, они быстро распределяются по всему телу и почти полностью поступают неразрушенными в мочу в течение 24 часов [49].

С первых же этапов клинического использования низкоосмолярные контрастные вещества находились под пристальным критическим вниманием. В литературе появилась целая серия работ, в которых была оценена и показана частота побочных реакций при использовании этого нового класса контрастных веществ: 3,13% [33] и 2,6% побочных реакций на иогексол [34], 5,3% на иомепрол [50, 51], 7,8% на иопромид [51], 3,3% на иоверсол [52] и 2,3% на иопентол [32].

В нескольких больших сериях исследований было показано, что неионные низкоосмолярные контрастные вещества вызывают существенно меньше легких, средних и тяжелых реакций чем ионные высокоосмолярные контрастные вещества (табл. 3.3).

Наибольшее межклиническое исследование, выполненное Katayama et al. [33] включает 337647 пациентов. Среди 169 284 пациентов, получивших

Таблица 3.3. Сравнение частоты острых реакций на традиционные ионные высокоосмолярные (ВОКВ) и низкоосмолярные неионные (НОКВ) контрастные вещества.

Исследование	Частота реакций на ВОКВ (%)	Частота реакций на НОКВ (%)
Wolf et al. [53]	n = 6006	n = 7170
легкие	2,5	0,58
средние	1,2	0,11
тяжелые	0,4	0,00
Palmer [54]	n = 76294	n = 29917
легкие	3,4	1,1
средние	0,37	0,10
тяжелые	0,09	0,016
Katayama et al. [33]	n = 169284	n = 168363
всего	12,66	3,13
тяжелых	0,22	0,04
Очень тяжелых	0,04	0,004

инъекцию ионного контрастного вещества было 12,66% всех реакций, в отличие от только 3,13% всех реакций у 168 383 пациентов, при исследовании которых использовались неионные контрастные вещества. В этом исследовании было впервые показано, что когда начали применять неионные контрастные вещества, очень важным, фактически революционным достижением в рентгеноконтрастной диагностике стало снижение частоты тяжелых и очень тяжелых реакций с 0,22% и 0,04% до 0,04% и 0,004% соответственно.

В межбольничном исследовании Palmer [54], в котором оценены результаты обследования 109 546 пациентов с применением контрастных веществ, использование неионных контрастных веществ привело к более чем в три раза уменьшению случаев побочных реакций.

Похожие результаты межбольничного исследования сообщены Wolf et al. [53]. Случаев реакций легкой, средней и тяжелой степени было 2,5%, 1,2% и 0,4% у 6000 пациентов, получивших ионные контрастные вещества и только 0,58%, 0,11% и 0%, соответственно, у 7170 пациентов, которым вводили неионные контрастные вещества.

В целом, умеренные немедленные реакции проявляются у 3,8–12,7% пациентов, получающих высокоосмолярные и 0,7–3,1% – низкоосмолярные неионные контрастные вещества [55].

Sago et al. [56] выполнили метаанализ 37 исследований, сравнив частоту и выраженность реакций после введения ионных и неионных контрастных веществ, и установили, что риск тяжелых реакций уменьшался на 126 в 100 000 случаях, когда использовались неионные контрастные вещества.

При обследовании 240 пациентов Foord et al. [57] установили, что тошнота и рвота были чаще (14%) у пациентов, у которых для урографии использовался ионный димер иоксагат, чем у пациентов, у которых применялись неионные мономеры иопамидол 300 (4%) и иогексол 300 (5%). Loughran [58] при обследовании 220 больных также выявил увеличение частоты тош-

ноты и рвоты после использования иоксаглата (16%) по сравнению с применением иопамидола (8%).

Valls C. et al. [59] получили даже несколько более низкую частоту легких и средних реакций (2,2%) на высокоосмолярные контрастные вещества, чем другие исследователи [33, 60]. Полученная ими частота тяжелых побочных реакций при использовании высокоосмолярных (0,08%) и низкоосмолярных контрастных веществ (0,05%) сравнима с результатами других авторов [56, 60]. Valls C. et al. [59] считают, что эти различия были обусловлены изучением реакций отдельно в группах пациентов с низким риском, которым вводили высокоосмолярные контрастные вещества, и пациентов с высоким риском, которым вводили низкоосмолярные контрастные вещества, в то время, как в серии Katayama et al. [33] отражены группы пациентов с высоким и низким риском, которым вводили контрастные вещества обоих типов. Valls C. et al. [59] считают интересным тот факт, что они не нашли достоверных различий между частотой тяжелых реакций при использовании высокоосмолярных и низкоосмолярных контрастных веществ ($p = 0,27$), хотя частота побочных реакций при использовании низкоосмолярных контрастных веществ была значительно меньше.

Valls C. et al. [59] пропагандируют свою методологию *избирательного применения низкоосмолярных контрастных веществ*. Считая, что даже если вычесть стоимость используемого ими противорвотного препарата метоклопрамида и возрастающую стоимость лечения более тяжелых реакций, стоимость исследований будет 414 000 евро на каждые 10 000 пациентов. С учетом возрастающих затрат на медицинское обслуживание населения, перед рентгенологами есть несколько путей эффективного использования низкоосмолярных контрастных веществ: а) вводить меньшие дозы низкоосмолярных контрастных веществ каждому пациенту, которому необходимо выполнять КТ с контрастным усилением, б) вводить стандартные дозы низкоосмолярного контрастного вещества в выборочных группах пациентов и не использовать контрастное усиление у многочисленных пациентов, в) применять селективное использование низкоосмолярных контрастных веществ.

По этому поводу хотелось бы привести данные работы Palmer [54], который отметил, что *тяжелые побочные реакции были в три раза чаще у пациентов с низким риском, которым вводили ионные контрастные вещества (0,09%), чем у пациентов с высоким риском, которым вводили неионные контрастные вещества (0,03%)*.

О значительно большем числе случаев крапивницы после введения иоксаглата по сравнению с иопамидолом сообщают Del Favero et al. [61]. Они объединили результаты 16 сравнимых рандомизированных исследований и установили, что частота побочных реакций была 5% при введении иопамидола и 18% после введения иоксаглата. Brismar et al. [62], комментируя высокую частоту побочных реакций после введения иоксаглата по сравнению с неионными мономерами, считают, что реальные различия в безопасности высокоосмолярных и низкоосмолярных контрастных веществ фактически

размывались из-за объединения результатов исследований с использованием неионных мономеров и иоксаглата.

Общее число аллергоподобных реакций существенно ниже при использовании неионных контрастных веществ, чем при введении ионных контрастных веществ [27]. Когда наблюдение длилось 1–24 часа после введения контрастного вещества, отсроченные аллергоподобные реакции были в 0,4–0,5% как при использовании ионных так и неионных контрастных веществ [27].

3.2. Выборочное или универсальное использование неионных контрастных веществ?

Valls C. et al. [59] считают, что низкоосмолярные контрастные вещества следует применять, когда: ранее наблюдалась легкая или средней тяжести побочная реакция на контрастные вещества, включающая диффузную крапивницу, отек Квинке, диффузное покраснение кожи или легкое поражение дыхательных путей, наличие в анамнезе астмы или тяжелой легочной недостаточности, включая хронический бронхит, который требовал лечения с ингаляцией β_2 -агонистов и/или кортикостероидов; сердечную дисфункцию, включая стенокардию, застойную сердечную недостаточность и аритмию; выраженное истощение; если известно об острой или хронической почечной недостаточности (уровень сывороточного креатинина выше чем 132,6 мкмоль/л), что вызвало снижение почечной функции, у пациентов, которым выполнялся гемодиализ, нет абсолютных показаний для назначения низкоосмолярных контрастных веществ, исследование им следует назначать непосредственно перед гемодиализом; пациентам с известной или подозреваемой опухолью гортани (в области глосовой щели) с потенциально возможными тяжелыми нарушениями проходимости воздушных путей; а также при наличии специфических заболеваний, таких как множественная миелома, феохромоцитомы и миастения гравис.

По данным Muth C.P. et al. [32], у пациентов после 70 лет риск развития побочных реакций выше, хотя Katayama et al. [33] не выявили связи между возрастом и частотой побочных реакций. Valls C. et al. [59] не считают пожилой возраст показанием для назначения низкоосмолярных контрастных веществ, как и то, что высокая скорость введения является специфическим показанием для введения низкоосмолярного контрастного вещества [59]. По их мнению, тезис о том что повсеместное применение низкоосмолярных контрастных веществ снижает риск развития побочных реакций, а их стоимость меньше, чем затраты на лечение побочных реакций, не состоятелен, так как достаточно сложно установить группы риска, поэтому Valls C. et al. [59] поддерживают точку зрения Silverman P.M. [63], что селективное использование низкоосмолярных контрастных веществ позволяет снизить затраты на контрастные вещества, сохранив качество исследований.

Однако при этом существует одна важная проблема, нужно решить, кому вводить низкоосмолярные контрастные вещества, а кому нет.

Летальные исходы чрезвычайно редки при использовании обоих типов контрастных веществ (1:170 000), различий в причинах смертности также нет [28, 33, 56, 64]. В исследовании Katayama et al. [33] было 2 случая смерти после введения ионных и 1 случай смерти после введения неионного контрастного вещества. При метаанализе не выявлено статистически достоверных различий в частоте смертельных исходов после применения высокоосмолярных и низкоосмолярных контрастных веществ [59].

В большинстве клиник США неионные контрастные вещества пациентам с повышенным риском развития побочных реакций вводят избирательно [65]. Различные организации, включая Американский колледж радиологии (АКР), Американский колледж кардиологии (АКК) и Общество сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии (ОССИР) сформулировали инструкции, которые позволяют проводить политику ограниченного использования низкоосмолярных контрастных веществ [66]. В целом в этих инструкциях указывается, что *низкоосмолярные контрастные вещества вводятся пациентам с предшествующими реакциями на контрастные вещества, астмой, аллергией и пациентам, с заболеваниями, течение которых может ухудшиться при введении контрастного вещества. АКР также указывает, что низкоосмолярные контрастные вещества надо назначать пациентам, у которых повышен риск аспирации, у сильно истощенных, у пациентов, которые боятся введения контрастного вещества, некоммуникабельных пациентов (у которых не возможно собрать анамнез), или тем, кто специально просит вводить им неионные контрастные вещества* [67]. Хотя первоначальные исследования не показали никаких существенных преимуществ низкоосмолярных контрастных веществ над высокоосмолярными контрастными веществами в предотвращении развития почечной недостаточности [68, 69], в более поздних исследованиях преимущества неионных контрастных веществ были выявлены – они менее нефротоксичны у пациентов с азотемией [70, 71]. Несмотря на то, что почечная недостаточность, обусловленная контрастными веществами, не отмечена АКР, АКК и ОССИР как показание для использования низкоосмолярных контрастных веществ, во многих клиниках США сейчас применяют низкоосмолярные контрастные вещества у пациентов с повышенным уровнем сывороточного креатинина [72].

Несмотря на инструкции, в которых четко указываются группы больных, которым следует вводить неионные контрастные вещества, они используются все чаще. Так Debatin et al. [73] отмечают, что за 22 месяца избирательного применения неионных контрастных веществ при урографии по формальным критериям их нужно было использовать у 26% больных, а фактически они были использованы в 55%. Причем авторы отметили, что стремление вводить неионные контрастные вещества проявляется со стороны врачей-рентгенологов, медсестер и самих пациентов из-за боязни развития тяжелых побочных реакций на ионные контрастные вещества и из-за желания избежать дискомфорта пациента и вероятности развития побочных реакций.

Hopper, Matthews [74] установили, что 42% пациентов с низким риском развития побочных реакций после изучения предъявленных им форм согласия на введение контрастного вещества и ознакомления с возможными побочными реакциями на ионные и неионные контрастные вещества высказали свое предпочтение неионным контрастным веществам, однако после того, как было предложено *подписать соглашение на введение контрастного вещества* – уже 51% пациентов предпочли неионные контрастные вещества.

Более системный подход к проблеме использования рентгеноконтрастных веществ отражен в целой серии рекомендаций Комитета по контрастным средствам Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR), которые приведены в этой работе.

С нашей точки зрения, представленные выше данные о высокоосмолярных и низкоосмолярных контрастных веществах следует рассматривать как информацию, о которой нужно помнить при возникновении затруднений с использованием низкоосмолярных контрастных веществ.

Пациента следует информировать о достоинствах и недостатках, связанных с использованием различных классов контрастных веществ. При выборе контрастного вещества для рентгеноконтрастного исследования он должен осознанно и активно участвовать в этом процессе, особенно при проведении амбулаторных исследований.

Все современные споры должны происходить и решаться в плоскости предпочтительного использования неионных мономеров и неионных димеров.

3.3. Сравнение низкоосмолярных и изоосмолярных контрастных веществ

Сравнение типа и частоты побочных реакций на неионные мономеры и неионные димеры является трудной задачей. Безопасный уровень, достигнутый этими контрастными веществами такой, что сложно показать различия при контролируемых клинических исследованиях.

Skehan S.J. et al. [75] выявили поздние кожные реакции на иодиксанол у 1,5% пациентов, что меньше, чем по литературным данным (1,4–5,5%) для мономерных контрастных веществ [20, 25, 29, 33, 75, 76]. При использовании иодиксанола меньше наблюдается дискомфорта от введения контрастного вещества благодаря его изотоничности и гидрофильным свойствам [75], возникает меньше артефактов, связанных с движением пациента [77, 78, 79], также существенно уменьшается частота проявлений желудочно-кишечных симптомов [80, 81].

Rydberg et al. [26] проанализировали результаты рентгеноконтрастных исследований у 3048 пациентов, которым вводили иогексол и иодиксанол. Пациентов опросили письменно о реакциях, наблюдаемых в течение одной недели после введения контрастного вещества. Пациенты были разделены на две группы: тех, кому выполнена ангиография с внутривенным и внутри-

артериальным путем введения контрастного вещества и тех, кому выполнена КТ с внутривенным контрастным усилением. Ответы были получены от 84% опрошенных пациентов. Было 72 (2,3%) реакций немедленного типа и 61 (2%) поздних. На иогексол было 1,7% поздних реакций, на иодиксанол – 2% после внутривенного и 2,3% поздних реакций после внутриаартериального введения. Таким образом, различия были не достоверными. По уровню субъективно оцениваемого дискомфорта различий также не было. Все реакции были легкими и средними, никому госпитализация не потребовалась. Был сделан вывод – число поздних реакций на контрастные вещества, в том числе на иодиксанол, низкое. Различий в поздних реакциях на иодиксанол и иогексол при внутривенном введении нет. Нет различий в реакциях при внутриаартериальном и внутривенном введении иодиксанола.

Когда период наблюдения увеличивается и особое внимание уделяется выявлению отсроченных реакций, то частота их также увеличивается [16]. Так, при 72-часовом наблюдении частота отсроченных реакций на неионные мономеры и неионный димер иотролан была 1% и 4,6% соответственно [82]. Таким образом, *количество и характер проявлений побочного действия контрастного вещества зависят от многих факторов, в том числе и от методик сбора информации, поэтому, вероятно, в литературе имеется большое число сведений о фактически ложноположительных отсроченных реакциях на рентгеноконтрастные вещества.*

Sutton A.G.C. [83] также считает, что неионный димер иодиксанол вызывает больше поздних кожных реакций, чем ионный димер иоксаглат или неионный мономер иопамидол. Однако по данным Rydberg J. et al. [26], частота поздних реакций на иодиксанол такая же, как и на неионные мономеры, хотя в их исследовании лечение гидрокортизоном или антигистаминными препаратами больше получали пациенты, которым вводили иодиксанол. Fransson et al. [84] не выявили различий в частоте поздних кожных реакций на иодиксанол и иоксаглат.

Непосредственный обзор сообщений об отсроченных побочных реакциях на иодиксанол указывает, что большинство отсроченных кожных реакций были следующих типов: эритема (9%), крапивница (22%), сосудистый отек (29%), экзантема (57%) [16]. В группе экзантем наблюдалась кореподобная сыпь, неспецифические высыпания и крапивница. Было отмечено, что *подобного типа высыпания с подобной же частотой наблюдаются при приеме и других лекарственных средств.* Кроме того, имеется несколько сообщений, где указано, что кореподобная сыпь является преобладающим типом кожных высыпаний, вызываемых лекарственными средствами вообще и наблюдающимися после крапивницы или сосудистого отека [85, 86, 87, 88].

Из-за высокой частоты поздних реакций, особенно кожных реакций, о которых первоначально сообщили из Японии, а затем и из США неионный димер иотролан в 1995 году был изъят с клинического использования для сосудистых введений [89, 90].

После статьи F.Stacul «Current iodinated contrast media», опубликованной в Eur.Radiol. (2001) [91], было письмо редактору [92], в котором W.Clauss

and C. Harz подтвердили, что в 1995 году из-за увеличившегося числа случаев аллергоподобных реакций после внутрисосудистого введения иотролана Schering AG принял решение изъять это изотоничное контрастное вещество для внутрисосудистого введения с рынка до выяснения причин этих реакций. По мнению W. Clauss, C. Harz [92], *до сих пор не ясно, является наблюдаемое снижение острых реакций и увеличение частоты поздних реакций специфическим свойством иотролана при его внутрисосудистом введении или это характерно в целом для всей группы изотоничных неионных контрастных веществ*. При этом они ссылаются на некоторые данные [93, 94, 95], свидетельствующие о том, что снижение острых реакций и увеличение частоты поздних реакций – это свойство, специфичное для неионных димеров, поскольку иодиксанол, который также вводился внутрисосудисто, вызывал увеличение числа поздних реакций, по сравнению с мономерными неионными контрастными веществами.

В ответ F. Stacul [96] пишет, что раздел возможного увеличения числа отсроченных реакций на иодиксанол является темой для дискуссий. Тем более, что имеется только одно клиническое исследование Rydberg J. et al. [26], фокусирующееся на этой проблеме и в нем не показано никаких различий между иодиксанолом и иогексолом. Статьи, приведенные W. Clauss and C. Harz не отражают результаты клинических испытаний на эту тему. Fishbach et al. [93] вообще не касается темы поздних реакций. В статье Pohly [94] собраны клинические и экспериментальные данные, *при исследовании иодиксанола показано значительно большее число острых, чем поздних побочных реакций, в то время как при изучении иотролана выявлено больше поздних, чем острых побочных реакций*. F. Stacul [96] считает, что для внесения ясности в эту проблему необходимо проводить дальнейшие проспективные клинические исследования.

3.4. Острые побочные реакции на йодистые контрастные вещества

Острые (ранние) побочные реакции – это реакции, которые проявляются в течение 1 часа [27], патофизиология острых общих побочных реакций на контрастные вещества пока не совсем ясна и, вероятно, является многофакторной. Большинство немедленных реакций проявляется в течение 5–15 минут после введения контрастных веществ [31, 33]. Поздние побочные реакции – это реакции, которые проявляются через 1 час – 7 дней после введения контрастного вещества. Katayama et al. [33] сообщили, что опасные для жизни побочные реакции на йодистые неионные контрастные вещества наблюдаются в 0,04% и 70% из них развиваются в течение 5 минут после инъекции контрастного вещества.

Острые реакции делят на легкие, средней тяжести и тяжелые [97].

Легкие реакции включают – покраснение лица, тошноту, боли в руках, зуд, рвоту, головную боль и легкую крапивницу. Они обычно протекают легко, длятся непродолжительно, проходят самостоятельно и в общем не тре-

буют специфического лечения, за исключением приема антагонистов H1-рецепторов для лечения кожного зуда [98].

Реакции средней степени тяжести включают большую выраженность этих симптомов, умеренное снижение артериального давления и бронхоспазм, диффузную крапивницу и эритему, отек лица средней степени, вагусные реакции. Пациентов следует лечить и наблюдать для предотвращения дальнейших осложнений (внутривенно вводят жидкости, дают кислород). Однако клиническая ситуация не является столь серьезной. Адекватное лечение может быть проведено в рентгенологическом отделении без перемещения пациента в палату интенсивной терапии [98].

Тяжелые реакции включают выраженные проявления всех симптомов, наблюдаемых при легкой и средней степени. Это тяжелая артериальная гипотензия, тяжелый бронхоспазм, анафилактоидная реакция, отек легких, отек гортани, тяжелые нарушения сердечного ритма и блокада сердца, сердечно-сосудистый и легочный коллапс, конвульсии, бессознательное состояние [98]. Пациенты нуждаются в немедленном интенсивном лечении и транспортировке в палату интенсивной терапии.

Умеренные побочные реакции встречаются у 15% пациентов после внутривенного введения ионных высокоосмолярных контрастных веществ и до 3% пациентов после введения низкоосмолярных контрастных веществ [3].

Реакции средней тяжести наблюдаются почти у 15% пациентов при внутривенном введении высокоосмолярных ионных контрастных веществ и примерно у 2,2–3% пациентов при использовании низкоосмолярных йодистых контрастных веществ [28, 33, 59, 64].

Тяжелые и очень тяжелые реакции проявляются реже – 0,22 и 0,04%, соответственно, после введения высокоосмолярных и 0,04 и 0,004%, соответственно, после введения низкоосмолярных контрастных веществ. Следовательно, при введении низкоосмолярных контрастных веществ частота умеренных реакций меньше в 5 раз, а тяжелых – в 10 раз [3]. Valls C. et al. [59] отметили тяжелые реакции у 10 пациентов (0,08%). При этом 4-х пациентов лечили в рентгенологическом отделении, а 6 пациентов отправили в палату интенсивной терапии после первоначального лечения в рентгенологическом отделении.

Серьезные или смертельные реакции на контрастные вещества являются непредсказуемыми, но чрезвычайно редкими. Анамнез серьезных реакций на контрастные вещества, бронхиальная астма или аллергия на многие вещества увеличивают частоту серьезных реакций в 5 раз [99].

Серьезные и смертельные реакции могут развиваться вследствие прямого воздействия на базофильные и тучные клетки или их медиатором являются IgE (1 тип гиперчувствительных реакций). Активация кининовой системы приводит к образованию брадикинина, который также вовлекается в процесс. Активация комплемента как первичного фактора в развитии серьезных реакций на контрастные вещества маловероятна [99].

Клеточный механизм, ответственный за выброс гистамина дискутируется.

Сообщалось, что выброс гистамина обусловлен гиперосмолярностью раствора контрастного вещества, поскольку гиперосмотичный раствор маннитола вызывал выброс гистамина из базофилов и тучных клеток [100, 101, 102]. Однако другие авторы не выявили корреляции между осмолярностью рентгеноконтрастного вещества и выбросом гистамина из тучных клеток легкого человека [103].

Ионные свойства могут также влиять на индуцированный контрастными веществами выброс гистамина. Неионные рентгеноконтрастные вещества в общем обладают менее выраженными свойствами, чем ионные соединения в проявлении выброса гистамина [104–107]. С другой стороны, Laroche et al. [108] сообщили об механизме, стимулированном IgE, при выбросе гистамина, спровоцированном контрастными веществами, а специфические IgE антитела на рентгеноконтрастное вещество были выявлены в плазме пациентов.

Saito et al. [109] оценивали выброс гистамина из легочных тучных клеток крысы в течение 10 мин. при икубации с рентгеноконтрастным веществом. При этом они не выявили существенной корреляции между осмолярностью раствора и выбросом гистамина.

Индуцированный контрастным веществом (иоксаглатором) выброс гистамина более выражен в легочных, чем в перитонеальных клетках [109].

Рентгеноконтрастные вещества стимулируют выброс Ca^{2+} из внутриклеточных депо Ca^{2+} , что приводит к дегрануляции тучных клеток [109]. Уменьшение содержания клеточного циклического АМФ и повышение внутриклеточного Ca^{2+} (выброс Ca^{2+} из внутриклеточных депо) в значительной степени вносят вклад в выброс гистамина тучными клетками, вызванный введением контрастного вещества [109].

Поскольку немедленные реакции на йодистые контрастные вещества включают широкий ряд клинических проявлений (от дискомфорта до внезапной смерти, наиболее часто эритему, крапивницу, отек, гипотензию, связанную с тахикардией, диспноэ и цианоз) все это свидетельствует о том, что гистамин может быть одним из основных медиаторов этих реакций [110].

Гистамин содержится в гранулах тканевых тучных клеток и в крови в базофилах. Его выброс может произойти двумя путями: иммунным, взрывной дегрануляцией, вовлекая специфические IgE, или неспецифическим путем утечки токсинов.

Иммунный путь может быть запущен очень малым количеством антигена, тогда как токсичность напрямую связана с дозой, которая воздействует на клетки.

Следовательно, базофилы крови наиболее вероятно выпускают медиаторы, чем тканевые тучные клетки, когда вовлечен неспецифический механизм, тогда как гистамин и триптаза выбрасываются совместно, во время иммунной реакции.

Базофилы и тучные клетки сильно отличаются количеством триптазы, содержащейся в их гранулах. Так, тучные клетки содержат высокий уровень триптазы (12–35 пг/клетку), а базофилы – очень низкий уровень –

(< 0,05 пг/клетку) [111]. Следовательно, измеряя уровень гистамина в течение реакции на йодистое контрастное вещество, можно *in vivo* доказать выброс гистамина, тогда как измерение уровня триптазы может отразить вовлечение тучных клеток, если он повышен.

В 1998 году *in vivo* выброс гистамина был доказан во время немедленной реакции на йодистое контрастное вещество [11]. Пик концентрации был виден сразу же и период полураспада был примерно 15–20 мин, свидетельствуя о том, что заборы крови следует делать в течение первых 30–60 мин после реакции, в зависимости от того, умеренная или тяжелая реакция наблюдалась у пациента.

Выброс триптазы был продемонстрирован в тяжелых реакциях, особенно когда систолическое кровяное давление снижалось [11, 112, 113, 114, 115, 116] и измеренная концентрация коррелировалась со степенью тяжести реакции [11]. Пик концентрации наблюдался 15–30 мин. После реакции, а период полураспада в плазме был от 90 до 2 часов [11].

Количество β -триптазы равно до 20% общего содержания протеинов в тучных клетках [5], она находится в секреторных гранулах тучных клеток вместе с гистамином и гепарин протеогликаном и выбрасывается вместе с этими субстанциями при дегрануляции тучных клеток.

β -триптаза не была идентифицирована ни в каких других типах человеческих клетках, за исключением незначительного ее количества в базофилах [118, 119] и служит как специфический индикатор активации тучных клеток. Ни сепсис, ни инфаркт миокарда (с и без сопутствующей гипотензии) не вызывают повышения уровня β -триптазы в сыворотке крови [117]. *β -триптаза имеет преимущества над гистамином как индикатор анафилаксии.* Период полувыведения триптазы из циркуляторного русла (1,5–2 часа) [120] существенно длиннее, чем период полувыведения гистамина (1–3 мин.), соответственно, уровень β -триптазы обеспечивает клиницистам путь выявления анафилактической реакции даже спустя несколько часов после молниеносно протекающего случая. Другое достоинство, что сыворотка может быть использована для измерения уровня триптазы, а не гистамина, поскольку активация базофилов во время свертывания крови приводит к выбросу существенного количества гистамина, но не триптазы.

Vutrus et al. [5] приводят данные об ангиографии с флюоресцеином у 48-летней женщины для оценки ее диабетической ретинопатии. Это первый случай, в котором повышение уровня β -триптазы в сыворотке показало, что системная побочная реакция на флюоресцеин была зависимой от тучных клеток.

Зуд и умеренная крапивница являются наиболее частыми проявлениями немедленных реакций. При более тяжелых реакциях вовлекаются дыхательная и сердечно-сосудистая системы.

Крапивница проявляется более часто на введение высокоосмолярных контрастных веществ, чем на введение низкоосмолярных контрастных веществ, чаще на ионные, чем на неионные контрастные вещества [35].

Немедленные гиперчувствительные реакции на контрастные вещества, по крайней мере, частично связаны с выбросом гистамина и триптазы из базофилов и тучных клеток [11]. На протяжении десятилетий дебатировалось вовлечение в эти специфические реакции, вызванные контрастными веществами, IgE антител. В большом мультицентровом исследовании, недавно проведенном во Франции (CIRTACI исследование), у 9 из 21 пациентов с немедленной реакцией были положительными внутрикожные тесты к контрастным веществам, вызвавшим реакцию [115]. Все пациенты с положительным кожным тестом имели системную или угрожающую жизни реакцию. У пациентов только с кожными симптомами все кожные тесты были отрицательными. Следовательно, эти предварительные данные свидетельствуют о том, что *более тяжелые реакции немедленного типа на контрастные вещества являются истинными реакциями, медиаторами которых являются IgE* [114].

3.5. Отсроченные побочные реакции на йодистые контрастные вещества

Хотя большинство серьезных побочных реакций, таких как анафилактический шок, относятся к немедленным реакциям, отсроченные реакции в настоящее время стали объектом пристального внимания, возможно, в результате существенного снижения числа немедленных реакций в связи с увеличившимся использованием неионных контрастных веществ [16, 121].

Общими проявлениями отсроченных реакций являются головная боль, кожная сыпь, зуд, тошнота, головокружение, крапивница, лихорадка, боль в руке, в одну из вен которой вводили контрастное вещество, желудочно-кишечные расстройства, развитие гриппоподобных симптомов (усталости, слабости, воспалительный изменений верхних дыхательных путей, лихорадки, похолодания конечностей, тошноты, рвоты, диареи, болей в животе). Менее часто сообщается о зуде, паротите, полиартропатии, запорах и депрессии. Эти признаки и симптомы почти всегда проходят самостоятельно или при незначительном лечении [26, 30, 97].

В различных исследованиях частота отсроченных кожных реакций на неионные контрастные вещества варьирует по разным данным от 0,2 до 17,5% [26, 30], и от 0,52 до 23% [22, 23, 25, 27, 89, 122, 123, 124, 125, 126]. Когда период наблюдения превышает более 7 дней, частота отсроченных гиперчувствительных реакций равна 1–3% [16].

Имеются разные определения отсроченных (поздних) реакций, например, – это реакции, которые не проявились в течение 30 минут после введения контрастного вещества [66]. Во многих исследованиях немедленными (острыми) реакциями называют реакции, которые проявляются в течение 30 минут или 1 часа после начала введения контрастного вещества, а отсроченными – реакции, проявляющиеся в течение 3-х или 7–10 дней [21, 23, 25].

Однако большинство исследователей придерживается следующего определения – *отсроченные побочные реакции на внутрисосудисто введенные йодистые контрастные вещества – это реакции, проявляющиеся между 1 часом и 1 неделей после введения контрастного вещества* [127].

Некоторые исследователи подтверждают, что в период от 1 до 24 часов наблюдается 4% и менее реакции [27, 126, 128]. Механизм, ответственный за отсроченную внепочечную реакцию, также пока не выяснен.

Mikkonen et al. [22] установили, что частота отсроченных побочных реакций у пациентов с повторными реакциями была 13%, тогда когда в целом частота таких реакций была 4,7%, в большинстве случаев повторные реакции не были более интенсивными [17].

Первые сообщения об отсроченных побочных реакциях на неионные контрастные вещества появились в конце восьмидесятых [29, 30] и с тех пор эти реакции изучены достаточно широко. Существенных различий в частоте поздних реакций на ионные и на неионные контрастных веществ, по данным литературы, нет [20, 27, 29, 30], нет таких различий и между неионными мономерами [20, 27, 30], как и не выявлено достоверных различий в частоте поздних реакций на неионные мономеры и ионный димер иоксаглат [22, 129, 130]. Katayama et al. [33] в многоцентровом исследовании доказали преимущества безопасности неионных контрастных веществ, однако, даже после их масштабного исследования отсроченные реакции оставались проблемой, связанной с их использованием.

В основном, в литературе сообщается о высыпаниях по типу лекарственной сыпи [131, 132, 133]. В одном из случаев у пациента развилась лихорадка, зуд и эритематозные пятна с пузырьковыми высыпаниями, содержащими лейкоциты через 5 часов после рентгеновского исследования, несмотря на премедикацию преднизоном, дифенгидраминам, мидазоламом и фентанилом из-за имеющейся ранее реакции на ионное контрастное вещество [131]. Реакция была аналогичной в проявлении, распространении и тяжести как и предшествующая реакция на ионное контрастное вещество и аспирин. Пациента лечили преднизоном и дифенгидраминам и кожная реакция разрешилась в течение 2 недель.

Об одной тяжелой угрожающей жизни реакции сообщили Savader et al. [134] после введения иогексола пациенту с ранее (10 лет тому назад) наблюдавшейся реакцией на неизвестное контрастное вещество. Симптомы дисфонии так же как и отек лица и горла, а также укорочение вдоха наблюдались примерно 24 часа после введения контрастного вещества, несмотря на премедикацию с преднизоном, солюмедеролом, и циметидином. Пациента успешно лечили алюпент небулизером, дефенгидраминам и гидрокортизоном, и он покинул больницу спустя 3 часа.

Определить истинную частоту поздних побочных реакций на контрастные вещества по данным литературы сложно, так как учет их частоты и тяжести является серьезной проблемой. Например, одна из причин разброса данных о частоте побочных реакций в том, что, по мнению Munechika H. et al. [97], исследования по оценке побочных реакций организованы по-раз-

ному. Обычно оценка отсроченной реакции завершается, когда пациент покидает рентгеновский кабинет. Используются различные варианты методологии, с различными методами сбора данных (опросные листы, беседы с пациентами, опрос по телефону) и различные точки отсчета (в различное время через 30 минут после введения контрастного вещества) и различный период сбора данных (от 1 до 7 дней) [127]. Такие методики субъективны и не точны.

Поэтому возможны так называемые ложноположительные побочные реакции [23].

Проблемой оценки достоверности частоты побочных реакций является также то, что может существовать большой временной интервал между введением контрастного вещества и появлением симптомов, а это уже ставит под сомнение тот факт, что симптомы вызваны введением контрастного вещества [127]. Это особенно важно, если учесть, что описано много поздних симптомов после рентгенологических исследований без использования контрастных веществ [97].

Munechika H. et al. [97] впервые описали новые факторы, влияющие на развитие побочных реакций на контрастное вещество – это сезонный фактор (период поллиноза) и тип рентгеновского исследования (самого по себе ответственного за развитие отсроченных побочных реакций). Они сделали вывод, вполне возможно, что наблюдаемые Yasuda, Munechika [23] высыпания, крапивница – 23%, тошнота и рвота – 12,9%, температура – 9,5% вовсе не были обусловлены иогексолом, поскольку в это исследование не были включены пациенты, которым выполняли рентгеновские процедуры, но без введения контрастных веществ.

При нативной КТ и при КТ с контрастным усилением у амбулаторных пациентов отсроченные реакции были в 10,3 и 12,4%, соответственно, при этом частоту и выраженность реакций пациенты оценивали самостоятельно, в то время как при опросе стационарных больных, проводимом рентгенологом, отсроченные реакции наблюдались у 7 из 283 пациентов (2,5%) в группе, где выполнялась КТ без контрастного усиления и у 29 из 772 пациентов (3,8%) в группе, где выполнялась КТ с контрастным усилением. Частота отсроченных реакций на неионные контрастные вещества была 2,1% (12,4–10,3%, $P = 0,094$) [23]. Ueda et al. [122] сообщили о поздних реакциях у 8,4% пациентов после КТ с контрастным усилением и в 7,9% – после нативной КТ, а Schild [135] считает, что за исключением кожных реакций, более часто поздние побочные реакции наблюдаются после нативного КТ-исследования, чем после КТ с контрастным усилением. При тщательном обследовании стационарных больных установлено, что более половины сообщаемых отсроченных побочных реакций не имеют отношения к контрастным веществам [23, 128, 135, 136].

Если кожные отсроченные побочные реакции выявляются достаточно часто даже после бесконтрастного КТ-исследования, то, возможно, экспозиция рентгеновских лучей во время КТ-исследования сама по себе вызывает развитие кожных симптомов [23].

В целом, число поздних побочных реакций, вероятно, ниже, чем об этом ранее сообщалось в крупных исследованиях. Munechika H. et al. [97] дают этому факту следующее объяснение, чтобы получить достоверные данные по частоте и характеру побочных реакций *группа обследуемых больных должна быть однородной и включать только тщательно отобранных стационарных больных.*

Вообще, данные Munechika H. et al. [97] заслуживают внимания, так как в их исследовании получены ответы на очень важные вопросы. Были оценены результаты у 7505 пациентов, которым выполнена внутривенная урография и КТ с контрастным усилением в 131 японской больнице с числом коек не менее 500. Больным вводили внутривенно омнипак с концентрацией йода 140–240–300–350 мг/мл. Чаще всего использовали контрастное вещество с концентрацией йода 300 мг/мл – 95% пациентов, 350 мг/мл – 4% и 240 мг/мл – 0,8%, при этом установлено, что *отсроченные реакции не зависели от концентрации йода в контрастном веществе.* В этом исследовании были оценены все реакции, в том числе немедленные, развивающиеся в течение 1 часа после введения контрастного вещества и отсроченные (в течение 1 часа – 7 дней).

Реакции оценивали по следующей оценочной шкале: нет; определенно есть; вероятно есть; возможно есть; не известно. Все реакции оценивали и по тяжести симптомов: легкие (проходящие без лечения), средние (проходящие с лечением), тяжелые (угрожающие жизни).

Из 7505 больных Munechika H. et al. [97] оценили результаты введения контрастных веществ у 6764: в том числе у 3415 – в период полиноза и у 3349 пациентов – вне периода полиноза. 1380 больным выполнена урография и 5383 – КТ с контрастным усилением и 1 пациенту – КТ в сочетании с урографией. Ранние реакции (в течение часа) были в 172 случаях из 428 известных, то есть 40,2% всех реакций, поздние реакции были у 256 из 428 больных (59,8%). Соотношение всех реакций: 1 час – 1 день – 37,5%, в течение 3 дней – 77,3%, проявились в течение 7 дней – 99,6%. 78% реакций были легкими и 25% средней тяжести, не было тяжелых реакций. Среди отсроченных реакций – 68% легкие и 32% средней тяжести, не было тяжелых. *В течение 7 дней 88,8% реакций прошли, у 7% больных отмечено улучшение, у 4% пациентов реакции сохранились. Чаще отсроченные реакции наблюдались у молодых женщин.*

Отсроченные реакции были у 3,1% пациентов с конкурирующими заболеваниями и у 2,7% – у пациентов без конкурирующих заболеваний (статистически достоверных различий нет), в том числе в 7,5% у пациентов с аллергией в анамнезе, что в 3 раза чаще, чем у пациентов без аллергии (2,5%), и в 9,9% – с полинозом, а также в 3,6% у лиц, которым ранее вводили контрастное вещество и у 2,1% – при его первичном введении (разница имеется, но статистически не достоверна). Достоверных различий влияния предшествующей терапии (4%) и при ее отсутствии (2,8%) не выявлено. 97,5% пациентов перед исследованием были спокойны (не нервничали), у них отсроченные реакции были в 2,8%, а у 2,5% (кто нервничал

перед исследованием – отсроченные реакции были в 6,4% (различия не достоверны).

В целом, *отсроченные аллергоподобные реакции на неионные контрастные вещества очень похожи на другие лекарственные аллергии в части их клинических проявлений*. Такие же реакции наблюдаются и на другие лекарства (например, β -лактамы), они также проявляются в течение первых часов после приема лекарственных средств [137, 138].

3.6. Отсроченные кожные реакции

В целом, исследователи сходятся во мнении, что *поздние кожные реакции после введения контрастного вещества развиваются в течение 1–7 дней*, а большинство их признаков выявляется в течение первых 3 дней [89]. В трех крупных исследованиях [23, 31, 89] частота поздних кожных реакций позже 7–дневного периода наблюдения была 1–3%. Поздние кожные реакции чаще достаточно ограничены, проходят в течение 7 дней, а в течение первых 3 дней проходят 75% побочных реакций [25, 89].

Большинство отсроченных кожных реакций проявляется после латентного периода, длящегося от 3 часов до 2 дней [89, 124, 125, 126, 139]. Akiyama et al. [159] сообщили о кожной реакции, начавшейся позже чем через 2 дня. Они обследовали 58 пациентов с эритемой и высыпаниями после введения контрастного вещества и установили, что у большинства пациентов, без каких-либо ранее наблюдаемых реакций на контрастные вещества, отсроченные реакции были на 4–7 день. У пациентов, ранее получавших контрастные вещества во время рентгеновского исследования или в качестве пробы на переносимость, высыпания наблюдались в течение от нескольких часов до 1 дня после введения контрастного вещества.

В большинстве случаев кожные реакции являются легкими и средней тяжести [26, 89]. О тяжелых отсроченных реакциях, требующих госпитального лечения и/или приводящих к стойким нарушениям или смерти, сообщается очень редко. Из 8 случаев, собранных по литературным данным Christiansen et al. [16], 4 вызвали серьезные нарушения состояния пациентов [140, 141, 142, 143] и только в нескольких случаях сообщается о серьезных реакциях [139, 144].

Так как кожные проявления при этом редко являются аллергическими по природе [145], они существенно отличаются от обычной крапивницы и проявляются позднее (через несколько часов). Крапивница, появляющаяся после введения контрастного вещества, как правило, менее распространенная, не требует лечения или проходит от однократного приема антигистаминных препаратов.

Первоначально отсроченные аллергоподобные реакции с кожными проявлениями вызывали повышенный клинический интерес, так как больше всего проявлялись при внутрисосудистом введении неионного димера иотролана. Европейские исследования показали, что уровень отсроченных реакций на иотролан сравним с реакциями, наблюдаемыми на

введение неионных мономеров (0,62 и 0,83%, соответственно) с отсроченными кожными реакциями, проявляющимися в 0,41% и 0,28% случаев, соответственно [91]. В то же время, в исследованиях, проведенных в Японии, было показано, что частота отсроченных реакций на иотролан значительно выше, чем на неионные мономеры (3,00% против 1,19%), а отсроченных кожных реакций – в 2,40%, против 0,30% [91]. Американские исследователи подтвердили результаты японских, и таким образом, было сделано заключение, что отсроченные аллергоподобные реакции после введения иотролана бывают в 2–5 раз чаще, чем после введения неионных мономеров [90]. Имеются сообщения о нескольких случаях серьезных отсроченных реакций, таких как шок, снижение артериального давления, сосудистый отек, одышка после внутрисосудистого введения неионного димера [13].

Риск и последствия этих серьезных реакций, которые могут проявиться, когда пациент уже не находится под наблюдением медперсонала, стал причиной изъятия неионного димера иотролана из клинического применения как внутрисосудистого контрастного средства [2, 25].

Однако, по другим данным, нет различий между отсроченными аллергоподобными реакциями на внутривенное введение таких контрастных веществ, как неионный мономер иогексол и неионный димер иодиксанол [26].

Вместе с тем, сообщается о сезонной зависимости поздних отсроченных кожных реакций [146]. В этом исследовании, проведенном в Финляндии, показано, что *большинство кожных реакций проявляется на участках тела, подверженных воздействию солнечных лучей и их пик достигается в мае–июне* [146]. Mikkonen R, et al. [146] пишут о наличии фоточувствительного эффекта йодистых контрастных веществ.

Типы поздних кожных реакций и их частота похожи на те, которые выявляются при приеме любых других лекарственных средств [88].

Макулопапулярная сыпь наблюдается более чем у 50% пациентов с побочными реакциями на введение контрастных веществ [89]. Она появляется в течение одного или нескольких дней после введения контрастного вещества, увеличивая число поздних реакций, и часто предсталена IV типом (медиатором которой являются клетки) гиперчувствительности, которая связана с аппликационным тестом и/или отсроченной (более 6 часов после введения) внутрикожной положительной пробой на контрастное вещество, на которое была реакция [147–151].

В исследовании Romano et al. [207] дважды у пациента была макулопапулярная сыпь после введения иопамидола. Результаты *in vivo* и *in vitro* исследований показывают, что это были реакции, медиатором которых были клетки. У их пациента как и в других исследованиях положительные ответы были на различные ионные и неионные контрастные вещества, которые пациенту никогда ранее не вводились. Некоторые из этих препаратов, такие как иогексол и иоверсол имеют с иопамидолом общую бензойно-NR-CO-R структуру, которая может объяснить такую перекрестную реактивность.

Другие исследователи [148, 149, 152] использовали различные контрастные вещества, когда проводили кожные тесты пациентам, у кого была макулопапулярная сыпь, также сообщают о позитивных результатах с близкими по структуре соединениями.

Согласно Brasch [153], *реактивность к структурно несвязанным соединениям можно объяснить тем, что пациенты могут быть чувствительны к производным галогенизированного бензойного кольца (к которым и относятся водорастворимые контрастные вещества), и которые находят в пищевых добавках, пестицидах и гербицидах.*

Описаны также и нетипичные проявления. Так, у одного пациента с высокой температурой, лимфаденопатией шейных узлов, красно-пурпурная макулопапулярная сыпь, соответствующая гиперчувствительности на лекарства, проявилась на 5 день после ангиографии [154]. У этого пациента было повышенное число моноцитов, атипичных лимфоцитов и анти-цитомегаловирусных IgM и IgG, которые были интерпретированы как возможная вирусная реактивация, индуцированная лекарствами.

Другими частыми проявлениями кожных реакций являются *сосудистый отек, крапивница и эритема* [16, 88].

Christiansen C. et al. [155] описывают случай макулярной эритемы на 5-й день после введения 100 мл иогексола при КТ-исследовании шеи. Через 5 дней после исследования появилась распространенная крапивница, сначала на туловище и груди, позже на руках и ногах. Больная обратилась к врачу, который назначил ей антигистаминные препараты, через 7 дней сыпь прошла. Спустя 1,5 месяца больной ввели внутрикожно этот же препарат, подобная же сыпь появилась через 24 часа после введения. Гистологическое исследование биоптата из положительного кожного теста показало наличие дермального инфильтрата, состоящего из лимфоцитов.

Таким образом, в этом случае макулярная эритема проявилась достоверной аллергической реакцией, вызванной контрастным веществом, причиной которой стали Т-клетки, специфичные к контрастному веществу [155]. Контрастные вещества могут стимулировать Т-клетки через взаимодействие с «приспособленными» Т-клеточными рецепторами, как это показано для других лекарственных веществ [156, 157, 158]. *Почти полная структурная идентичность иогексола и иопентола может свидетельствовать о том, что они взаимодействуют с одинаковыми Т-клеточными рецепторами, в то время как молекулы иопромида и иодиксанола, структурно отличающиеся от иогексола, могут не вызывать соответствующей стимуляции Т-клеток* [155].

Появление аллергической кожной реакции, вызванной контрастным веществом, после первичного введения контрастного вещества и появление сыпи на 1–2 день после повторного введения этого же контрастного вещества описывают и другие авторы. Akiyama et al. [159] описали положительную отсроченную внутрикожную пробу на контрастное вещество у всех 48 наблюдаемых ими пациентов, хотя накожная проба была отрицательной у 12 из 48 пациентов.

Courvoisier, Bircher [148] описали случай диссеминированной лекарственной сыпи кореподобного типа, проявившейся через 7 дней после первичного введения иопамидола. При последующем введении этого же контрастного вещества 3 месяца спустя, крапивница, сочетающаяся с тяжелым зудом развилась на следующий день, несмотря на премедикацию преднизолоном и цетиризином. В обоих случаях пациента лечили кортикостероидами и антигистаминными препаратами и симптомы разрешались в течение нескольких дней без каких-либо осложнений. Аналогично, Watanabe et al. [133] сообщают о появлении темнокрасных эритематозных папул, размером с горошину и бляшек на туловище и конечностях у пациента на 4 день после введения иомепрола. Шесть месяцев спустя пациенту повторно ввели иомепрол и снова развились эритематозные бляшки на следующее утро. Бляшки, которые появились на тех же местах, что и во время первой реакции, были вперемешку с пузырьками, их проявления были более выраженными, чем в первый раз. В обоих случаях пациент принимал перорально бетаметазон, оставалась пигментация, которая исчезла в течение 6 недель.

Есть большие основания думать, что аппликационный тест и внутрикожный тест с отсроченной оценкой данных являются ценными в подтверждении того, что у пациентов с поздними кожными реакциями медиаторами аллергии на контрастные вещества являются клетки [55]. Положительный аппликационный тест и/или отсроченный внутрикожный тест на контрастное вещество, ставшее причиной реакции проявляется у тех, у кого была реакция, но не в контрольной группе. Vernassiere et al. [208] считают, что отсроченная внутрикожная реакция более полезна для диагностики, чем аппликационный тест.

3.7. Гистологические исследования биопсийного материала кожных высыпаний, индуцированных контрастным веществом

В случаях, когда имеются сомнения в отношении кожных реакций на контрастные вещества, необходимо выполнить кожные пробы (накожные или отсроченные внутрикожные пробы) [133, 147, 148, 149, 151, 159, 160, 161].

Об гистологических исследованиях биопсийного материала кожных высыпаний, индуцированных контрастным веществом, сообщается только при тяжелых кожных реакциях. Yamauchi et al. [132] сообщают об лимфоцитарной инфильтрации эпидермиса, его обширных некрозах с выраженной эозинофильной дегенерацией в зоне поражения у пациентов с фиксированными лекарственными высыпаниями, вызванными иопамидолом. Watanabe et al. [133] также описали случай фиксированных лекарственных высыпаний. Гистологические данные свидетельствовали о нейтрофильном абсцессе в роговом слое, сглаженности эпидермиса, отежной дегенерации базальных клеток, спонгиозе и экзоцитозе мононуклеарных клеток. В верхних слоях кожи наблюдался отек и периваскулярные инфильтраты мононуклеарных клеток вперемешку с малым числом эозинофилов. Иммуногисто-

патологически наблюдалась очаговая экспрессия HLA-DR и/или ICAM-1 в кератиноцитах и некоторый экзоцитоз CD8-положительных лимфоцитов в эпидермисе [133].

3.8. Кожные тесты

Кожное тестирование является одной из диагностических процедур выбора для подтверждения или исключения аллергической реакции на лекарственный препарат. Наиболее широко используются *три типа тестов, это укол кожи, внутридермальный тест и накожная проба*. Первых два теста используются для диагностики реакций, опосредованных IgE и Т-клетками, и зависящих от времени исследования (15 мин или 24–48 часов), в то время как накожная проба используется для диагностики реакций, медиатором которых выступают только Т-клетки [16].

В литературе в 2000 году имелось всего лишь 11 хорошо документированных сообщений, где кожные пробы использовались для выявления причины кожных реакций, вызванных контрастными веществами. Schick et al. [147] сообщили результаты исследования папулезной сыпи у 56-летнего мужчины на 1 день после внутриартериального введения иопромидом. Накожная проба с иопромидом дала положительную реакцию на 3-й день, хотя укол кожи и внутрикожный тест с тем же самым контрастным веществом были негативными при их оценке на 20 мин. и в течение 1 дня. Японские исследователи [162] описали двух пациентов, у которых развилась эритематозная разнокалиберная сыпь спустя 4–5 дней после введения контрастного вещества, у них был положительный тест на иотролан на 2-й день, в то время как накожная проба на используемое контрастное вещество была положительной примерно через 1 месяц после реакции на этот препарат.

Некоторые исследователи имели дело с пациентами, у которых были положительные кожные реакции на ряд различных, но структурно близких контрастных веществ. Takeuchi et al. [163] описали положительную накожную пробу и накожную пробу в виде ссадины на три неионные контрастные вещества (иогексол, иоверсол, иопамидол) у пациента, у которого была эритема на 7 день после введения иогексола, в то время, как пробы на два ионных контрастных веществ (амидотризоат и иодоксамат) были отрицательными.

Courvoisier, Bircher [148] приводят результаты кожного тестирования пациента с генерализованной формой папулезной экзантемы на 7 день после первичного введения иопамидола. Пациенту выполнили накожную пробу с различными йодистыми соединениями через 2 месяца после введения контрастного вещества. На 2 и 3 день отмечена положительная накожная проба на иопамидол и на два других неионных контрастных вещества (иогексол и иоверсол), которые пациенту никогда ранее не вводили. На ионное контрастное вещество (амидотризоат) проба была отрицательной, хотя йодистый поливидон и йодистый калий вызывали реакцию раздражения. У этого пациента накожная проба была отрицательной на иопамидол и ио-

версол через 6 месяцев после второй реакции на иопамидол. Никаких реакций раздражения не наблюдалось после аппликации йодистого поливида и йодистого калия.

Gall et al. [149] также опубликовали свои результаты кожных проб у пациента, который реагировал на иопамидол, у него была инфильтративная эритема лица и распространенная папулезная сыпь два раза в течение 3 лет. Пациенту выполняли накожную пробу и укол кожи серией контрастных веществ и йодистым калием спустя 5 лет после вторичной кожной реакции. Положительные кожные пробы были получены на иопамидол, так же как и на два других неионных контрастных вещества (иопромид и иомепрол), когда реакцию оценивали на 2 и 3 день. Йодиды, два ионных контрастных вещества (диатризоат и иотроксат) и наполнители иопамидола (триметамол и натриево-кальциевая EDTA) дали отрицательный результат накожной пробы.

Однако не во всех исследованиях выявлены обширные перекрестные реакции между различными неионными контрастными веществами.

Так, Brocokow et al. [151] описали результаты кожного тестирования 72-летней женщины, которая реагировала на иопентол, у нее появились зуд, похожие на крапивницу папулезные высыпания на 4-й день после исследования. Пациентку обследовали европейским набором для накожных проб, а также серией ионных и неионных контрастных веществ. Выявлены положительные пробы на никель, положительная накожная проба и внутрикожная проба на иопентол через 48–96 часов. На другие контрастные вещества проба была отрицательной.

Kanzaki, Sakagami [163] сообщили о результатах кожного тестирования мужчины, у которого дважды была распространенная эритема и сосудистый отек примерно через 6 часов после внутривенного введения иотролана. Внутрикожная проба с иотроланом дала выраженную положительную реакцию через 9 часов, в то время как пробы на иогексол и иопамидол были отрицательными. Положительная кожная реакция на иотролан наблюдалась на коже только в тех местах, где сыпь была и раньше.

Похожие результаты описаны Yamauchi et al. [132] у пациента с лекарственной сыпью после введения иопамидола. Положительная накожная проба на иопамидол наблюдалась через 72 часа с вовлечением только кожи. Накожные пробы на четыре других неионных контрастных вещества (иогексол, иотролан, иодамин и иоверсол), как и на два ионных контрастных вещества (иоксаглат и иодоксамат) были отрицательными. В другом случае лекарственной сыпи как и внутрикожная, так и накожная пробы с используемым контрастным веществом (иомепрол) были положительными на пораженной пигментированной коже, но отрицательными на не вовлеченной коже через 24 и 72 часа после аппликации контрастного вещества [133]. На другие неионные контрастные вещества (иогексол, иотролан, иопамидол и иоверсол), а также ионные контрастные вещества (амидотризоат, иоталамат и иоксаглат), йодистые и солевые пробы были отрицательными. Наконец, Asano et al. [164] сообщили о положительном результате кожной пробы с иогексолом у пациента с диссеминированной кореподобной сыпью,

появившейся на 5–6 день после введения иогексола. На другие йодистые контрастные вещества и трометамол пробы были отрицательными.

Akiyama et al. [159] провели обследование всех 58 пациентов с эритемой после рентгенологических исследований с неионными контрастными веществами и выполнили им кожные пробы. У всех пациентов пробы были положительными в течение 24 часов, когда для внутрикожной пробы использовали ранее введенное контрастное вещество. Накожная проба при наблюдении в течение 48 часов и через 0,5 часа и 24 часов после удаления накожной аппликации была положительной у 46 пациентов и отрицательной у остальных 12 пациентов. 55% пациентов перекрестно реагировали на другие неионные контрастные вещества, и не реагировали на ионные контрастные вещества и на неорганический йод.

Когда было выполнено гистологическое исследование биопсийного материала из мест положительного кожного теста, то были обнаружены обширные лимфоцитарные инфильтраты эпидермиса в сочетании с внутриэпидермальным спонгиозом [147, 149, 163]. Клеточные инфильтраты могут также содержать эозинофилы [133, 147, 151] или гистиоциты [149].

Описано достаточно много примеров положительных кожных проб на используемые контрастные вещества у пациентов с отсроченной кожной реакцией, вызванной контрастными веществами. *Часто пациенты реагируют на несколько контрастных веществ, содержащих дериваты йодированного бензойного кольца похожей молекулярной структуры.* Внутрикожные пробы, по видимому, дают большую частоту положительных результатов, чем накожные аппликационные пробы, однако время наблюдения и выбор кожной пробы также важны для достижения результата [16].

3.9. Провокационные тесты

Провокационное тестирование является еще одним методом, используемым для диагностики лекарственной аллергии. *Истинная аллергическая реакция у пациента имеется тогда, когда симптомы его заболевания можно воспроизвести после внутривенной инъекции малого объема контрастного вещества* [16].

Провокационное тестирование пациентов с отсроченными аллергоподобными реакциями на контрастное вещество описано только двумя группами исследователей. Kanzaki, Sakagami [163] вводили 1 мл иотролана пациенту, который до этого дважды реагировал на это контрастное вещество и у которого была распространенная эритема примерно через 9 часов после КТ с контрастным усилением иотроланом. Повторное появление эритематозной кожной сыпи наблюдалось примерно еще через 12 часов. Сыпь убавилась через 24 часа и полностью исчезла через 3 дня. Гистологическое исследование пораженной кожи выявило умеренный отек эпидермиса и малые круглые клетки вместе с небольшим количеством полиморфноклеточных лейкоцитов и эозинофилов вокруг сосудов. Мультифокальный спонгиоз с инфильтрацией малыми круглыми клетками наблюдался в эпидермисе.

Gall et al. [149] опубликовали два случая, описывая результаты провокационного тестирования первичной реакции. В первом сообщении, пациенту с кореподобной сыпью на туловище, ногах и руках в 1 день после внутриа- ртериального введения иопромида был выполнен провокационный тест с этим же контрастным веществом. Папулы на ногах и руках появились че- рез 18 часов после провокационного теста. Биопсия пораженных участков кожи выявила внутриэпидермальный спонгиоз, акантоз и плотный лимфо- цитарный и эозинофильный инфильтрат в эпидермисе. Во втором случае, пациент, который дважды реагировал на иопамидол, и у которого развива- лась инфильтративная эритема лица и генерализованная кореподобная сыпь, 5 лет спустя был подвергнут провокационному тестированию с иот- роксатом, иомепролом и иопамидолом [149]. Ионное контрастное веще- ство (иотроксат) не вызывало реакций, а вот введение двух неионных контра-стных веществ (иомепрол и иопамидол) вызвало кожную реакцию на следу- ющий день. Кожная сыпь была такого же типа, как и в предыдущий раз.

3.10. Лимфоцитарный трансформационный тест

Лимфоцитарный трансформационный тест можно использовать для скрининга возможной иммунной реакции на контрастные вещества. Этот тест, как предполагают, отражает сенсбилизацию Т-клеток, вызывая про- лиферацию лекарственно-специфических Т-клеток [16].

Только четыре группы исследователей использовали лимфоцитарный трансформационный тест для скрининга пациентов с отсроченными кож-ными реакциями на рентгеноконтрастные вещества. Courvoisier, Bircher [148] выполняли лимфоцитарный трансформационный тест с образцами крови пациента, который реагировал на иопамидол – у него была генерали- зованная кореподобная экзантема за 1 месяц до этого. Токсическая реак-ция лимфоцитов наблюдалась с тремя неионными и двумя ионными кон- трастными веществами, использованными для тестирования. Brockow et al. [151] выполнили лимфоцитарный трансформационный тест с образца-ми крови пациента с экзантематозными кожными высыпаниями после вве- дения иопентола. Тестирование было выполнено спустя год после реак-ции, никакой стимуляции после добавления иопентола, иопромида или амидотризоата не наблюдалось. Girard, Gamba [165] с другой стороны, по-лучили положительный результат на лимфоцитарный трансформационный тест у 40 из 54 пациентов, имеющих побочную реакцию на неизвестное контрастное вещество.

Stejskal et al. [166] использовали лимфоцитарный трансформационный тест в скрининге восьми пациентов с ранее имеющейся реакцией на ион-ный мономер амидотризоат, шести пациентов без каких-либо реакций на это контрастное вещество, семнадцати медсестер, постоянно вводящих различные ионные и неионные контрастные вещества и девяти лаборантов, не имеющих контакта с контрастными веществами. Шесть медсестер име-ли отчетливые аллергоподобные реакции, включая ринит, конъюнктивит и

крапивницу при работе с контрастными веществами. Положительный пролиферативный ответ на амидотризоат был у 2 из 8 пациентов, с ранее наблюдавшейся реакцией на контрастные вещества, и у 5 из 6 медсестер с аллергоподобными реакциями на контрастные вещества в анамнезе. У шести обследованных медсестер, у которых не наблюдалось симптомов аллергии, также был положительный ответ на лимфоцитарный трансформационный тест, указывающий на субклиническую сенсibilизацию. Лимфоциты от двух амидотризоат-чувствительных медсестер вступали в реакцию со структурно близкими ионными контрастными веществами (метризоат и иоталамат), но не с тестируемыми неионными контрастными веществами (иогексол, иопаmidол и иопромид).

3.11. Специфические антитела

До сих пор дискутируется вопрос, появляется ли аллергоподобная реакция, вызванная контрастным веществом, благодаря наличию специфических к контрастному веществу антител или вследствие взаимодействия антител с контрастным веществом [16]. В 2000 году было только 7 публикаций, в которых исследователи утверждали, что они обнаружили специфические к контрастному веществу антитела [16]. В трех из этих сообщений описывается наличие циркулирующих IgM-антител после введения ионного контрастного вещества [167, 168, 169], в двух сообщениях приведены доказательства IgE-опосредованной немедленной реакции на ионное контрастное вещество, основанные на положительной внутрикожной пробе и пробе Prausnitz-Kustner [170, 171]. Наконец, имеется два сообщения, где описаны специфические к контрастным веществам IgE-антитела, которые были выявлены в сыворотке больного с реакцией немедленного типа на ионное контрастное вещество [11, 172]. Однако никаких документальных данных о наличии антител при взаимодействии с неионными контрастными веществами нет [16].

Следует также подчеркнуть, что некоторые исследователи пробовали приготовить антитела к рентгеноконтрастным веществам, соединяя молекулу контрастного вещества или ее часть с белками и вводя такие соединения животным. И, хотя Brasch et al. [173] сообщили об образовании у кроликов антител, специфичных к молекулам контрастного вещества, другим исследователям получить подобные антитела не удалось, несмотря на то, что они использовали оптимальные условия иммунизации [8, 174, 175].

3.12. Эозинофилия

Бессимптомная эозинофилия в результате парентерального введения ионного контрастного вещества описана двумя группами исследователей [176, 177]. Plavsic et al. [177] описали статистически доказанную эозинофилию у 20 из 108 пациентов, получающих контрастные вещества, через 48 часов и длящуюся примерно 6 дней. Эозинофилия не сочеталась с кли-

ническими симптомами, за исключением 2-х случаев крапивницы. *Никаких данных об изменении числа эозинофилов после введения неионных контрастных веществ нет* [16].

3.13. Маркеры активации комплемента

Laroche et al. [11] изучили концентрацию факторов комплемента и комплемент-активированных продуктов в сыворотке больных с реакциями на контрастные вещества и не получили доказательств наличия активации комплемента на немедленные побочные реакции, вызванные контрастным веществом. Пациенты с отсроченными аллергоподобными реакциями еще не исследовались по этим параметрам [16].

Различные механизмы и эффекторные системы, которые могут отвечать за развитие отсроченных кожных реакций, вызванных контрастными веществами, вместе с ожидаемыми клиническими симптомами суммированы в таблице 3.4 [16].

Возможные патофизиологические механизмы развития поздних кожных реакций (по Christiansen C. et al.) [16]

В целом, патофизиологический механизм отсроченных реакций, медиаторами которых являются контрастные вещества, до сих пор не ясен, но накопленные результаты исследований свидетельствуют, что значительная часть этих реакций обусловлена специфическим ответом Т-клеток на контрастные вещества [16].

Таблица 3.4. Пути развития отсроченных кожных реакций на неионные рентгеноконтрастные вещества [16].

Предполагаемый механизм	Эффекторная система	Клинические проявления
Псевдоаллергические реакции		
Активация комплемента	Активация тучных клеток и базофилов	Крапивница, сосудистый отек
Прямая стимуляция клеток	Активация тучных клеток и базофилов	Крапивница, сосудистый отек
Снижение уровня функционального С1-ингибитора	Образование брадикинина	Сосудистый отек
Аллергические реакции		
Связывание с IgE	Активация тучных клеток и базофилов	Крапивница, сосудистый отек
Связывание с IgG/IgM	Образование Иммунного комплекса	Кожные васкулиты
Связывание с Т-клеточными Рецепторами	Активация Т-клеток	Кореподобная сыпь, многообразная сыпь, стойкая лекарственная сыпь
Связывание с Т-клеточными рецепторами	Активация Т-клеток и эозинофилов	отек

3.14. IgE-обусловленные реакции

IgE-обусловленные кожные реакции (реакции I типа) вызываются взаимодействием IgE-антител с поверхностью кожных тучных клеток, в результате которого происходит выброс гистамина и других вазоактивных медиаторов. Кожными проявлениями таких реакций являются крапивница и/или сосудистый отек, которые проявляются в течение 30 минут после внутривенного введения антигена (контрастного вещества). Немедленная реакция может сопровождаться поздней реакцией, которая состоит в диффузном зуде и периодической макулярной сыпи, появляющейся через 6–8 часов после немедленной реакции. *Кожная реакция обычно проходит в течение 36–48 часов после попадания в организм антигена (контрастного вещества)* [16].

Кожные гиперчувствительные реакции I типа требуют того, чтобы подготовленные IgE-антитела со специфичностью к введенному соединению (контрастному веществу), находились на поверхности кожных тучных клеток реципиента. Наконец, *соединение (контрастное вещество), являющееся причиной реакции, должно быть, по крайней мере, бивалентным, чтобы быть способным соединиться с молекулами IgE. Это теоретически возможно для димерных контрастных молекул, и трудно для мономерных контрастных молекул, у которых слабо выражена способность связываться с белками плазмы крови* [16].

Данные, полученные при помощи фотонной корреляционной спектроскопии можно трактовать как доказательство наличия крупных агрегатов или коллоидов в тестируемых растворах контрастных веществ [178, 179]. Предполагалось, что эти агрегаты могут соединяться с IgE, и, таким образом, вызывать реакции I типа [178, 180]. Однако данные фотонной корреляционной спектроскопии можно интерпретировать и по иному. Используя несколько отличающуюся технологию измерения (осмометрию давления пара, а также статические и динамические методы рассеивания света) Sontum et al. [181] показали отсутствие молекулярных агрегатов в растворах двух неионных контрастных веществ – иогексола и иодиксанола. Поэтому, *агрегаты йодированных контрастных молекул можно исключить из возможных причин отсроченных побочных реакций на контрастные вещества* [16].

Большинство отсроченных аллергоподобных реакций на контрастные вещества не имеют двухфазного ответа, аналогичного реакциям I типа. В случаях, когда выполнялось кожное тестирование у пациентов с поздними реакциями, о положительных кожных пробах немедленного типа, характерных для IgE-опосредованных реакций, не сообщалось [16].

Наконец, IgE-антитела со сродством к неионным контрастным молекулам, никогда еще не были выявлены. Следовательно, *маловероятно, что специфичные к контрастным веществам IgE-антитела играют какую-то роль в отсроченных аллергоподобных реакциях на неионные контрастные вещества* [16].

Однако в последнее время результаты исследований благоприятствуют гипотезе о специфическом механизме, возможным медиатором которого являются IgE. Обычным путем для демонстрации гиперчувствительности, медиатором которой являются IgE, будет выполнение теста Prick'a и/или внутрикожного теста с лекарственным веществом, которое предположительно ответственно за побочную реакцию, тест читают через 15–20 мин. *Тест Prick'a с неразведенными растворами йодистых контрастных веществ для большинства тестируемых пациентов отрицателен. Однако у пациентов с тяжелой реакцией внутрикожный тест будет положительным в ряде случаев при разведении раствора до 1:10000 или 1:1000, и наиболее часто – при 1:100 [110].*

Кожная перекрестная реакция с другими йодистыми контрастными веществами может наблюдаться, но не является правилом. Никаких последующих реакций у тех, у кого реакции наблюдались, но при отрицательной кожной реакции на контрастное вещество, не было [114]. Тогда как тяжелые реакции проявлялись при повторном введении контрастного вещества, на которое была предыдущая реакция, даже если пациенту была выполнена премедикация [182].

Обширное исследование кожных тестов у нормальных пациентов перед введением йодистых контрастных веществ показало, что 97,6% пациентов не реагируют на растворы йодистых контрастных веществ, разведенные в соотношении (1:10) [183], показывая, что ложноположительные тесты не превышают 2,5%.

3.15. Иммунные комплексы как медиаторы реакции

Иммунные комплексы, медиаторами которых является кожная реакция (гиперчувствительные реакции III типа), проявляются вследствие их депонирования в каждом микроциркуляторном русле во время кожного васкулита, сопровождающегося лихорадкой. Антитела, ответственные за реакции, медиатором которых выступают иммунные комплексы, являются в значительной степени иммунноглобулинами классов IgG или IgM. *Пока нерастворимый иммунный комплекс не сформировался, антитела IgG и IgM не приносят вреда и могут даже предотвращать реакции, медиаторами которых являются IgE [184].*

Индукция реакций, медиатором которых является иммунный комплекс, требует формирования многомолекулярной антиген-антительной решетки, которая может появиться, только если антиген, по крайней мере, двухвалентный. Слабая связываемость с белками плазмы мономерных контрастных молекул может, поэтому, не играть никакой роли при формировании патогенного иммунного комплекса. Даже если раствор контрастного вещества загрязнен малым количеством высших полимеров, большой избыток неполимерно активных ингредиентов может эффективно замедлить формирование такого комплекса [16].

Утверждается, что высокий уровень циркуляции ацетальдегида может стать причиной соединения антител между собой и поэтому вызывать преципитацию иммунных комплексов при наличии контрастного вещества [185]. Отчасти это можно использовать как объяснение высокой частоты отсроченных реакций на контрастные вещества, ранее наблюдаемых в Японии, по сравнению с европеоидным населением, так как 43% японцев имеют низкий уровень алкогольдегидрогеназы и соответственно повышенный уровень ацетальдегида после приема алкоголя. Хотя ацетальдегид является реактивным и может связывать ковалентно аминокислотные группы белков, он имеет только одну реактивную группу и поэтому не может быть агентом, связывающим белок. Поэтому должны быть найдены другие объяснения повышенной частоты отсроченных реакций в Японии [16].

Отсроченные реакции на контрастные вещества типа васкулитов являются нечастыми, имеется лишь несколько сообщений о случаях васкулитов, индуцированных контрастными веществами. Два случая тяжелых кожных васкулитов описаны после урографии с неионными контрастными веществами (иопамидолом и иогексолом) у 2-х пациентов, принимающих гидралазин, препарат, вызывающий волчаночно-подобный синдром у значительного числа пациентов [140, 141]. Для одного из этих пациентов реакция была смертельной, кожная биопсия показала выраженный воспалительный васкулит на всех уровнях дермы с вовлечением артериол, капилляров и венул [140]. Для нефатального кожного васкулита, который поразил другого пациента, принимающего гидралазин, кожная биопсия из участка раннего поражения показала периваскулярную инфильтрацию нейтрофилами верхних слоев дермы, обрыв стенок сосудов и лейкоцитоклазию [141]. В более поздних зонах поражения была инфильтрация всей дермы и подкожной ткани.

Похожий смертельный синдром Stevens-Johnson'a описан после введения иопамидола пациенту с активной системной красной волчанкой [142], у пациента наблюдалась тяжелая лимфо-гистиоцитарная инфильтрация всей кожи, отек и очаговый некроз эпидермиса с субэпидермальными буллами [142]. Непрямая иммуно-флюоресценция пораженных и интактных участков кожи показала линейные полосы IgM и C3 в дермо-эпидермальном соединении, что соответствовало имеющемуся заболеванию.

Третий случай смертельной отсроченной побочной реакции в результате КТ-исследования с неионным контрастным веществом описан Saadi et al. [143]. У пациента, которого лечили от злокачественной лимфомы, развилась генерализованная форма эритемы, пурпуры и эрозий слизистой после КТ-исследования с иогексолом. Больной умер 14 дней спустя, несмотря на лечение стероидами и химиотерапию. При гистологическом исследовании обнаружен токсический некроз эпидермиса.

Теоретически васкулиты могут быть вызваны преципитацией подготовленных циркулирующих иммунных комплексов в каждом микроциркуляторном русле. О положительных внутривенных пробах после задержки 6–8 часов, характерных для реакций, медиатором которых является иммунный комплекс, никогда не сообщалось. Наконец, *антитела IgG и IgM со сходст-*

вом к неионным контрастным молекулам никогда не выявлялись. Поэтому, в настоящее время нет никаких данных о том, что индуцированные контрастными веществами иммунные комплексы играют роль в отсроченных кожных реакциях на неионные контрастные вещества [16].

3.16. Реакции, медиатором которых являются Т-клетки

Хотя патогенез развития поздних кожных реакций до сих пор все еще полностью не ясен, имеются предположения, что в большинстве случаев поздние кожные реакции являются иммунологическими реакциями, медиаторами которых являются Т-клетки [16].

Опосредованные Т-клетками кожные гиперчувствительные реакции включают активацию пула антиген-специфичной памяти кожных Т-клеток. За этим следует секреция цитокина и увеличение кожного пула активированных Т-клеток, а также приток клеток других типов, таких как эозинофилы и моноциты. *Действие активированных цитотоксичных Т-клеток, инфильтрирующих эпидермис, и обуславливает развитие клинических симптомов* [186]. Известно, что медиатором кореподобной сыпи, сыпи типа крапивницы, лекарственной сыпи и разнокалиберной эритематозной сыпи как проявлений кожной реакции на лекарства являются Т-клетки [186].

Имеются достаточные доказательства, что, по крайней мере, часть отсроченных кожных реакций, индуцированных контрастным веществом, вызывается специфичными для контрастного вещества Т-клетками. Эти доказательства базируются на описаниях историй болезни, результатах кожных проб, результатах провокационного тестирования и гистологических исследованиях сыпи после кожной и провокационной проб [187].

Клиническая картина отсроченной аллергоподобной реакции, вызванной контрастным веществом, такая же как и других побочных реакций, вызванных лекарственными препаратами, о которых известно, что их медиатором являются Т-клетки [188]. Этим можно объяснить и кореподобную сыпь, связанную с введением контрастного вещества, а также экссудативную разнокалиберную эритему после введения контрастного вещества. Даже отсроченные проявления сосудистого отека, обычно связанного с реакцией, медиатором которой являются IgE, могут быть вызваны Т-клеточным медиаторным механизмом, а отек часто сочетается с кореподобной сыпью [188].

Иммунный механизм является возможным, потому что предшествующие реакции увеличивают вероятность повторных реакций [189]. Данные о проявлениях кожных симптомов у пациентов, не подвергавшихся ранее введению контрастного вещества, быстрое появление сыпи у пациентов, которым ранее вводили контрастное вещество, свидетельствуют об истинных индуцированных контрастным веществом аллергических реакциях у таких пациентов. Положительные кожная и провокационная пробы, выявляемые у пациентов с поздними реакциями, также согласуются с гиперчувствитель-

ностью этих пациентов. Обширные лимфоцитарные инфильтраты, интерфазный дерматит с признаками кератиноцитозного апоптоза и умеренная эозинофилия, наблюдающиеся в местах положительной кожной пробы после провокации контрастным веществом, являются индикаторами реакции на лекарственный препарат, медиатором которой являются Т-клетки [16].

Следующим аргументом за Т-клеточно опосредованную патологию является увеличение частоты побочных действий контрастных веществ у пациентов, которых лечат интерлейкином-2, так же как и более тяжелые реакции у пациентов с активной фазой системной красной волчанки. *Интерлейкин-2, наличие стимулированной иммунной системы при системном красноволчаночном эритематозе могут быть факторами риска, так как они снижают порог активации Т-клеток за счет усиления секреции цитокинов или активации моноцитов [189].*

Доступные результаты кожных проб свидетельствуют о том, что кожная сыпь вызывается непосредственно йодистыми контрастными молекулами, а не наполнителями контрастного вещества (триметамолом и EDTA) или свободным йодом [190].

Принято считать, что лекарства с низким молекулярным весом являются иммуногенными, при этом лекарства или их метаболиты должны связываться со структурами с высоким молекулярным весом, например, с эндогенными белками [190]. *Неионные контрастные молекулы не являются химически активными и не могут связываться ковалентно с белками. Наконец, они почти полностью выводятся с мочой в течение 24 часов в неразрушенном состоянии. Следовательно, эти соединения не имеют свойств гаптен (неполных антигенов) и стимуляция ими Т-клеток должна быть объяснена другими механизмами [16].*

Т-клетки с α - и β -Т-клеточными рецепторами не только распознают белки, но также и небелковые антигены, включая некоторые лекарственные вещества [187, 191]. Как показало использование сульфаметоксазола и лидокаин-специфичных Т-клеточных клонов, эти антигенные клетки не способны взаимодействовать с белками, которые могут присутствовать в лекарствах, а их распознавание длится в течение нескольких секунд или минут. Был сделан вывод, что лекарственные вещества лабильно связываются с большими гистосовместимыми комплексами и Т-клеточными рецепторами, и, возможно, стимулируют их даже при отсутствии ковалентной связи лекарства с белком [156, 157]. Эту концепцию можно также применить к реакциям, индуцированным контрастным веществом. Эта новая модель лекарственного соединения и распознавания может также объяснить часто описываемое взаимодействие с различными контрастными веществами, поскольку лекарственно-специфичные Т-клеточные рецепторы имеют тенденцию к сильному взаимодействию с подобными структурами [191, 192].

Хорошо известно, что кожные реакции, медиатором которых являются контрастные вещества, могут проявиться в течение 6–24 часов с момента первого введения контрастного вещества, так как быстрые реакции возможны только, если пул Т-клеток будет взаимодействовать с уже имею-

щимся контрастным веществом. Поэтому можно считать, что *пациенты, у которых имелись побочные реакции, уже сенсибилизированы к соединениям с такой же структурой, как и у йодистой контрастной молекулы* [16].

Brasch [153] много лет назад предположил, что пациенты, у которых наблюдалась реакция на первое введение контрастного вещества, могут быть сенсибилизированными к дериватам галоидированного бензойного кольца, которые обнаруживают в пищевых добавках, пестицидах и гербицидах.

Girard, Gamb [165] сообщили об их неопубликованных результатах кожного тестирования пациентов, у которых аллергеном являлся краситель эритрозин (тетра-йодофлюоресцеин), и тех, у кого предполагалось развитие гиперчувствительной реакции на контрастное вещество. Примерно у 80% обследованных была положительная реакция как на краситель, так и на контрастное вещество (неопределенное). Эти данные другими исследователя подтверждены не были [16].

Только часть пациентов с предшествующей реакцией на контрастные вещества имеют повторные реакции, индуцированные ими [16]. Это может быть потому, что пациентам, у которых ранее имелась реакция, часто выполняют премедикацию, а также им часто вводят другое контрастное вещество, отличающееся от того, что стало в прошлый раз причиной реакции. Наконец, хорошо известно, что при использовании других лекарств, которые вызывают Т-клеточно опосредованные гиперчувствительные реакции, не всегда бывают повторные реакции при последующих введениях, например, при введении пенициллина пенициллин-сенсибилизированным пациентам, у которых имелись высыпания после введения пенициллина, часто при его повторном введении сыпи нет. Это может наблюдаться при недостатке индукции уместных кофакторов во время последующего введения контрастного вещества [189].

Pichler et al. недавно генерировали Т-клеточные клоны, реактивные к контрастным веществам из периферической крови пациента с поздней гиперчувствительной реакцией после введения контрастного вещества (персональное заявление Pichler, цит. по Brockow et al. [55]). Анализ перекрестной реактивности показал различные уровни перекрестной реактивности к другим контрастным веществам между клонами [47].

3.17. Активация эозинофилов

Имеется несколько сообщений о продукции интерлейкина-5 Т-клетками, активированными лекарственными препаратами [193, 194, 195, 196]. Этот цитокин является главным фактором роста и дифференциации для эозинофилов [197].

Следовательно, активация Т-клеток, сопровождаемая секрецией интерлейкина-5, может лежать в основе часто наблюдаемой эозинофилии у пациентов с лекарственной аллергией.

Наконец, имеются некоторые данные, что эозинофилия, сочетающаяся с кожной эозинофильной дегрануляцией, может играть активную роль

в развитии некоторых видов кожной сыпи, таких как крапивница и сосудистый отек [198, 199, 200, 201].

Две группы исследователей [176, 177] описали проявления эозинофилии у пациентов без проявлений клинических симптомов после введения ионных контрастных веществ, другие наблюдали эозинофилию в кожных инфильтратах при кожных повреждениях, индуцированных контрастным веществом [132, 133, 147, 163]. Очень заманчиво поэтому утверждать, что активированные эозинофилы могут быть вовлечены в развитие некоторых видов поздней кожной сыпи, индуцированной контрастными веществами [16].

3.18. Активация неспецифичных тучных клеток

Часто утверждается, что аллергоподобные реакции, спровоцированные контрастными веществами, возникают из-за неспецифической активации тучных клеток и базофилов. Это утверждение основано на исследованиях *in vitro*, которые показали, что гистамин выбрасывается из человеческих базофилов в присутствии высоких концентраций рентгеноконтрастных веществ. Результаты *in vivo*, которые свидетельствовали бы о том, что поздняя кожная сыпь на неионные контрастные вещества является следствием прямого выброса гистамина из кожных тучных клеток нет [202].

3.19. Низкий функциональный уровень C1-ингибитора

Предполагается, что некоторые побочные реакции, связанные с контрастными веществами (например, сосудистый отек) могут возникать из-за низкого функционального уровня C1-ингибитора, который еще больше снижается в присутствии контрастного вещества [203]. Однако низкий функциональный уровень C1-ингибитора как фактора риска отсроченных реакций на рентгеноконтрастные вещества, вероятно, может быть исключен, поскольку, как считают, у пациентов с наследственным сосудистым отеком риск развития побочных реакций, связанных с контрастными веществами, не выше чем в среднем в популяции, несмотря на то, что у этих пациентов функциональный уровень C1-ингибитора равен только 10–30% от нормы [204].

3.20. Активация неспецифического комплемента

Часто обсуждается вопрос активации комплемента, вызванной контрастным веществом. При этом якобы происходит выброс анафилатоксинов и последующая дегрануляция тучных клеток и базофилов. Такой механизм рассматривают как один из компонентов патогенеза реакций, вызванных контрастными веществами. Однако никаких данных *in vivo* о значении вовлечения активации комплемента в отсроченные аллергоподобные реакции, индуцированные контрастными веществами, в настоящее время нет [16].

Вышеприведенная гипотеза Christiansen C. et al. [16] о патофизиологических механизмах поздних кожных реакций основана на сообщениях о побочных реакциях, связанных с контрастными веществами, и на предложенном ими механизме Т-клеточных реакций на другие лекарственные средства. Эту гипотезу не следует рассматривать как законченную теорию, для верификации этой гипотезы требуются дальнейшие экспериментальные исследования, направленные на изучение возможного индуцирования контрастными веществами активации Т-клеток [16].

После обширного раздела, посвященного гипотезе о патофизиологических механизмах поздних кожных реакций на контрастные вещества, завершить эту главу следует документом, являющимся нормативным актом для европейских рентгенологов (см. табл. 3.5)

Тучные клетки являются первичной мишенью для контрастного вещества при развитии аллергоподобной реакции [205].

Однако имеется все еще много нерешенных вопросов в отношении гиперчувствительных реакций на контрастные вещества, это – выявление но-

Таблица. 3.5. Руководящие принципы Европейского общества урогенитальной радиологии в случаях поздних побочных реакций на внутрисосудисто введенные йодистые контрастные вещества [127].

определение	Поздняя побочная реакция на внутрисосудисто введенное йодистое контрастное вещество определяется как реакция, которая проявляется в течение 1 часа - 1 недели после введения контрастного вещества
реакции	Разнообразие поздних симптомов (тошнота, рвота, головная боль, скелетно-мышечные боли и лихорадка) описано после введения контрастных веществ, тем не менее многие из них не связаны с введением контрастного вещества. Тип кожных реакций похож на другие лекарственные сыпи, являющиеся истинными поздними побочными реакциями. Они обычно являются умеренными и ограниченными
Факторы риска кожных реакций	Ранее наблюдавшаяся реакция на контрастное вещество. Лечение интерлейкином-2
лечение	Симптоматическое или такое же как при других кожных реакциях, вызванных лекарственными препаратами
профилактика	В целом не рекомендуется пациентам, у которых имелась ранее серьезная поздняя побочная реакция, можно дать перорально стероиды (см. Руководящие принципы по предотвращению генерализованных побочных реакций)
рекомендации	Сказать пациентам, у которых уже имелись реакции на контрастное вещество или пациентам, которых лечат интерлейкином-2, что у них возможно появление поздних кожных реакций и что им следует обратиться к врачу при возникновении проблем

вых факторов риска, определение чувствительности и специфичности, положительного предсказательного результата и отрицательного предсказательного результата кожных тестов в диагностике аллергии на контрастные вещества. Разработка и оценка *in vitro* диагностических тестов, таких как тест с IgE-антителами, специфичными к контрастным веществам, тесты активации базофилов и лимфоцитов и тест трансформации лимфоцитов, исследование патологического механизма немедленных гиперчувствительных не-IgE обусловленных реакций, а также оценка роли премедикации в предотвращении тяжелых реакций [47].

Поздние побочные реакции на контрастные вещества встречаются в 2–5% и в последнее время им уделяется повышенное внимание. В некоторых хорошо документированных исследованиях постулируется механизм гиперчувствительности при их проявлении. Отсроченные реакции на контрастные вещества наиболее вероятно являются иммунными реакциями на контрастные вещества и могут проявляться по-разному. Вовлечение Т-клеток подтверждается положительными кожными тестами, так же как и положительными пролиферативными ответами на контрастные вещества в исследованиях *in vitro* [206].

Ясно, что нужно больше данных из обширных исследований, чтобы подтвердить полезность кожных тестов и других диагностических тестов как инструментов для рутинного использования у пациентов с немедленной или отсроченной гиперчувствительной реакцией на введение контрастного вещества. *В настоящее время такие тесты не могут быть рекомендованы для рутинного клинического использования* [47].

В большинстве случаев наблюдается перекрестная реактивность на другие контрастные вещества. Поскольку у 50% пациентов имеется гиперчувствительность к другим лекарствам, это подтверждает предрасположенность таких пациентов к иммунному ответу на введение контрастного вещества [206].

Литература

1. Vervloet D., Durham S. ABC of allergies. Adverse reactions to drugs // Br. Med. J. 1998. V. 316. P. 1511–1514.
2. Stacul F. Currently available iodinated contrast media. In: Thomsen H.S., Muller R.N., Mattrey R.F. (eds) Trends in contrast media. Springer, New York Berlin Heidelberg. 1999. P. 71–72.
3. Thomsen H.S., Morcos S.K. and Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Management of acute adverse reactions to contrast media // Eur. Radiology. 10.
4. Lasser E.C., Hang J.H., Hamblin A.E., Lyon S.G., Howard M. Activation systems in contrast idiosyncrasy // Invest. Radiol. 1980. V. 15. P. S2–S5.
5. Butrus S.I., Negvesky G.J., Rivera-Velazques P.M., Schwartz L. Serum tryptase: an indicator of anaphylaxis following fluorescein angiography // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1999. V. 237. P. 433–434.
6. Ose K., Doue T., Zen K. et al "Gadolinium" as an Alternative to iodinated Contrast Media for X-Ray Angiography in Patients With Severe Allergy // Circ. J. 2005. V. 69. P. 507–509.

7. Shehadi W.H. Contrast media adverse reactions: Occurrence, recurrence, and distribution patterns // *Radiology*. 1982. V. 143. P. 11–17.
8. Carr D.H., Walker A.C. Contrast media reactions: Experimental evidence against the allergy theory // *Br. J. Radiol.* 1984. V. 57. P. 469–473.
9. Almen T. The etiology of contrast medium reactions // *Invest. Radiol.* 1994. V. 29. Suppl. P. S37–S45.
10. Siegle R.L. Mechanisms of reactions to contrast media. In: Dawson P., Cosgrove D.O., Grainger R.G. (eds) *Textbook of contrast media*. Isis Medical Media, Oxford. 1999. P. 95–98.
11. Laroche D., Aimone-Gastin I., Dubois F. et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material // *Radiology*. 1998. V. 209. P. 183–190.
12. Laroche D., Namour F., Lefrancois C. et al. Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material // *Allergy*. 1999. V. 54. P. 13–16.
13. Morcos S.K., Thomsen H.S. Adverse reactions to iodinated contrast media // *Eur. Radiol.* 2001. V. 11. P. 1267–1275.
14. Lasser E.C. A coherent biochemical basis for increased reactivity to contrast material in allergic patients: A novel concept // *AJR*. 1987. V. 149. P. 1281–1285
15. Lasser E.C. Etiology of anaphylactoid responses: The promise of nonionics // *Invest. Radiol.* 1985. V. 20. P. S79–S82.
16. Christiansen C., Pichler W. J., Skotland T.. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations // *Eur. Radiol.* 2000. V. 10. P. 1965–1975.
17. Siegle R.L., Halvorsen R.A., Dillon J. et al. The use of iohexol in patients with previous reactions to ionic contrast material. A multicenter clinical trial // *Invest. Radiol.* 1991. V. 26.
18. Sidhu P.S., Dawson P. Resuscitation of patients in an imaging department // *Imaging*. 1997. V. 9. P. 23–31.
19. Stacul F., Spinazzi A. Is it possible to choose the safest contrast media through the results of clinical studies? // *Eur. Radiol.* 1997. V. 7. P. 532–533.
20. Yamaguchi K., Takanashi I., Kanauchi T., Hoshi T., Kubota H. A retrospective survey of delayed adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Nippon. Acta. Radiol.* 1992. V. 52. P. 1565–1570.
21. Higashi T.S., Katayama M. The delayed adverse reactions of low osmolar contrast media. *Nippon. Acta. Radiol.* 1990. V. 50. P. 1359–1366.
22. Mikkonen R., Kontkanen T., Kivissari L. Acute and late adverse reactions to low osmolar contrast media. *Acta Radiol.* 1995. V. 36. P. 72–76.
23. Yasuda R., Munechika H. Delayed adverse reactions to nonionic monomeric contrast-enhanced media. *Invest. Radiol.* 1998. V. 33. P. 1–5.
24. Miyamoto Y., Tatei T., Ichijima S., Nakayama M., Oono K., Yamashita M. Delayed eruption caused with non-ionic contrast material injection // *Nippon. Acta Radiol.* 1990. V. 50. P. 259–297.
25. Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media // *Radiology*. 1992. V. 83. P. 737–740.
26. Rydberg J., Charles J., Aspelin P. Frequency of late allergy-like adverse reactions following injection of intra-vascular non-ionic contrast media. A retrospective study comparing a non-ionic monomeric contrast medium with a non-ionic dimeric contrast medium // *Acta Radiol.* 1998. V. 39. P. 219–222.
27. Pedersen S.H., Svaland M.G., Reiss A.L., Andrew E. Late allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media // *Acta Radiol.* 1998. V. 39. P. 344–348.

28. Thomsen H.S., Dorph S. High-osmolar and low-osmolar contrast media. An update on frequency of adverse reactions // *Acad. Radiol.* 1993. V. 34. P. 205–209.
29. McCullough M., Davies P., Richardson R. A large trial of intravenous Conray 325 and Niopam 300 to assess immediate and delayed reactions // *Br. J. Radiol.* 1989. V. 62. P. 260–265.
30. Panto P.N., Davies P. Delayed reactions to urographic contrast media // *Br. J. Radiol.* 1986. V. 59. P. 41–44.
31. Munechika H., Hiramatsu M., Nakamura H. et al. Large-scale study of delayed adverse events to non-ionic contrast medium, iohexol: incidence and risk factors of adverse events following non-interventional radiography // *Eur. Radiol.* 1999. V. 9. Suppl. 1. P. S440.
32. Muth C.P., Henseke G. Iopentol (Imagopaque®) in vascular procedures. A multi-centre monitoring trial assessing adverse events and diagnostic information – results from 3587 patients in Germany // *Eur. Radiol.* 1997. V. 7. Suppl.4. P. S104–S108.
33. Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T. et al. Adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media // *Radiology.* 1990. V. 175. P. 621–628.
34. Matthai W.H. Jr., Kussmaul W.G. III, Krol J. et al. A comparison of low- with high-osmolality contrast agents in cardiac angiography: identification of criteria for selective use // *Circulation.* 1994. V. 89. P. 291–301.
35. Bettmann M.A., Heeren T., Greenfield A., Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents; Results of the SCVIR Contrast Agent Registry // *Radiology.* 1997. V. 203. P. 611–620.
36. Bettmann M.A. Causes of complications of iodinated contrast agents // *Advances in X-ray Contrast.* 1997. V. 4. P. 48–53.
37. Berherich J., Hirsch S.R. Die Roentgenographische Darstellung der Arterien und Venen in Lebenden Menschen // *Klin. Wschr.* 1923. S. 2226–2228.
38. Saito M., Kamihawa K., Yennigizawa H. Blood vessel visualization (arteriography, venography, angiography) in vivo // *Am. J. Surg.* 1930. V. 10. P. 225–240.
39. Prange T., Gaudey F., Ohanessian J. et al. Angiography contrast agents interact with serine proteinases. The molecular structure of the model system elastase/iohexol // *FEBS Lett.* 1995. V.357. P. 247–250.
40. Prange T., Neumann A., Corot C., Meyer D. Study of the complex between the contrast agent iobitridol (Xenetix®) and elastase (PPE): a model for hydro-phobic site protection in drug-protein interactions // *Pharm. Res.* 1997. V. 14. P. 1713–1717.
41. Lang J., Lasser E.C. Inhibition of adenosine triphos-phatase and carbonic anhydrase by contrast media. *Invest // Radiol.* 1975. V. 10. P. 314–316.
42. Sovak M., Ranganathan R., Lang J.H., Lasser E.C. Concepts in design of improved intravascular contrast agents // *Ann. Radiol.* 1978. V. 21. P. 283–289.
43. Bonnemain B., Meyer D., Schaffer M., Dugast-Zrihen M. New iodinated low-osmolality contrast media. A revised concept of hydrophilicity // *Invest. Radiol.* 1990. V. 25. Suppl. P. S104-S106.
44. Sovak M. From iodide to iotrolan: history and argument // *Eur. Radiol.* 1995. V. 5. Suppl. 2. P. S3–S7.
45. Bohm I., Speck U., Schild H. A possible role for cysteinyl-leukotrienes in non-ionic contrast media induced adverse reactions // *Eur. J. Radiol.* 2005. V. 55. P. 431–436.
46. Canter L.M. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media // *Allergy Asthma Proc.* 2005. V. 26. P. 199–203.

47. Brockow K. Contrast media hypersensitivity – scope of the problem // *Toxicology*. 2005. V. 209. P. 189–192.
48. Almen T., Boijesen E., Lindell S.E. Metrizamide in angiography. I. Femoral angiography // *Acta Radiol. Diagn.* 1977. V. 18. P. 33–38.
49. Bourin M., Jolliet P., Ballereau F. An overview of the clinical pharmacokinetics of X-ray contrast media // *Clin. Pharmacokinet.* 1997. V. 32. P. 180–193.
50. Katayama H., Kozuka T., Ebata K. Assessment of the side-effects of iomeprol // *Eur. J. Radiol.* 1994. V. 18. Suppl. P. S115–S119.
51. Rosati G., Davies A., Spinazzi A. Predictable and unpredictable adverse reactions to iomeprol and iopromide // *Contrast Media Research Naantali*. 1995. Finland V. 17. P. 14.
52. Floriani I., Ciceri M., Torri V., Tinazzi A., Jahn H., Noseda A. Clinical profile of ioversol – a metaanalysis of 57 randomized double-blind clinical-trials // *Invest. Radiol.* 1996. V. 31. P. 479–491.
53. Wolf G.L., Arenson R.L., Cross A.P. A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: Comparison of adverse effects // *AJR*. 1989. V. 152. P. 939–944.
54. Palmer F.J. The RACR survey of intravenous contrast media reactions final report // *Australas. Radiol.* 1988. V. 32. P. 426–428.
55. Brockow K., Christiansen C., Kanny G. et al. ENDA*, the EAACI Interest group on Drug Hypersensitivity Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media // *Allergy*. 2005. V. 60. P. 150–158.
56. Caro J.J., Trindade E., McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: A meta-analysis // *AJR*. 1991. V. 156. P. 825–832.
57. Foord K.D., Kaye B., Howard J., Cumberland D.C. Comparison of the side-effects of low-osmolar contrast media in intravenous urography // *Clin. Radiol.* 1985. V. 36. P. 379–380.
58. Loughran C.F. Clinical intravenous urography: Comparative trial of ioxaglate and iopamidol // *Radiology*. 1986. V. 161. P. 455–458.
59. Valls C., Andra E., Sánchez A., Moreno V. Selective use of low-osmolality contrast media in computed tomography // *Eur. Radiol.* 2001.
60. Levin D.C., Gardiner G.A., Karasick S. et al. Cost containment in the use of low-osmolar contrast agents: effect of guidelines, monitoring and feedback mechanisms // *Radiology*. 1993. V. 189. P. 753–757.
61. Del Favero C., Rossini G., Martegani A. A comparison of iopamidol and ioxaglate in CT enhancement // *Eur. Radiol.* 1993. V. 3. P. 77–82.
62. Brismar J., Jacobsson B.F., Jorulf H. Miscellaneous adverse effects of low- versus high-osmolality contrast media: a study revised // *Radiology*. 1991. V. 179. P. 19–23.
63. Silverman P.M. Universal versus selective use of low-osmolality contrast media in the 1990s: a radiologist's perspective // *Radiology*. 1997. V. 203. P. 311–312.
64. Thomsen H.S., Bush W.H. Jr. Adverse effects of contrast media. Incidence, prevention and management // *Drug Safety*. 1998. V. 19. P. 313–324.
65. Hopper K.D., Lambe H., Matthews Y.L. Current usage of nonionic contrast // *Urol. Radiol.* 1992. V. 14. P. 218–220.
66. Cohan R.H., Ellis J.H. Iodinated contrast material in urology. Choice of Agent and Management of Complications // *Urologic Clinics of North America*. 1997. V. 24. P. 1–27.
67. Manual on Iodinated Contrast Material. Reston, VA, American College of Radiology, 1991.
68. Kinnison M.L., Powe M.R., Steinberg E.P. Results of radiologic controlled trials of low vs high osmolality contrast media // *Radiology*. 1989. V. 170. P. 381–386.

69. Schwab S.J., Hlatky M.A., Pieper K.S. et al: Contrast nephropathy: A randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent // *N. Engl. J. Med.* 1989. V. 320. P.149–153.
70. Lantin E.M., Freeman N.J., Schoenfeld A.H. et al: Radiocontrast-associated renal dysfunction: A comparison of lower osmolality and conventional high-osmolality contrast media // *AJR.* 1991. V. 157. P. 59–65.
71. Moore R.D., Steinberg E.P., Powe N.R. et al: Nephrotoxicity of high-osmolality contrast media: randomized clinical trial // *Radiology.* 1992. V. 170. P. 381–386.
72. Cohan R.H., Ellis J.H., Dunnick N.R. Use of low-osmolar agents and premedication to reduce the frequency of adverse reactions to radiographic contrast media: A survey of the Society of Uroradiology // *Radiology.* 1995. V. 194. P. 357–364.
73. Debatin J.B., Cohan R.H., Leder R.A. et al: Selective use of low-osmolar contrast media // *Invest. Radiol.* 1991. V. 26. P. 17–21.
74. Hopper K.D., Matthews Y.L. Patient choice and nonionic contrast media // *Invest. Radiol.* 1993. V. 28. P. 303–307.
75. Skehan S.J., Rasmussen F., Gibney R.G. et al. A comparison of non-ionic dimer, iodixanol with a non-ionic monomer, iohexol in low dose intravenous urography // *Br. J. Radiol.* 1998. V. 71. P. 910–917.
76. Schmiedel E. Evaluation of the adverse effects of iomeprol // *Eur. J. Radiol.* 1994. V. 18. P. S104–S108.
77. Grynne B.H., Nossen J.O., Bolstad B., Borch K.W. Main results of the first comparative clinical studies on Visipaque. An overview of 18 clinical studies // *Acta Radiol.* 1995. V. 339. Suppl. P. 265–270.
78. Thorstensen O., Albrechtsson U., Calissendorff B. et al. Iodixanol in femoral angiography. A randomized double-blind, Phase III, parallel study with iodixanol 270mg/ml and iohexol 300 mg/ml // *Acta Radiol.* 1994. V. 35. P. 629–631.
79. Justesen P., Downes M., Grynne B.H. et al. Injection associated pain in femoral angiography; A European multicentre study comparing safety, tolerability and efficacy of iodixanol 270 mg/ml and iopromide 300 mg/ml // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1997. V. 20. P. 251–256.
80. Anderssen P.E., Bolstad B., Berg K.J. et al. Iodixanol and ioxaglate in cardioangiography: A double-blind randomized phase III study // *Clin. Radiol.* 1993. V. 48. P. 268–272.
81. Tveit K., Bolz K.D., Bolstad B. et al. Iodixanol in cardioangiography. A double-blind parallel comparison between iodixanol 320 and ioxaglate 320 mg/ml // *Acta Radiol.* 1994. V. 35. P. 614–618.
82. Niendorf H.P. Isovist-280: clinical data and delayed allergy-like reactions // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6 (Insert to issue 5: Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media). P. 4–8.
83. Sutton A.G.C., Finn P., Grech E.D. et al. Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320 and iodixanol 320 in cardiac catheterization // *Am. Heart J.* 2001. V. 141. P. 677–683.
84. Fransson S.O., Slenporl G., Andersson M. Immediate and late adverse reactions in coronary angiography. A comparison between iodixanol and ioxaglate // *Acta Radiol.* 1996. V. 37. P. 218–222.
85. Kuokkanen K. Drug eruptions. A series of 464 cases in the Department of Dermatology, University of Turku, Finland, during 1966–1970 // *Acta Allergol.* 1972. V. 27. P. 407–438.
86. Swanbeck G., Dahlberg E. Cutaneous drug reactions. An attempt to quantitative estimation // *Arch. Dermatol. Res.* 1992. V. 284. P. 215–218.

87. Hunziker T., Kiinzi U.P., Brandschweig S. et al. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey // *Allergy*. 1997. V. 52. P. 388–393.
88. Bigby M., Jick S., Tick H., Arndt K. Drug induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15 438 consecutive inpatients, 1975 to 1982 // *J. Am. Med. Assoc.* 1986. V. 256. P. 3358–3363.
89. Hosoya T., Yamaguchi K., Akutzu T. et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors // *Radiol. Med.* 2000. V. 18. P. 39–45.
90. Niendorf H.P. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media. Problem statement exemplified with iotrolan (Isovisl) 280 // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. Suppl. 3. P. 8–10.
91. Stacul F. Current iodinated contrast media // *Eur. Radiol.* 2001. V. 11. P. 690–697.
92. Clauss W., Harz C. Comments on F.Stacul: Current iodinated contrast media // *Eur. Radiol.* 2001.
93. Fischbach R., Landwehr P., Lackner K. et al. Iodixanol vs iopamidol in intravenous DSA of the abdominal aorta and lower extremity arteries: a comparative phase-III trial // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. 9–13.
94. Pohly J.P. Onset of late adverse drug reactions to dimeric non-ionic contrast media: iotrolan, iodixanol // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 1998. V. 7. P. 18–22.
95. Results of a postmarketing surveillance study comparing iodixanol with monomeric contrast media. Letter from Nycomed Amersham GmbH to the German investigators.
96. Stacul F. Reply to W.Clauss and C.Harz: Current iodinated contrast media // *Eur. Radiol.* 2001.
97. Munechika H., Hiramatsu Y., Kudo S. et al. A prospective survey of delayed adverse reactions to iohexol in urography and computed tomography // *Eur. Radiol.* 2003. V. 13. P. 185–194.
98. Grainger R.G. Intravascular contrast media. In Grainger R.G., Allison D. (eds) *Grainger & Allison's diagnostic radiology: a textbook of medical imaging*. Churchill Livingstone, New York. 1997. P. 40–41.
99. Morcos S.K. Review article: Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding // *Br. J. Radiol.* 2005. V. 78. P. 686–693.
100. Baxter A.B., Lazarus S.C., Brasch R.C. In vitro histamine release induced by magnetic resonance imaging and iodinated contrast media // *Invest. Radiol.* 1993. V. 28. P. 308–312.
101. Genovese A., Stellato C., Patella V. et al. Contrast media are incomplete secretagogues acting on human basophils and mast cells isolated from heart and lung, but not skin tissue // *Int. J. Clin. Lab. Res.* 1996. V. 26. P. 192–198.
102. Peachell P.T., Morcos S.K. Effect of radiographic contrast media on histamine release from human mast cells and basophils // *Br. J. Radiol.* 1998. V. 71. P. 24–30.
103. Stellato C., de Crescenzo G., Patella V. et al. Human basophil/mast cell releasability. XI. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996. V. 97. P. 838–850.
104. Ennis M. Histamine release from human pulmonary mast cells // *Agents Actions*. 1982. V. 12. P. 60–63.
105. Salem D.N., Konstam M.A., Isner J.M., Bonin J.D. Comparison of the electrocardiographic and hemodynamic responses to ionic and nonionic radiocontrast media during left ventriculography: a randomized double-blind study // *Am. Heart. J.* 1986. V. 111. P. 533–536.
106. Ennis M., Lorenz W., Nehring E., Schneider C. In vitro and in vivo studies of radiographic contrast media-induced histamine release in pigs // *Agents Actions*. 1991. V. 33. P. 26–29.

107. Rodriguez R.M., Gueant J.L., Gastin I.A. et al. Comparison of effects of ioxaglate versus iomeprol on histamine and tryptase release in patients with ischemic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2001. V. 88. P. 185–188.
108. Laroche D., Aimone-Gastin I., Dubois F. et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material // *Radiology.* 1998. V. 209. P. 35–36.
109. Saito M., Itoh Y., Yano T. et al. Roles of intracellular Ca²⁺ and cyclic AMP in mast cell histamine release induced by radiographic contrast media // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2003. V. 367. P. 364–371.
110. Laroche D. Immediate reactions to contrast media: mediator release and value of diagnostic testing // *Toxicology.* 2005. V. 209. P. 193–194.
111. Duff Hogan A., Schwartz, L. Markers of Mast Cell Degranulation // *Methods* 1997. V. 13. P. 43–52.
112. Mita H., Tadokoro K., Akiyama, K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium // *Allergy.* 1998. V. 53. P. 1133–1140.
113. Brockow K., Vieluf D., Puschel K., Grosch J., Ring J. Increased postmortem serum mast cell tryptase in a fatal anaphylactoid reaction to nonionic radiocontrast medium // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. V. 104. P. 237–238.
114. Dewachter P., Mouton-Faivre C., Felden F. Allergy and contrast media // *Allergy.* 2001. V. 56. P. 250–251.
115. Laroche D., Vergnaud M.C., Lefrancois C., Hue S., Bricard H. Anaphylactoid reactions to iodinated contrast media // *Acad. Radiol.* 2002. V. 9. Suppl. 2. P. S431–S432.
116. Brown V., Brandner B., Brook J., Adiseshiah M. Cardiac arrest after administration of Omnipaque radiocontrast medium during endoluminal repair of abdominal aortic aneurysm // *Br. J. Anaesth.* 2002. V. 88. P. 133–135.
117. Schwartz L.B., Metcalfe D.D., Miller J.S., Earl H., Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis // *N. Engl. J. Med.* 1987. V. 316. P. 1622–1626.
118. Castells M.C., Irani A.M., Schwartz L.B. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase // *J. Immunol.* 1987. V. 138. P. 2184–2189.
119. Xia H.Z., Kepley C.L., Sakai K., Chelliah J., Irani A.-M.A., Schwartz L.B. Quantitation of tryptase, chymase, FcεRIα, and FcεRIγ mRNAs in human mast cells and basophils by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction // *J. Immunol.* 1995. V. 154. P. 5472–548.
120. Schwartz L.B., Yunginger J.W., Miller J.S., Bokhari R., Dull D. The time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis // *J. Clin. Invest.* 1989. V. 83. P. 1551–1555.
121. Thomsen H.S., Morcos S.K. Radiographic contrast media // *B.J.U. Int.* 2000. V. 86. Suppl. 1. P. 1–10.
122. Ueda S., Mori H., Matsumoto S. et al. True delayed adverse reactions to non-ionic contrast media: Does it really exist? // *Eur. Radiol.* 2001. V. 11. Suppl. 1. P. 377.
123. Cochran S.T., Cugley A.L., Kiourmehr F. Delayed reactions in patients receiving non-ionic contrast media // *Adv. X-ray Contrast.* 1993. V. 1. P. 61–62.
124. Bartolucci F., Cekarini M., Gabrielli G. et al. Reazioni tardive a un mezzo di contrasto radiologico (iopamidolo) // *Radiol. Med.* 2000. V. 100. P. 273–278.
125. Hiigashi T.S., Katayama M. The delayed adverse reactions of low osmolar contrast media // *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1990. V. 50. P. 1359–1366.
126. Choyke P.L., Miller D.L., Lotze M.T. et al. Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy // *Radiology.* 1992. V. 183. P. 111–114.

127. Webb J.A.W., Stacul F., Thomsen H.S. et al. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media // *Eur. Radiol.* 2002.
128. Beyer-Enke S.A., Zeitler E. Late adverse reactions to non-ionic contrast media: a cohort analytic study // *Eur. Radiol.* 1993. V. 3. P. 237–241.
129. Bertrand P., Delhommais A., Alison D., Rouleau P. Immediate and delayed tolerance of iohexol and ioxaglate in lower limb phlebography: a double-blind comparative study in humans // *Acad. Radiol.* 1995. V. 2. P. 683–686.
130. Oi H., Yamazaki H., Matsushita M. Delayed vs immediate adverse reactions to ionic and non-ionic low-osmolality contrast media // *Radiol. Med.* 1997. V. 15. P. 23–27.
131. Borofsky H.B., Barnard C.M., Lang E.V. Fixed bullous drug eruption due to iohexol // *Adv. X-Ray Contrast.* 1993. V. 1. P. 58–60.
132. Yamauchi R., Morita A., Tsuji T. Fixed drug eruption caused by iopamidol, a contrast medium // *J. Dermatol.* 1997. V. 24. P. 243–245.
133. Watanabe H., Sueki H., Nakada T. et al. Multiple fixed drug eruption caused by iomeprol (Iomeron), a nonionic contrast medium // *Dermatology.* 1999. V. 198. P. 291–294.
134. Savader S.J., Brodtkin J., Osterman F.A. Delayed life-threatening reaction to non-ionic contrast media // *J. Intervent. Radiol.* 1995. V. 10. P. 115–116.
135. Schild H. Delayed allergy-like reactions in patients: monomeric and dimeric contrast media compared with plain CT // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6 (insert to issue 5: Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media). P. 9–10.
136. Jinzaki M., Hiramatsu K. Problems in surveying the incidence of delayed adverse reactions to contrast media. Delayed symptoms due to factors other than contrast media // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. S12–S13.
137. Saxon A., Beall G.N., Rohr A.S., Adelman D.C. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics // *Ann. Intern. Med.* 1987. V. 107. P. 204–215.
138. Weiss M.E., Adkinson N.F. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics // *Clin. Allergy.* 1988. V. 18. P. 515–540.
139. Conroy R.M., Bjartveit K., Sheppick A. et al. Iodixanol in intravenous urography: a comparison of iodixanol 270 mg I/ml, iodixanol 320 mg I/ml and iopamidol 300 mg I/ml (NIOPAM) // *Clin. Radiol.* 1994. V. 49. P. 337–340.
140. Goodfellow T., Holdstock G.E., Brunton F.J., Bamforth J. Fatal acute vasculitis after high-dose urography with iohexol // *Br. J. Radiol.* 1986. V. 59. P. 620–621.
141. Reynolds N.J., Wallington T.B., Burton J.L. Hydralazine predisposes to acute cutaneous vasculitis following urography with iopamidol // *Br. J. Dermatol.* 1993. V. 129. P. 82–85.
142. Savill J.S., Barrie R., Ghosh S. et al. Fatal Stevens-Johnson syndrome following urography with iopamidol in systemic lupus erythematosus // *Postgrad. Med. J.* 1988. V. 64. P. 392–394.
143. Sadi A.M., Toda T., Kiyuna M. et al. An autopsy case of malignant lymphoma with Lyell's syndrome // *J. Dermatol.* 1995. V. 22. P. 594–599.
144. Rosado A., Canto G., Veleiro B., Rodriguez J. Toxic epidermal necrolysis after repeated injections of iohexol // *Am. J. Roentgenol.* 2001. V. 176. P. 262–263.
145. Kerdel F.A., Fraher D.L., Haynes H.A. Necrotizing vasculitis from radiographic contrast media // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984. V. 10. P. 25–29.
146. Mikkonen R., Vehmas T., Granlund H., Kivisaari L. Seasonal variation in the occurrence of late adverse skin reactions to iodine-based contrast media // *Acta Radiol.* 2000. V. 41. P. 390–393.
147. Schick E., Weber L., Gall H. Delayed hyper-sensitivity reaction to the non-ionic contrast medium iopromid // *Contact. Dermatit.* 1996. V. 35. P. 312.

148. Courvoisier S., Bircher A.J. Delayed-type hypersensitivity to a nonionic, radiopaque contrast medium // *Allergy*. 1998. V. 53. P. 1221–1224.
149. Gall H., Pillekamp H., Peter R.U. Late-type allergy to the X-ray contrast medium So-lustrast (iopamidol) // *Contact. Dermatitis*. 1999. V. 40. P. 248–250.
150. Brockow K., Kiehn M., Kleinheinz A., Vieluf D., Ring J. Positive skin tests in late reactions to radiographic contrast media // *Allerg. Immunol. (Paris)*. 1999. V. 31. P. 49–51.
151. Brockow K., Becker E.W., Worret W.I., Ring J. Late skin test reactions to radiocontrast medium // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. V. 104. P. 1107–1108.
152. Kanny G., Lasri S., Trechot P., Duprez A., Hoen B., Moneret-Vautrin D.A. Toxidermie febrile avec atteinte hépatique, musculaire et éosinophilie à l'ioxoglate de sodium et de meglumine // *Ann. Med. Nancy Est*. 1996. V. 35. P. 197–199.
153. Brasch R.C. Allergic reactions to contrast media: accumulated evidence // *AJR*. 1980. V. 134. P. 797–801.
154. Yamanouchi H. A case of erythroderma due to non-ionic contrast media, iopamidol with reactivation of cytomegalovirus // *Allergologie*. 2004. V. 27. P. 164. Abstr. 52.
155. Christiansen C., Dreborg S., Pichler W.J., Ekeli H. Macular exantema appearing 5 days after X-ray contrast medium administration // *Eur. Radiol.* 2002.
156. Schnyder B., Mauri-Hellweg D., Zanni M. et al. Direct MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human β - ν -T cell clones // *J. Clin. Invest.* 1997. V. 100. P. 136–141.
157. Zanni M.P., Greyerz S., Schnyder B. et al. HLA-restricted, processing and metabolism-independent pathway of drug recognition by human β - ν -T lymphocytes // *J. Clin. Invest.* 1998. V. 102. P. 1591–1598.
158. Zanni M.P., Greyerz S., Schnyder B. et al. HLA-unrestricted presentation of lidocaine by HLA-DR molecules to specific β - ν -T cell clones // *Immunol. Int.* 1998. V. 10. P. 507–515.
159. Akiyama M., Nakada T., Sueki H. et al. Drug eruption caused by nonionic iodinated X-ray contrast media // *Acad. Radiol.* 1998. V. 5. Suppl. 1. P. S159–S161.
160. Sedano E., Vega J.M., Rebollo S. et al. Delayed exanthema to nonionic contrast medium // *Allergy*. 2001. V. 56. P. 1015–1016.
161. Kanny G., Marie B., Hoen B. et al. Delayed adverse reaction to sodium ioxaglic acid-meglumine // *Eur. J. Dermatol.* 2001. V. 11. P. 134–137.
162. Torinuki W., Maehara I. Drug eruption due to nonionic X-ray contrast medium, iotrolan. Cases with immediate or delayed onset of skin rash // *Tohoku J. Exp. Med.* 1996. V. 179. P. 61–63.
163. Kanzaki T., Sakagami H. Late phase allergic reaction to a CT contrast medium (iotrolan) // *J. Dermatol.* 1991. V. 18. P. 528–531.
164. Asano S., Ikeda M., Ichikawa E. et al. Drug eruption due to iohexol (Article in Japanese) // *Rinsho. Hoshasen*. 1990. V. 35. P. 533–536.
165. Girard J.P., Gamba L. Radiologic contrast media // *Handbook Exp. Pharmacol.* 1983. V. 63. P. 717–725.
166. Stejskal V., Nilsson R., Grepe A. Immunologic basis for adverse reactions to radiographic contrast media // *Acta Radiol.* 1990. V. 31. P. 605–612.
167. Kleinknecht D., Deloux J., Homberg J.C. Acute renal failure after intravenous urography: detection of antibodies against contrast media // *Clin. Nephrol.* 1974. V. 2. P. 116–119.
168. Harboe M., Folling I., Haugen O.A., Bauer K. Sudden death caused by interaction between a macroglobulin and a divalent drug // *Lancet*. 1976. v. 2. P. 285–289.
169. Nordhagen R., Vik H., Wolthuis K. et al. Immune-mediated hemolysis associated with the administration of a radiographic contrast medium // *Transfusion*. 1991. V. 31. P. 843–846.

170. Wakkers-Garritsen B.G., Houwerziji J., Nater J.P., Wakkers P.J.W. IgE-mediated adverse reactivity to a radiographic contrast medium // *Ann. Allergy*. 1976. V. 36. P. 122–126.
171. Kanny G., Maria Y., Mentre B., Moneret-Vautrin D.A. Case report: recurrent anaphylactic shock to radiographic contrast media. Evidence supporting an exceptional IgE-mediated reaction // *Allerg. Immunol.* 1993. V. 25. P. 425–430.
172. Mita H., Tadokoro K., Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium // *Allergy*. 1998. V. 53. P. 1133–1140.
173. Brasch R.C., Caldwell J.L., Fudenberg H.H. Antibodies to radiographic contrast agents. Induction and characterization of rabbit antibody // *Invest. Radiol.* 1976. V. 11. P. 1–9.
174. Dunn C.R., Lasser E.G., Sell S., Lang J. Failure to induce hypersensitivity reactions to opaque contrast media analogs in guinea pigs // *Invest. Radiol.* V.10. P. 317–322.
175. Krause W., Bunte T., Schubert R., Blaszkiewicz P. The lack of immunogenicity of iotrolan // *Invest. Radiol.* 1995. V. 30. P. 548–551.
176. Vincent M.E., Gerzof S.G., Robbins A.H. Benign transient eosinophilia following intravenous urography // *J. Am. Med. Assoc.* 1977. V. 273. P. 2629.
177. Plavsic B., Kuzmanic D., Rotkvic I. Eosinophilia caused by iodinated radiographic contrast media // *Clin. Radiol.* 1983. V. 34. P. 639–642.
178. Speck U., Bohle F., Krause W. et al. Delayed hypersensitivity to X-ray CM: possible mechanisms and models // *Acad. Radiol.* 1998. V. 5. Suppl. 1. P. S162–S165.
179. Schneider P. Physico-chemical characteristics of Isovist-280 and its immunogenic potential // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. (Insert to issue 5: Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media). P. 15–16.
180. Lasser E.C., Lamkin G.E. Can contrast media act as «pseudoantigens»? // *Acad. Radiol.* 1998. V. 5. Suppl. 1. P. S95–S98.
181. Sontum P.C., Christiansen C., Kasparkova V., Skotland T. Evidence against molecular aggregates in concentrated solutions of X-ray contrast media // *Int. J. Pharmaceut.* 1998. V. 169. P. 203–212.
182. Valfrey J., Newinger G., Arbogast R., Pauli G. Choc a 1^o ioxaglate (Hexabrix 320[®]) lors de coronarographies. A propos de deux cas: Anaphylactic shock with ioxaglate during coronary angiography: two cases // *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* 2002. V. 42. P. 157–162.
183. Toledo G. J., Bayardo G. R. Anamnesis and skin test to prevent fatal reactions to iodinated contrast media // *Rev. Alerg. Mex.* 2000. V. 47. P. 22–25.
184. Hamilton R.G., Adkinson N.F. Serological methods in the diagnosis and management of human allergic disease // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1984. V. 21. P. 1–18.
185. Lasser E.C. Facts about acetaldehyde and bisdiazotized benzidine: literature overview // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. 12–13.
186. Barbaud A., Bone M.C., Faure G. Immunological physio-pathology of cutaneous adverse drug reactions // *Eur. J. Dermatol.* 1997. V. 7. P. 319–323.
187. Pichler W.J., Schnyder B., Zanni M.P. et al. Role of T cells in drug allergies // *Allergy*. 1998. V. 53. P. 225–232.
188. Orasch C.E., Helbling A., Zanni M.P. et al. T-cell reaction to local anaesthetics: relationship to angioedema and urticaria after subcutaneous application: patch testing and LTT in patients with adverse reaction to local anaesthetics // *Clin. Exp. Allergy*. 1999. V. 29. P. 1549–1554.
189. Schnyder B., Frutig K., Mauri-Hellweg D. et al. T-cell mediated cytotoxicity against keratinocytes in sulfamethoxazol-induced skin reaction // *Clin. Exp. Allergy*. 1998. V. 28. P. 1412–1417.

190. Park B.K., Pirmohamed M., Kitteringham N.R. Role of drug disposition in drug hypersensitivity: a chemical, molecular, and clinical perspective // *Chem. Res. Toxicol.* 1998. V. 11. P. 969–988.
191. Greyerz S., Zanni M.P., Frutig K. et al. Interaction of sulfonamide derivatives with the TCR of sulfamethoxazole-specific human ap⁺ T cell clones // *J. Immunol.* 1999. V. 162. P. 595–602.
192. Zanni M.P., Greyerz S., Hari Y. et al. Recognition of local anesthetics by ap⁺ T cells // *J. Invest. Dermatol.* 1999. V. 112. P. 197–204.
193. Mikami C., Ochiai K., Kagami M. et al. In vitro interleukin-5 (IL-5) production by peripheral blood mononuclear cells from patients with drug hypersensitivity // *J. Dermatol.* 1996. V. 23. P. 379–381.
194. Mauri-Hellweg D., Bettens F., Mauri D. et al. Activation of drug-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells in individuals allergic to sulfamethoxazole, phenytoin and carbamazepine // *J. Immunol.* 1995. V. 155. P. 462–472.
195. Zanni M.P., Mauri-Hellweg D., Brander C. et al. Characterization of lidocaine specific T-cells // *J. Immunol.* 1997. V. 158. P. 1139–1148.
196. Pichler W.J., Zanni M.P., Greyerz S. et al. High IL-5 production by drug specific T-cell clones // *Int. Arch. Appl. Allergy Immunol.* 1997. V. 113. P. 177–180.
197. Dent L.A., Strath M., Mellor A., Anderson C.J. Eosinophilia in transgenic mice expressing interleukin 5 // *J. Exp. Med.* 1990. V. 172. P. 1425–1431.
198. Peters M.S. The eosinophil // *Adv. Dermatol.* 1987. V. 2. P. 129–152.
199. Butterfield J.H., Leiferman K.M., Abrams J. et al. Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia // *Blood.* 1992. V. 79. P. 688–692.
200. Songsiridej V., Peters M.S., Dor P.J. et al. Facial edema and eosinophilia. Evidence for eosinophil degranulation // *Ann. Intern. Med.* 1985. V. 103. P. 503–506.
201. Leiferman K.M. A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991. V. 24. P. 1101–1112.
202. Genovese A., Stellato C., Marsella C.V. et al. Role of mast cells, basophils and their mediators in adverse reactions to general anesthetics and radiocontrast media // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996. V. 110. P. 13–22.
203. Lasser E.C., Lang J.H., Lyon S.G., Hamblin A.E. Complement and contrast material reactors // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979. V. 64. P. 105–112.
204. Gardinali M., Cicardi M., Frangi D. et al. In vivo study of the complement system during infusion of radiographic contrast media // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986. V. 77. P. 690–692.
205. Galli S.J., Gordon J.R., Wershil B.K. Mast cell cytokines in allergy and inflammation // *Agents. Actions.* 1993. V. 43. Suppl. P. 209–220.
206. Kanny G., Pichler W., Morisset M. et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation tests // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. V. 115. P. 179–185.
207. Romano A., Artesani M.K., Andriolo M. et al. Effective prophylactic protocol in delayed hypersensitivity to contrast media: report of a case involving lymphocyte transformation studies with different compounds // *Radiology.* 2002. V. 225. P. 466–470.
208. Vernassiere C., Trechot P., Schmutz J.L., Barbaud A. Results and negative value of skin tests in investigating delayed reactions to radiocontrast media // *Allergologie.* 2004. V. 27. P. 164. Abstr. 51.

Глава 4. Нефропатия, вызываемая рентгеноконтрастными веществами

В 1980-х годах нефротоксичность контрастных веществ была одной из основных причин острой почечной недостаточности, обусловленной приемом лекарственных веществ. За последнее десятилетие детальное изучение и понимание проблемы уменьшило число подобных случаев. С другой стороны, все больше пациентов подвергается исследованиям, при которых используются рентгеноконтрастные вещества (например, кардиоангиографические исследования, чрескожная коронарная ангиопластика, КТА, КТ с болюсным контрастным усилением), что привело к росту числа пациентов хирургического профиля, которых ранее нельзя было лечить традиционными хирургическими способами. В свою очередь, это способствует росту числа пациентов, у которых рентгеноконтрастные вещества следует применять с особой осторожностью и осознанием факта возможного проявления их побочного действия на структуру и функцию почек, которое, к счастью, в большинстве случаев является кратковременным и безопасным для больного.

Исследование Katayama et al. [1] было первой большой работой, посвященной изучению неионных контрастных веществ. Однако в ней были рассмотрены только идиосинкразические реакции, нефротоксичность ионных и неионных контрастных веществ оценена не была [2].

Соответственно фармакокинетическим свойствам контрастных веществ и большим дозам их клинического использования, сотни граммов контрастного вещества могут пройти через почки в течение нескольких часов [3]. Естественно, что взаимодействие контрастного вещества с почечными структурами при его прохождении через орган всегда было объектом повышенного внимания, а свойство контрастного вещества минимально воздействовать на структуру и функцию почек причислялось к его достоинствам в конкурентной борьбе контрастных веществ разных и даже одного класса.

4.1. Влияние рентгеноконтрастных веществ на структуру и функцию почек

Все современные рентгеноконтрастные вещества, используемые для ангиографических и компьютерно-томографических исследований, являются уротропными, так как их выведение из организма фактически осуще-

ствляется только почками (менее 1% введенного йодистого контрастного вещества выделяется внепочечно) [4]. В течение двух–пяти минут после внутрисосудистой инъекции 70% введенной дозы контрастного вещества диффундирует из плазмы во внеклеточное пространство. В это же время происходит обратная диффузия из внеклеточного пространства в плазму. Полное равновесие между концентрацией контрастного вещества в плазме и интерстициальном пространстве наступает примерно через два часа после инъекции. Благодаря своим фармакокинетическим свойствам водорастворимые йодистые контрастные вещества минимально связываются с белками плазмы крови [5].

Непрерывное выведение контрастного вещества из плазмы в мочу начинается сразу после его внутрисосудистого введения. *Молекулы йодистого контрастного вещества фильтруются клубочками почек, без канальцевой реабсорбции.* Период полувыведения контрастного вещества после его внутрисосудистой инъекции у пациентов с нормальной почечной функцией равен 121,2 минуты и не зависит от дозы контрастного вещества [4, 5]. В течение четырех часов в мочу поступает 75% введенной дозы [4, 5], а в течение первых 24 часов после инъекции из организма выделяется 99% введенного контрастного вещества, при этом метаболизма контрастных веществ не выявлено [4].

В литературе имеются данные по анализу процесса разложения контрастных веществ (диатризоат и иопромид) в природе. Были проведены лабораторные исследования речного ила и воды. Наиболее короткий период полураспада был у иопромида – 3,1 дня, в концентрации 16 ммоль/л. Метаболиты иопромида идентифицированы не были, но частичная дейодизация установлена. Минерализации этих двух контрастных веществ или их метаболитов до двуокиси углерода не отмечено [6].

Воздействие контрастных веществ на почечную гемодинамику

Системные медиаторы, клетки красной крови и вазоактивные субстанции, синтезирующиеся и высвобождающиеся внутри почек, влияют при воздействии контрастного вещества на почечную гемодинамику [7].

Системные медиаторы

Контрастные вещества вызывают кратковременную вазодилатацию, которая наступает после временной вазоконстрикции [8]. Действие контрастного вещества на почечную гемодинамику находится под влиянием системных медиаторов, таких как артериальный натрийуретический пептид и антидиуретический гормон [9, 10]. Эти активные субстанции могут высвобождаться в ответ на расширение объема и осмотическую нагрузку, связанную с внутрисосудистым введением контрастного вещества [10]. Хотя вазоконстрикторный антидиуретический гормон может ускорять ишемический инсульт почки после введения контрастного вещества, вазодилата-

торный натрийуретический пептид оказывает некоторое защитное действие [9, 10]. Однако вряд ли эти системные медиаторы играют важную роль в патогенезе нефротоксического воздействия контрастного вещества, поскольку изменение их уровня в плазме крови после внутрисосудистого введения контрастного вещества очень незначительное и кратковременное [9, 10].

Клетки красной крови

Замедление кровотока в капиллярах почечных сосочков, которое происходит вследствие агрегации клеток красной крови, наблюдалось при исследованиях на животных и было предложено как важный фактор в патофизиологии нефротоксического действия контрастного вещества [11, 12]. Однако снижения почечной функции в связи с наблюдаемым замедлением кровотока в капиллярах мозгового слоя почки после введения контрастного вещества в этих исследованиях документировано не было [11]. Поэтому к данным, полученным в результате этих исследований, при рассмотрении вопроса патофизиологии нефротоксического воздействия контрастного вещества следует относиться критично [7].

Внутрипочечные вазоактивные медиаторы

Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что воздействие контрастного вещества на почечную гемодинамику происходит благодаря модуляции в почках синтеза и высвобождения вазоактивных медиаторов [13].

Внутрипочечные вазодилататоры

Оксид азота и простагландины являются эндогенными вазодилататорами, которые воздействуют на «отдыхающий» уровень почечного кровотока [14, 15]. При нормальном физиологическом состоянии они высвобождаются постоянно и сохраняют сосуды в дилатированном состоянии [15]. Толстый восходящий отдел петли Генле особенно подвержен гипоксии [16]. Активность транспорта и потребность в кислороде в толстом восходящем отделе петли Генле мозгового слоя почки увеличиваются в ответ на осмотическую нагрузку и натрийурез, возникающие вследствие введения контрастного вещества [17, 18]. В таком состоянии повышенной метаболической активности увеличивается выработка окиси азота и простагландинов в мозговом слое почек, что позволяет обеспечить хорошую перфузию и транспорт кислорода в уязвимое, плохо перфузируемое (неадекватно снабжаемое кислородом) мозговое вещество почки [13, 17, 18]. Большое количество кислорода, требуемое для активного транспорта натрия в мозговое вещество, делает последнее уязвимым с точки зрения развития ишемии [18, 19]. Почечные инсульты после введения контрастного вещества происходят тогда, когда синтез внутрипочечных вазодилататоров затруднен [17, 18, 20–23]. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что высокоосмолярные контрастные вещества могут вызывать некрозы толстого вос-

ходящего отдела петли Генле в мозговом веществе почки и что такое воздействие значительно меньше при использовании низкоосмолярных контрастных веществ [19, 24, 25]. Экстенсивная фрагментация ДНК, которая является маркером запрограммированной смерти клетки (апоптоза), была выявлена селективно в клетках толстого восходящего отдела петли Генле мозгового вещества почки крыс уже через 15 минут после введения высокоосмолярного контрастного вещества. Активация апоптоза может играть важную роль в повреждении нефрона и развитии почечной недостаточности, вызванной контрастными веществами [26].

Внутрипочечные вазоконстрикторы

Несколько эндогенных вазоконстрикторов, таких как катехоламины, тромбоксан, серотонин и ангиотензин II можно считать медиаторами почечного вазоконстрикторного действия контрастных веществ. Однако окончательных достоверных данных, подтверждающих такое предположение, не существует [27–29]. И все же недавно была установлена роль биологических медиаторов аденозина и эндотелина (ЭТ) [30–38] в содействии влиянию контрастного вещества на почечную гемодинамику.

Эндотелин и контрастные вещества

Эндотелин является очень мощным пептидом, вызывающим вазоконстрикцию. Он может быть синтезирован эндотелием, эпителием и клубочковыми мезангиальными клетками почек [39]. Связь между контрастными веществами и эндотелином показана в нескольких работах. Контрастное вещество может стимулировать выброс эндотелина эндотелиальными клетками в культуре тканей и увеличивает концентрацию плазменного эндотелина и скорость экскреции эндотелина мочой крыс, собак и людей после его внутрисосудистого введения [31–34].

Имеется два типа эндотелиновых рецепторов: ЭТ-А, являющихся медиаторами вазоконстрикции и локализующихся в гладкомышечных клетках сосудов, и ЭТ-Б, расположенных в клетках эндотелия, – в вазодилатацию они вовлекаются через выброс окиси азота и простаглицлина [40]. Действие эндотелина на почки такое же, как и контрастного вещества. Оно включает в себя вазоконстрикцию и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [40, 41].

Способность контрастного вещества стимулировать выброс эндотелина, по-видимому, не зависит от его осмолярности [32]. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* увеличение продукции эндотелина при воздействии на почки гипертонического раствора хлорида натрия, глюкозы и маннитола не происходило [32]. Важность эндотелина в патогенезе нефротоксического действия контрастного вещества доказана экспериментально. В функциональных исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что антагонисты эндотелиновых рецепторов могут предотвратить снижение скорости клубочковой фильтрации [35, 36, 42] и почечной перфузии, вызванное контрастным веществом [22, 35–37, 42].

Клинические наблюдения также показывают, что эндотелин может играть роль в патофизиологии нефротоксического действия контрастного вещества [33].

Воздействие контрастного вещества стимулирует выброс эндотелина-1 из клеток почечных канальцев [32]. После введения контрастного вещества кратковременная вазодилатация сменяется вазоконстрикцией почечных артерий, при этом действует инфузия эндотелина-1 [43]. После ангиографии существенно повышается экскреция и концентрация в моче эндотелина-1 [44]. Концентрация в моче маркеров повреждения канальцев – $\alpha 1$ -микроглобулина, N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы и вилина также повышается, подтверждая тот факт, что при нефротоксическом воздействии контрастного вещества повреждаются клетки почечных проксимальных канальцев и, вероятно, внутренних медулярных собирательных протоков. Изменения уровня этих маркеров коррелируют с изменениями экскреции эндотелина [44].

После введения контрастного вещества повышение уровня эндотелина в плазме было большим у пациентов, у которых изменялась почечная функция, по сравнению с теми, у кого почечная функция не менялась [33].

Аденозин

В почках аденозин является медиатором, ответственным за механизм канальцево-клубочковой обратной связи и может стимулировать вазоконстрикцию и вазодилатацию через A1- и A2-рецепторы, соответственно [45, 46]. Снижение скорости клубочковой фильтрации у собак с почечной недостаточностью, обусловленное введением контрастного вещества, может быть уменьшено за счет премедикации теofilлином, неселективными антагонистами аденозиновых рецепторов и отменой селективных A1-антагонистов рецепторов аденозина [46]. Похожие исследования также показали, что изначальная вазодилатация почечных сосудов вследствие воздействия контрастного вещества обусловлена аденозин-A2-рецепторами [46]. Число клинических исследований ограничено, но в них также показано, что теofilлин может оказывать некоторое защитное действие при развитии почечной недостаточности, связанной с введением контрастного вещества [47, 48].

Взаимосвязь между эндотелином и аденозином при воздействии контрастного вещества на почечную гемодинамику неизвестна – необходимы дальнейшие исследования для установления биологического взаимодействия этих двух важных медиаторов [7].

Действие контрастных веществ на почечные канальцы

Контрастные вещества оказывают функциональное и структурное воздействие на почечные канальцы.

Функциональное воздействие

Контрастное вещество, появляясь в почечных канальцах, где идет реабсорбция воды и натрия, ускоряет диурез и натрийурез, что способствует

снижению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах [40] и может вызвать изменения в механизме канальцевой регуляции и внутриканальцевого давления [38, 50, 61].

Структурное воздействие на почечные канальцы (см. раздел о прямом токсическом действии контрастного вещества).

Канальцево-клубочковый механизм обратной связи

Этот механизм реализуется медиаторами, такими как ангиотензин II и аденозин, которые вызывают вазоконстрикцию клубочковых афферентных артериол, приводя к снижению скорости клубочковой фильтрации и увеличению резистентности почечных сосудов в ответ на увеличение поступления ионов натрия и хлора к темному пятну в толстом восходящем отделе петли Генле [45]. Этот канальцевый регуляторный механизм играет важную роль в ускорении острого гемодинамического воздействия высокоосмолярных контрастных веществ [50].

Контрастные вещества, будь они высоко-, низко- или изоосмолярными, могут вызывать острые функциональные изменения в почках, которые характеризуются увеличением резистентности почечных сосудов, увеличением потока мочи и одновременно снижением скорости клубочковой фильтрации и реабсорбции натрия [9, 51, 56, 129–131]. Эти острые изменения проходят в течение нескольких часов, однако, сопровождаются в течение 24 часов снижением почечной функции, которое может продолжаться несколько дней [9].

Высокоосмолярные контрастные вещества способны вызывать существенный натрийурез и диурез, которые активируют ответ канальцево-клубочкового механизма обратной связи. По данным Morgos S.K. et al. [50], этот механизм ответственен почти за 50% увеличение резистентности почечных сосудов, вызванной высокоосмолярными контрастными веществами. Изоосмолярный димер иотролан, наоборот, вызывает только легкий диурез и натрийурез и не активирует этот механизм [50], что может объяснить малое воздействие этого неионного димерного контрастного вещества на почечную гемодинамику [56].

Внутриканальцевое давление

Роль внутриканальцевого давления в патогенезе нефротоксического действия контрастного вещества остается неясной [7]. Уже доказано, что диурез, вызванный контрастным веществом, может обусловить повышение внутриканальцевого давления, приводящего к снижению скорости клубочковой фильтрации и увеличению внутривисцерального интерстициального давления. В свою очередь, это может вызывать механическое сдавление мелких почечных кровеносных сосудов и увеличивать сосудистую резистентность инкапсулированной почки [57, 58]. Увеличение вязкости мочи, связанное с фильтрацией больших молекул димерных контрастных веществ, может вызвать изменения внутриканальцевого давления, похожие на те, которые наблюдаются при диурезе [59].

Экспериментальные наблюдения за изолированной перфузируемой почкой крысы показали, что канальцевого регуляторного механизма, объясняющего почечную гемодинамику в ответ на введение изоосмолярного димера иотролана, нет и что механизм канальцево-клубочковой обратной связи является преобладающим канальцевым процессом, вызванным высокоосмолярным диатризоатом [50].

Канальцевая обструкция

Доказано, что обструкция канальцев уратами, оксалатами, белком Тамм-Хорсфалл и патологическими белками играет роль в патогенезе нефротоксического действия контрастного вещества [60–63]. Однако нет достоверных данных, доказывающих, что обструктивная нефропатия является важным фактором в патофизиологии нефротоксического воздействия контрастного вещества, а *in vitro* не была воспроизведена реакция преципитации «контрастное вещество – гликопротеиновый комплекс» [64, 65].

Ионы кальция

Ионы кальция играют важную роль в физиологии гладкомышечных клеток. Констрикция гладкомышечных клеток является функцией внутриклеточно сконцентрированных ионов кальция. Хотя саркоплазматическая ретикулярная ткань содержит внутриклеточные пулы ионов кальция, которые могут быть мобилизованы для временного увеличения концентрации ионов кальция в миоплазме, длительное сокращение гладких мышц полностью зависит от пула внеклеточного кальция и его притока. Самым важным в действии блокаторов кальциевых каналов является их способность снижать движение ионов кальция через мембрану по вольтаж-чувствительным каналам, избирательным к ионам кальция. Они прерывают эффективность процесса «возбуждения – сокращения» за счет специфической фиксации на высокотропных зонах в плазмалемме. Поэтому *блокаторы кальциевых каналов проявляют явное сосудорасслабляющее действие в почках и в их сосудистом русле*. В дополнение к их комплексному влиянию на почечную микрососудистую циркуляцию блокаторы кальциевых каналов обладают цитопротективным воздействием на почечные клетки. Оно включает запрет на внутриклеточную «перегрузку» кальцием после ишемии или токсического воздействия, уменьшение числа свободных радикалов, модуляцию движения макромолекул по мезангию, снижение почечной гипертрофии и даже контроль иммунного ответа [66].

4.2. Патофизиологические механизмы острой почечной недостаточности, обусловленной введением рентгеноконтрастного вещества

В литературе дискутируются три патофизиологических механизма острой почечной недостаточности:

– гемодинамическое воздействие;

- прямое токсическое действие контрастного вещества на канальцевые клетки;
- эндогенные биохимические нарушения, такие как увеличение количества свободных радикалов кислорода и/или снижение активности антиоксидантных ферментов.

Гемодинамическое воздействие

Даже в нормальном состоянии петля Генле и vasa recta мозгового слоя почки являются зонами с низкой скоростью кровотока и низким pO_2 [16, 67].

Снижение сосудистой резистентности в кортикальном слое почки без параллельного снижения сосудистой резистентности в мозговом слое может приводить к «обкрадыванию» кровотока в мозговом слое с соответствующей его гипоксией [68, 69]. К тому же вазодилатация увеличивает скорость клубочковой фильтрации и доставку натрия в петлю Генле, что требует большего потребления кислорода канальцевыми клетками [69].

Считается, что снижение кровотока и/или напряжения кислорода может привести к некрозу медулярных клеток толстого восходящего отдела петли Генле и соответственно к почечной недостаточности [70]. После введения контрастных веществ перфузия мозгового слоя почек и его оксигенация существенно снижаются. Особенно подвержен гипоксии толстый восходящий отдел петли Генле [16].

В ранних исследованиях было показано, что после временного увеличения почечного кровотока после инъекции контрастного вещества, длящегося до 20 минут, наступает более продолжительное снижение кровотока, продолжающееся от 20 минут до часа [71, 72]. Исследования на животных показали, что контрастные вещества вызывают некроз эпителиальных клеток. Эти гистологические изменения коррелируются со степенью нарушений почечной функции у крыс [69].

Мозговой слой почки очень чувствителен к ишемическим повреждениям, а контрастные вещества могут вызывать гипоксию мозгового слоя за счет шунтирования кровотока в кортикальном слое [18, 73]. Установлено, что развитие нефропатии, вызванной контрастными веществами, вызывает изменения в почечной гемодинамике, влияющие на активность многих субстанций, включая повышение активности почечных вазоконстрикторов (вазопрессин, ангиотензин II, допамин-1, эндотелин и аденозин) и снижение активности почечных вазодилататоров (окись азота и простагландины) [30, 74, 75].

Другие факторы также могут уменьшить почечный кровоток, включая повышенную вязкость контрастного вещества [76] и повышенную агрегацию эритроцитов, вызванную контрастным веществом, которая проявляется в уменьшении поступления кислорода [77].

Уменьшение скорости почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации после введения контрастного вещества больше проявляется среди обезвоженных крыс, чем у животных с нормальным объемом жидкости [78].

В противоположность гипотезе обкрадывания в исследованиях с микро-сферами у животных и людей установлено, что после введения контрастного вещества не было выявлено перераспределения кровотока из мозгового слоя в кортикальный слой почки [79, 80]. Agmon et al. [17] даже выявили увеличение мозгового кровотока после введения контрастного вещества крысам. Правда, в других исследованиях отмечено снижение мозгового кровотока после введения контрастного вещества, однако не столь значительное, чтобы оно могло вызвать повреждения клеток канальцев при использовании обычной клинической дозы контрастного вещества [77, 81].

В клинических исследованиях были выявлены данные, указывающие на то, что прямая гемодинамическая патофизиология не является ведущей [70].

Таким образом, *контрастные вещества вызывают вазодилатацию, обычно умеренную и проходящую, но никогда не приводят к продолжительному системному падению артериального давления* [4, 83].

Однако гипотеза о непрямом действии контрастного вещества на почечную гемодинамику является приемлемой в тех случаях, когда для восстановления почечного кровотока и нормальной скорости клубочковой фильтрации применяют гидратационную терапию и/или вводят фармакологические вещества, повышающие кровяное давление [70].

Прямое токсическое действие молекулы контрастного вещества на канальцевые клетки

Диатризоат натрия вызывает в канальцевых клетках значительное снижение содержания калия (K^+), аденозинтрифосфата, общего содержания аденин нуклеотида и увеличение содержания кальция в канальцевых клетках, что свидетельствует об их повреждении [70].

Ситуация, которая приводит к увеличению времени пребывания контрастного вещества в просвете канальцев, может быть важным фактором токсического действия на почки.

В ранних исследованиях *in vitro* было установлено прямое токсическое воздействие контрастных веществ на клетки почечных канальцев. Эксперименты *in vitro* позволяют оценивать цитотоксическое действие контрастных веществ на почечные клетки, поскольку отсутствует смешивание исследуемых компонентов, которое может быть в экспериментах *in vivo* (гипоксия из-за гемодинамических изменений или другие системные механизмы). Установленное *in vivo* незначительное нефротоксическое действие низкоосмолярных контрастных веществ по сравнению с высокоосмолярными контрастными веществами коррелирует с их незначительным *in vitro* цитотоксическим воздействием [84].

Установлено, что если более чем через 12 часов после внутрисосудистого введения контрастного вещества сохраняется контрастирование кортикального слоя почки, то это является ранним индикатором развивающегося нефротоксического действия контрастного вещества [85]. Однако постоянная нефрограмма на обзорных рентгенограммах или на КТ брюшной

полости через 24–48 часов после введения контрастного вещества [7, 89] также может быть вызвана внутриклеточной задержкой контрастного вещества [88–90]. Это так называемый *феномен канальцевой вакуолизации*, который объясняется вакуолизацией эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек после внутрисосудистого введения контрастного вещества [78, 91–93]. Канальцевая вакуолизация была отмечена и у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек, которым вводили большие дозы низкоосмолярных контрастных веществ [89]. Долгое время считали, что феномен канальцевой вакуолизации, даже названный осмотическим нефрозом, приводит к изменениям в просвете канальцев и является причиной обструктивной нефропатии. Тем не менее *это полностью доброкачественный процесс, обусловленный неосмотическим воздействием* [94]. В результате пиноцитоза (активного поглощения клетками жидкости из окружающей среды) контрастные вещества попадают в канальцевые клетки, где они остаются некоторое время, что и проявляется эффектом нефрограммы [94]. *Вакуолизация чаще наблюдается при введении низкоосмолярных и изоосмолярных контрастных веществ, чем при использовании высокоосмолярных контрастных веществ* [13]. Процесс вакуолизации в канальцевых клетках вызывает лизосомальные изменения [13, 90], но органеллы живых клеток, которые остаются интактными, при этом не повреждаются [78, 93]. Возможно, феномен вакуолизации связан с меньшим диурезом, вызываемым неионными контрастными веществами, и с их высокой концентрацией в моче [92]. Высокая вязкость изоосмолярных димеров может вызывать замедленное их прохождение через почечные канальцы и способствовать более длительному контакту эпителиальных клеток почек с молекулами изоосмолярного димера [13].

Ранее считалось, что никаких корреляций между степенью вакуолизации в канальцевых клетках и снижением почечной функции нет [13, 93], а количество контрастного вещества, сохраняющегося при этом в почках, очень небольшое – менее 1% введенной дозы [95]. Поэтому, как индикатор нефротоксического воздействия контрастного вещества, феномен канальцевой вакуолизации имеет сомнительное значение. Однако его наличие позволяет отказаться от продолжения рентгеноконтрастных исследований [7, 89, 96].

В ряде недавно опубликованных работ отмечается, что патологические изменения, вызванные контрастными веществами (например, вакуолизация эпителиальных клеток, интерстициальное воспаление и некроз клеток), *подтверждают прямое токсическое действие контрастного вещества на эпителиальные клетки почечных канальцев* [93, 97]. Апоптоз также вовлечен в этот процесс как результат повреждения клетки [97]. Выявлено, что контрастные вещества снижают антиоксидантную активность ферментов в почке крысы и обладают прямым цитотоксическим действием, стимулированным свободными радикалами кислорода, обнаруживаемыми в исследованиях на собаках и крысах при моделировании нефропатии, вызванной контрастными веществами [93, 97–99].

В исследованиях, выполненных ранее, сравнивали контрастные вещества только в равных концентрациях йода. Heinrich M.C. et al. [100] впервые выполнили сравнительное исследование ионного мономера (иокситаламат), неионных мономеров (иоверсол 300, иомепрол 300, иомепрол 150) и неионных димеров (иотролан 300 и иодиксанол 320) для оценки их цитотоксического действия на клетки почечных канальцев *in vitro* при равной йодной концентрации и молярности, особо акцентируя внимание на осмолярности.

При равной йодной концентрации существенных различий в прямом цитотоксическом действии неионных мономеров и неионных димеров на клетки проксимальных канальцев почки *in vitro* выявлено не было [100]. Ионные контрастные вещества оказывали более сильное воздействие по сравнению с другими контрастными веществами. Когда были сравнены данные на молярной основе, то было установлено, что димерные контрастные вещества оказывают более сильное действие на клетки канальцев, чем неионные мономеры. Heinrich M.C. et al. [100] считают, что это является подтверждением большего цитотоксического действия димерных контрастных молекул.

Данные Heinrich M.C. et al. [100] о том, что при равной концентрации йода ионный высокоосмолярный мономер иокситаламат оказывает более сильное воздействие на канальцевые клетки, чем неионные низкоосмолярные мономеры и изоосмолярные димеры, согласуются с результатами предшествующих исследований *in vitro* [101–106]. Большее *in vitro* токсическое действие ионных гиперосмолярных контрастных веществ коррелирует и с их большим нефротоксичным действием *in vivo* [107, 108]. Часто думают, что гиперосмолярность ионных контрастных веществ играет основную роль в большей нефротоксичности этих соединений [100]. Чтобы различать хемотоксичность молекул контрастных веществ от воздействия, вызванного гиперосмолярностью, Heinrich M.C. et al. [100] использовали контрольные гиперосмолярные растворы маннитола с такой же осмолярностью, что и у иомепрола 300 и иокситаламата.

Оба раствора маннитола оказывали цитотоксическое воздействие. Раствор с более высокой осмолярностью обладал более выраженным цитотоксическим действием, чем низкоосмолярный раствор. Поскольку раствор маннитола имел существенно меньшую токсичность, чем соответствующее контрастное вещество, *цитотоксичность контрастного вещества нельзя объяснить одной лишь его гиперосмолярностью*. Более того, в концентрации 98,5 ммоль/л иомепрол 300 имел чуть более выраженное токсическое воздействие на исследуемые клетки, чем изоосмолярное соединение иомепрол 150. В этой концентрации раствор маннитола 520 вызывал только легкую ингибицию конверсии исследуемых клеток. Таким образом, незначительное различие между свойствами иомепрола 150 и иомепрола 300, вероятно, обусловлено гиперосмолярностью иомепрола 300. Heinrich M.C. et al. [100] считают, что их данные подтверждают предшествующие результаты исследований *in vitro* о том, что лишь одной *гиперосмолярностью контрастных веществ нельзя полностью объяснить их цитотоксическое дейст-*

вие [99, 103, 105, 106, 109, 110] и другие побочные действия, вызываемые контрастными веществами [111–114], так как изоосмолярные контрастные вещества также обладают цитотоксическим действием [100]. Когда изоосмолярные димерные контрастные вещества иодиксанол и иотролан сравнили с мономерными низкоосмолярными контрастными веществами иомепролом и иоверсоллом в равных йодных концентрациях, существенных различий в их цитотоксичности выявлено не было.

Концентрация контрастного вещества в плазме крови пациента даже во время ангиографии брюшной аорты или почечных артерий примерно равна 10 мг/мл и обычно не превышает 20 мг/мл [84, 105]. Поскольку контрастные вещества концентрируются в проксимальных канальцах почек в результате реабсорбции воды, концентрация контрастного вещества в почечных канальцах существенно выше, чем в плазме крови [115]. Так, после внутрисосудистого введения контрастного вещества кроликам концентрация йода в моче была больше чем 100 мг/мл [116].

Таким образом, молекулярный механизм, благодаря которому контрастное вещество оказывает прямое цитотоксическое действие на почечные клетки, пока не совсем понятен [100].

Гиперосмолярность в цитотоксическом воздействии низкоосмолярных контрастных веществ играет небольшую роль. Прямое цитотоксическое действие молекул контрастных веществ, по-видимому, является более важным фактором при использовании низко- и изоосмолярных контрастных веществ. Изоосмолярные димерные контрастные вещества обладают более сильным цитотоксическим действием, которое более выражено ($p < 0,001$) по сравнению с низкоосмолярными контрастными веществами, если их сравнивать в концентрациях равной молярности [100].

Свободные радикалы кислорода

Свободные радикалы являются атомами или молекулами, содержащими один или более непарных электронов. В высокой концентрации свободные радикалы обладают сильно выраженным окислительным и повреждающим действием на все клеточные элементы и белки.

In vivo молекулы кислорода превращаются в молекулы воды после последовательного каскада биохимических реакций. Промежуточные структуры, появляющиеся на этапах таких реакций, являются свободными радикалами кислорода и называются «реактивные кислородные разновидности».

Процесс увеличения числа свободных радикалов кислорода или снижения антиоксидантной активности ферментов может быть запущен введением контрастного вещества [117–119].

Катаболизм аденозина в ксантин оксидазу приводит к образованию одной из реактивных кислородных разновидностей, что было показано Katholi et al. [47] *in vivo* и *in vitro* при введении контрастного вещества. У исследуемых животных контрастные вещества усиливали окисление липидов [120], а супероксид дисмутаза, которая нейтрализует действие реактивных кислородных разновидностей, предохраняла почечную функцию [117].

Считается, что реактивные кислородные разновидности являются важным компонентом повреждающего действия контрастных веществ на почки [117, 118, 121], так как выброс свободных радикалов кислорода приводит к вазоконстрикции, являющейся причиной гипоксических канальцевых повреждений [122].

Ацетилцистеин действует как нейтрализатор реактивных кислородных разновидностей. Основываясь на том, что последние участвуют в патогенезе острой почечной недостаточности, были проведены исследования по оценке эффективности ацетилцистеина, применяемого для предотвращения этого компонента патофизиологии развития острой почечной недостаточности [70].

Однако пока нет достоверных клинических подтверждений, что высвобождение свободных радикалов кислорода является единственным механизмом острой почечной недостаточности, вызванной контрастными веществами, и поэтому *гипотеза о прямой токсичности молекулы контрастного вещества в настоящее время является наиболее предпочтительной* [70].

4.3. Экспериментальные модели на животных, используемые для изучения патофизиологии нефротоксического действия контрастного вещества

Случаи нефропатии, вызванные нефротоксическим действием контрастного вещества, вероятно, будут учащаться в связи с широким использованием спиральной КТ с внутрисосудистым контрастным усилением, включая КТ-ангиографию, перфузионные исследования, а также интервенционные сердечно-сосудистые процедуры, особенно у пациентов с наличием хронических заболеваний. Понимание механизмов, ответственных за нефротоксическое действие контрастных веществ, стало яснее с использованием широкого ряда экспериментальных моделей на животных [123].

Модели *in vivo*

Нефротоксическое действие контрастного вещества трудно вызвать у нормальных животных [13, 18, 123]. Однако повреждение почек развивается, если контрастное вещество вводится на фоне, предрасполагающем к почечной ишемии, особенно ишемии мозгового вещества почки [18]. Нефротоксическое воздействие контрастного вещества изучено в эксперименте на животных, включая кроликов, которые находились на бессолевой диете и индометацине [18], крыс, подвергнутых множественным insultам (односторонней нефрэктомии, премедикации индометацином и бессолевой диете в течение нескольких дней перед введением контрастного вещества) [42, 69], а также крыс, у которых почечная ишемия вызвана комбинацией подавления синтеза эндогенного вазодиллятора окиси азота и простагландинов [17], крыс с артериальной гипертонией, вызванной перораль-

ным введением метилового эфира L-нитроагринина за несколько дней перед введением контрастного вещества [61], и собак с застойной сердечной недостаточностью, вызванной быстрой стимуляцией желудочков [9], спонтанно состаренных мужских особей крыс с артериальной гипертензией [125] и крыс с почечной ишемией, вызванной сочетанием острого подавления синтеза эндогенного вазодиллятора окиси азота и простациклина [17]. Последнюю модель легко приготовить, используя только острую фармакологическую премедикацию без хирургического вмешательства [7].

При воздействии на почечную функцию различных доз контрастного вещества у животных, которым вводили диатризоат, выявлены изменения уровня сывороточного креатинина и клиренса креатинина, зависящие от дозы контрастного вещества. *Действие на почечную функцию ионного контрастного вещества диатризоата было более тяжелым, чем неионного контрастного вещества иопромида. Уровень сывороточного креатинина достигал нормы к седьмому дню* [126]. Кальциевый антагонист дилтиазем оказывал существенное защитное действие против снижения почечной функции, вызванной диатризоатом. У крыс, которым проводили премедикацию дилтиаземом, не было значительного подъема уровня сывороточного креатинина через 24 часа после введения контрастного вещества, но имелось некоторое снижение клиренса креатинина. Это снижение было существенно меньшим по сравнению с другими группами животных. Некоторое защитное действие наблюдалось также у крыс, которым проводилась премедикация малыми дозами дилтиазема, но со значительным увеличением уровня сывороточного креатинина и с сохраняющимся снижением клиренса креатинина [126].

Сниженная почечная перфузия, обусловленная прямым действием контрастного вещества на почку и токсическим действием на канальцевые клетки, является главным фактором патофизиологии токсического действия контрастного вещества. Механизм, ответственный за снижение почечной перфузии, способствует активизации канальцево-клубочковой реакции обратной связи и выбросу эндогенных вазоактивных медиаторов, таких как эндотелин и аденозин. Снижение внутрпочечной продукции вазодилляторов окиси азота и простациклина также может внести вклад в патогенез нефротоксического действия контрастного вещества [7, 128].

В литературе хорошо документирован факт, что внутрпочечные вазодилляторы – простациклин и окись азота, которые продуцируются здоровым эндотелием, очень важны для перфузии мозгового вещества почки, которое особенно уязвимо к ишемическому инсульту, связанному с внутрисосудистым введением рентгеноконтрастных веществ [17]. Нормальные крысы являются резистентными к развитию нефротоксического действия контрастного вещества в сочетании с острым подавлением синтеза окиси азота и простациклина после введения метилового эфира L-нитроагринина и индометацина, вызывающих у крыс предрасположенность к развитию нефротоксического действия контрастного вещества [17]. Доказано, что нефротоксическое действие контрастного вещества зависит от его дозы, а сни-

жение почечной функции может самостоятельно восстановиться в течение семи дней после введения контрастного вещества [7, 63, 96].

Модели *in vitro*

Прямое действие контрастного вещества на почку, независимое от системных изменений, медиаторов и клеток крови, изучали на изолированных перфузируемых почках крысы *ex vivo* в закрытой системе кровообращения с физиологическим перфузатом, основанным на растворе Krebs-Henseleit, содержащем альбумин и смешанные аминокислоты. Такая модель также предполагает возможность выполнения комплексного механистического исследования на интактном органе [51, 56, 129–131].

Нефильтруемый вариант изолированной перфузируемой почки крысы используют для оценки вклада канальцевого регуляторного механизма при воздействии контрастного вещества на гемодинамику почки [50, 132]. Главный недостаток изолированных перфузируемых почек крысы в низкой сосудистой резистентности препарата. Но этот недостаток может быть исправлен за счет постоянной инфузии ангиотензина II (5 нг/мин) [56, 129–131].

Культуры канальцевых и мезангиальных клеток также могут быть использованы для изучения цитотоксического действия контрастного вещества на почечные клетки [13, 132].

Таким образом, экспериментальные модели на животных необходимы для изучения патофизиологии нефротоксического воздействия контрастного вещества. Очень важно, что *in vivo* модели на животных являются простыми, но клинически связанными с лечением таких животных [126].

4.4. Почечные патологические реакции на йодистые контрастные вещества

Нефропатия вследствие нефротоксического действия контрастного вещества – это состояние, при котором ухудшение почечной функции (повышение сывороточного креатинина более чем на 25%, или 44 мкмоль/л) выявляется в течение трех дней после внутрисосудистого введения контрастного вещества при отсутствии альтернативных этиологических факторов [96].

Нефропатия вследствие нефротоксического действия контрастного вещества занимает 3-е место в структуре всех случаев нефропатий, приобретаемых пациентом в стационаре и составляет 12% [122, 127]. Вероятность развития острой почечной недостаточности у лиц с нормальной почечной функцией после введения контрастного вещества чрезвычайно мала. Частота нефротоксичности контрастных веществ у пациентов с нормальной почечной функцией, по одним данным равна 2–3,3% [133, 134], по другим – варьирует от 0 до 10% [7, 63, 135].

При имеющихся нарушениях функции почек частота нефротоксичности контрастных веществ возрастает [49, 60, 62, 63, 136]. *Чем хуже почечная*

функция, тем больше частота случаев проявлений нефротоксичности контрастного вещества. При хронической почечной недостаточности она наблюдается в 7–30% [7, 60, 133, 135–139]. У пациентов с сахарным диабетом частота случаев нефропатии, вызванной контрастным веществом, равна 5–30% [140–146]. А при сочетании сахарного диабета и хронической почечной недостаточности она может наблюдаться более чем в 50% [137]. Так, в исследовании Manske C.L. et al. [147], несмотря на использование низкоосмолярных контрастных веществ и адекватную гидратацию, у пациентов с диабетической нефропатией, которым выполнялась коронарная ангиография отмечена нефротоксичность в пределах 50%, диализ потребовался 15% этих пациентов.

Чтобы реально оценить нефротоксичность контрастного вещества, нужно изучить почечную функцию перед рентгеноконтрастным исследованием [64].

4.5. Влияние типа контрастного вещества на его нефротоксичность

Большинство побочных проявлений действия контрастных веществ исчезло с внедрением низкоосмолярных веществ или контрастных веществ, изотоничных человеческой плазме и другим жидкостям тела [148]. Основываясь на экспериментальных исследованиях, известно, что гипертоничность играет важную роль в проявлении нефротоксичности контрастных веществ [149]. Неконтрастные гиперосмолярные растворы, такие как солевой раствор или маннитол, могут вызывать почечную вазоконстрикцию, проявляющуюся в снижении почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, хотя и менее выраженные, чем при использовании контрастных веществ [150, 151].

Высокоосмолярные контрастные вещества более нефротоксичны, чем низкоосмолярные, особенно для пациентов с нарушениями функции почек [89, 136, 152]. Так, по данным проспективного многоцентрового исследования частота нефротоксического воздействия контрастного вещества у пациентов с диабетической нефропатией была в 27% после введения высокоосмолярного контрастного вещества и в 12% после введения низкоосмолярного контрастного вещества [136, 152].

Сравнение нефротоксичности высокоосмолярных и низкоосмолярных контрастных веществ

Сравнение нефротоксичности высокоосмолярных и низкоосмолярных контрастных веществ на протяжении ряда лет было темой активных дискуссий. В некоторых работах [135, 153, 154], опубликованных в конце 1980-х гг. не было показано каких-либо существенных различий между этими двумя классами контрастных веществ, а были даже описаны случаи ухудшения функции почек после введения низкоосмолярных контрастных веществ.

При этом делалось заключение, что низкоосмолярные контрастные вещества нельзя считать не нефротоксичными.

Совсем недавно была показана низкая нефротоксичность низкоосмолярных контрастных веществ [155, 156], и эти результаты были подтверждены метаанализом 31 рандомизированного исследования, выполненного Barrett, Carlisle [107], которые показали, что низкоосмолярные контрастные вещества имели преимущества при их использовании у пациентов с ранее встречающимися нарушениями функции почек. Rudnick et al. [136] также подтвердили низкую нефротоксичность одного из неионных мономеров (иогексола) при сравнении с диатризоатом у пациентов с нарушениями функции почек, особенно связанными с сахарным диабетом. Более того, в настоящее время имеются все основания полагать, что низкоосмолярные контрастные вещества предпочтительнее для пациентов со сниженной функцией почек [157].

При сравнительном метаанализе высокоосмолярных и низкоосмолярных контрастных веществ у пациентов с нарушениями функции почек риск развития нефротоксического действия контрастного вещества был на 50% меньше при использовании низкоосмолярных контрастных веществ [107].

Почечная безопасность неионных димеров

Почечная безопасность неионных димеров долгое время была причиной жестких дебатов. Некоторые возражения возникли в отношении действия неионных димеров на клубочковую фильтрацию на основе экспериментальных данных, опубликованных в статье Ueda et al. [97]. В экспериментах на крысах они выявили снижение скорости клубочковой фильтрации в отдельно взятом нефроне из слоя поверхностных нефронов, более выраженное при использовании неионного димера (иотролана), чем других тестируемых контрастных веществ (как ионных, так и неионных мономеров). Однако авторы не описали последствий для функции всей почки в целом у наблюдаемых ими крыс. Кроме того, следует отметить, что моча крыс более концентрированная, чем моча человека. Поэтому нужно критически относиться к этим данным, интерполируя их на функцию почки человека [158].

Клинические исследования показывают отсутствие различий в чувствительности почек к неионным мономерам и изоосмолярным димерам [159]. Так, в восьми ангиографических исследованиях каких-либо существенных различий клубочковой функции (по данным измерений сывороточного креатинина) после введения иодиксанола и различных неионных мономеров (иогексол, иопамидол, иопромид) выявлено не было [158].

Для оценки потенциального нефротоксического эффекта неионных димеров выполнено несколько клинических исследований, в которых оценивались возможные изменения сывороточного креатинина в течение 24 часов после введения контрастного вещества и сравнивались иодиксанол и различные неионные мономеры. Уровень сывороточного креатинина обычно не изменялся, не было выявлено каких-либо отличий между исследованными контрастными веществами. Более того, сравнительное исследование

иотролана и неионных мономеров не подтвердило высокого нефротоксического действия иотролана на клубочковую функцию почки [160].

Метаанализ 14 исследований двойным слепым методом [161] по сравнению иотролана с различными неионными мономерами при их введении 697 пациентам также показал незначительные изменения в уровне сывороточного креатинина после введения иотролана. Различия были особенно значительными у пожилых пациентов, у пациентов, которым вводили большие количества контрастного вещества (более 150 мл) и у пациентов с гипертонией и диабетом. Более того, увеличение уровня сывороточного креатинина более 44,3 мкмоль/л отмечено через 24 часа у одного пациента после введения иотролана и у 10 пациентов в сравниваемых группах (а через 48 часов он отмечен у трех пациентов и пяти пациентов соответственно).

Иодиксанол не вызывает изменений скорости клубочковой фильтрации после внутривенного введения у здоровых лиц и вызывает меньше изменений функции канальцев почек, чем мономерные контрастные вещества [162]. После введения иодиксанола отмечено наименьшее изменение уровня алкалинфосфатазы (изменение на 280% по сравнению с исходными показателями) по сравнению с ее уровнем при введении мономерных контрастных веществ (391% и 401% соответственно после введения иопамидола и иопентола). Более наглядные различия наблюдались при оценке экскреции липосомного фермента почечных канальцев N-ацетил- β -глюкозаминидазы. Следует отметить, что экскреция фермента была наименьшей после введения иодиксанола (повышение на 22% от исходного уровня в отличие от 50% после введения иопамидола и 123% после введения иопентола) [162].

В исследовании Chalmers N., Jackson R.W. [49] при оценке состояния почек выявлены преимущества иодиксанола над иогексолом у пациентов с нарушением функции почек, которым выполнялась ангиография. Подъем уровня сывороточного креатинина $> 10\%$ в течение недели после ангиографии наблюдался у 15% пациентов, которым вводили иодиксанол, по сравнению с 31% пациентов, которым вводили иогексол ($p < 0,05$) [160].

Для оценки влияния иодиксанола на развитие почечной недостаточности было проведено исследование, в котором 16 хорошо гидратированным пациентам без сахарного диабета, но с хронической почечной недостаточностью выполняли ангиографию с введением иодиксанола и иогексола накануне трансплантации почек [52]. У всех пациентов отмечена задержка экскреции контрастного вещества. Незначительное, проходящее снижение скорости клубочковой фильтрации наблюдалось на второй-третий день перед ее нормализацией после введения обоих контрастных веществ. Ни у кого из пациентов не развилась олигурия, не потребовался гемодиализ. Экскреция общего белка и почечных ферментов была незначительной. Контрастное вещество оставалось в почках более пяти дней с пиковыми значениями плотности (в среднем 56 ед.Н) и в течение 24 часов после ангиографии, но не было связано с каким-либо падением скорости клубочковой

фльтрации. Различий в отрицательном воздействии на почки между этими контрастными веществами выявлено не было [52].

У пациентов с нарушенной функцией почек, составляющих группу высокого риска, которым выполнялась внутривенная урография иодиксанолом и иопромидом, не было выявлено достоверно значимых различий в уровне сывороточного креатинина и экскреции некоторых канальцевых ферментов по сравнению с изначальными их показателями даже при продолжительном времени наблюдения (семь дней) [53].

Иодиксанол вызывает меньше побочных реакций, чем ионный димер иоксагат [54]. Jakobsen et al. [52] показали, что как димеры (иодиксанол), так и мономеры хорошо переносятся в отношении экскреции сывороточного креатинина и ферментов мочи у 16 пациентов без признаков диабета, но с хронической почечной недостаточностью, при которой планировался гемодиализ и которые подверглись абдоминальной ангиографии.

Поэтому нет клинических доказательств большей нефротоксичности неионных димеров по сравнению с неионными мономерами [160].

Особого внимания заслуживают данные, полученные P. Aspelin et al. [55], впервые опубликованные 6 февраля 2003 г., а затем дважды представленные во время Европейского конгресса радиологов. Авторский коллектив представил результаты обследования, получившего название NEPHRIC, 129 крайне тяжелых больных с сахарным диабетом и почечной недостаточностью, которым по жизненным показаниям выполнялись коронарная или аортобедренная ангиография. Оценивались сывороточный креатинин (133–308 мкмоль/л у мужчин и 115–308 мкмоль/л у женщин) или клиренс креатинина, равный или меньше 60 мл/мин. Выборка рандомизирована, больные получали либо иодиксанол 320 мг/мл, либо иогексол 350 мг/мл. Авторы установили, что концентрация сывороточного креатинина была существенно ниже в течение первых трех дней после введения иодиксанола, чем после введения иогексола ($11,2 \pm 19,4$ мкмоль/л и $48,2 \pm 87,0$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,001$). Средние значения сывороточного креатинина в течение семи дней были также существенно ниже при использовании иодиксанола (6,3 мкмоль/л), чем иогексола (21,4 мкмоль/л, $p = 0,003$). Также после введения иодиксанола было существенно меньше пациентов (3,1%, против 26,2%), у которых отмечен подъем сывороточного креатинина более, чем на 44,2 мкмоль/л ($p = 0,002$). Сывороточный креатинин поднимался на 88,4 мкмоль/л выше у 15,4% пациентов, которым вводили иогексол, и ни у кого из пациентов, которым вводили иодиксанол ($p = 0,001$).

В целом у пациентов, получающих иодиксанол, вероятность нефротоксического действия контрастного вещества (при повышении сывороточного креатинина > 44,2 мкмоль/л) была в 11 раз меньше, чем у тех, кому вводили иогексол.

Высокий исходный уровень сывороточного креатинина у пациентов, которым вводили иогексол, был связан с высоким пиковым увеличением сывороточного креатинина между 0 и 3 днями. У этих тяжелых пациентов с исходно выраженными проявлениями нарушения функции почек было отме-

чено 29 побочных реакций на иогексол и 13 побочных реакций, связанных с введением иодиксанола. Все семь серьезных побочных реакций были отмечены в группе, где использовался иогексол.

P. Aspelin et al. [55] пришли к выводу, что *вероятность того, что у пациентов с высоким риском разовьется нефропатия, вызванная контрастным веществом, уменьшается, когда используется низкоосмолярное контрастное вещество иодиксанол, а не низкоосмолярные неионные контрастные вещества.*

В целом риск развития нефропатии в группе пациентов, обследованной P. Aspelin et al. [55], был ниже, чем в описанных ранее исследованиях с низкоосмолярными контрастными веществами у тяжелых пациентов с факторами риска и выраженной почечной недостаточностью, а также ниже или сравним по уровню с исследованиями, где при введении низкоосмолярных контрастных веществ использовались меры профилактики путем введения фенолдопама или N-ацетилцистеина (2–8%) [119, 82, 86].

Следует отметить, что на статью P. Aspelin et al. [55] в этом же номере журнала The New England Journal of Medicine был помещен редакционный комментарий [87]. Sandler C.M. [87] пишет, что до исследования P. Aspelin нефротоксичность и токсичность неионных димеров в сравнении неионными мономерами специально не изучалась, а делался лишь акцент на то, что при инъекции иодиксанола в артерии малого калибра при периферической артериографии наблюдаются меньшие дискомфорт и чувство жара. Одним из недостатков димерной структуры контрастного вещества является существенное повышение вязкости, что приводит к тому, что введение контрастного вещества через малые артериографические катетеры затруднено.

Sandler C.M. [87] также отмечает, что очень сложно понять, что такое обусловленная контрастным веществом острая почечная дисфункция – в исследовании P. Aspelin et al. [55] это пиковое повышение уровня сывороточного креатинина в течение первых трех дней после процедуры. Такое определение является похожим, но более строгим, чем критерии острой почечной дисфункции, используемые другими авторами (50% повышение уровня сывороточного креатинина или абсолютное повышение на 88,4 мкмоль/л).

Во время Европейского конгресса радиологов в 2003 г. (ECR-2003) конгресс Amersham Health провел симпозиум, который посетили более 460 участников конгресса. Основная причина такой активности – доклад профессора P. Aspelin, посвященный результатам ранее опубликованного [55] исследования NEPHRIC. Результаты проделанной работы были встречены неоднозначно, в частности, акцент делался на разнице в длительности диабета у пациентов, которым вводили иодиксанол, – 13 лет, и тем, кому вводили иогексол, – 18 лет.

В 2005 г. в журнале Radiology были опубликованы результаты сравнительного исследования цитотоксического воздействия контрастных веществ на клетки почечных канальцев. Основная цель исследования – найти

ответ на вопрос: действительно ли димерные изоосмолярные контрастные вещества проявляют меньшую нефротоксичность, чем низкоосмолярные мономерные контрастные вещества [100].

Хотя результаты исследования P. Aspelin et al. [55] являются обнадеживающими, нельзя сделать вывод, что с помощью иодиксанола можно найти ответы на решение вопросов, связанных с острой почечной дисфункцией, вызванной введением контрастного вещества. Точный механизм развития такой дисфункции остается неясным. Однако экспериментальные данные свидетельствуют, что первичным механизмом является вазоконстрикция артериол, медиатором которой является эндотелин-1, выброс которого происходит в ответ на введение больших гиперосмолярных субстанций, например контрастных веществ, в юктагломерулярный аппарат [123]. Так как нет удовлетворительной модели на животных, на которой была бы воспроизведена острая почечная дисфункция, информацию об этой важной проблеме всегда будут получать из клинических исследований. Поскольку в предшествующих работах были получены противоречивые результаты, есть основания полагать, что в будущих работах, посвященных иодиксанола, также будут противоречивые данные [87].

Исследование P. Aspelin et al. [55] вызвало дебаты. Однако результаты других клинических исследований не показали существенных различий между влиянием на функцию почек иодиксанола и иопамидола [129].

Результаты исследования P. Aspelin et al. [55], возможно, противоречивы по следующим причинам: незначительное число пациентов, у которых развилась острая почечная недостаточность; существенные различия в протеинурии, в длительности диабета и в использовании ингибиторов ангиотензин-преобразующих ферментов в группе иогексола по сравнению с группой иодиксанола; отсутствие стандартизированной интенсивной гидратации пациентов [163]. Более того, в другом клиническом исследовании Baker et al. [152] привели значительно больше случаев нефропатии, наблюдающейся после введения иодиксанола по сравнению с данными исследования P. Aspelin et al. [55]. А в недавних клинических исследованиях никаких существенных различий в воздействии на почки иопамидола 370 и иодиксанола 320 выявлено не было [129]. Katayama et al. [131] сообщили о похожем воздействии на почки иодиксанола и иомепрола после его внутриартериального введения.

Необходимы дальнейшие исследования для доказательства того, что изоосмолярные контрастные вещества менее нефротоксичны *при клиническом использовании* [100, 157].

Таким образом, следует отметить, что почечная недостаточность, обусловленная воздействием контрастного вещества, в основном, зависит от сочетания застоя эритроцитов в vasa recta, почечной вазоконстрикции и токсического воздействия на эпителиальные клетки канальцев, особенно в толстом восходящем отделе петли Генле [16].

Возраст, недостаток соли и воды, хроническая почечная недостаточность, особенно диабетическая нефропатия являются тремя факторами, при которых контрастное вещество наиболее часто вызывает почечную недостаточность с увеличением риска в случаях сочетания лечения нефротоксичными лекарственными препаратами.

До сих пор патогенез нефротоксичности контрастных веществ плохо понимаем [100], но уже ясно, что он включает гемодинамические изменения почечного кровотока, приводящие к гипоксии в мозговом слое почки и прямое цитотоксическое воздействие контрастного вещества на почечные клетки. Ключевыми модуляторами почечной циркуляции после введения контрастного вещества можно считать вазоконстриктор эндотелин и вазодилататор окись азота (NO), которые синтезируются в почках сосудистым эндотелием, так же как и эпителием канальцев и клубочковыми мезангиальными клетками [38]. Проявления нефротоксичности контрастного вещества могут быть частично стимулированы образованием свободных радикалов кислорода. Антиоксиданты, такие как N-ацетилцистеин, могут предотвратить нефропатию, вызванную действием контрастных веществ [157, 158].

Литература

1. Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T., Takashima T., Seez P., Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media // *Radiology* 1990. V. 175. P. 621–628.
2. Sandler C.M. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction – is iodixanol the answer? // *N. Engl. J. Medicine*. 2003. V.348. P. 551–556.
3. Karlsson J.O.G. Preclinical safety assessment of contrast media: predictive value // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. S3–S7.
4. Katzberg W.R. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity // *Radiology*. 1997. V. 204. P. 297–312.
5. Towart R., Golman K. Experimental testing of iodinated contrast media before human testing. In: Thomsen HS, Muller RN, Mattrey RF (eds) *Trends in contrast media*. 1999. Springer. Berlin Heidelberg New York. P. 51.
6. Kalsch W. Biodegradation of the iodinated X-ray contrast media diatrizoate and iopromide // *Sci. Total. Environ.* 1999. V. 225. P. 143–153.
7. Morcos S.K. Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers // *Br. J. radiology*. 1998. V.7. P. 357–365.
8. El-Sayed A.A., Haylor J.L., El Nahas A.M., Salzano S., Morcos S.K. Haemodynamic effects of water-soluble contrast media on the isolated perfused rat kidney // *Br. J. Radiol.* 1992. V. 64. P. 435–439.
9. Margulies K.B., McKinley L.J., Cavero P.G., Burnett J.C. Induction and prevention of radiocontrast-induced nephropathy in dogs with heart failure // *Kidney Int.* 1990. V. P. 1101–1108.
10. Trehwella M., Dawson P., Forsling M., McCarthy P., O'Donnell C. Vasopressin release in response to intravenously injected contrast media // *Br. J. Radiol.* 1990. V. 63. P. 97–100.
11. Liss P., Nygren A., Olsson U., Ulfendahl H.R., Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney // *Kidney Int.* 1996. V. 49. P. 1268–1275.

12. Nygren A, Ulfendahl H.R., Hansell P, Erikson U. Effects of intravenous contrast media on cortical and medullary blood flow in the rat kidney // *Invest. Radiol.* 1988. V. 23. P. 753–761.
13. Morcos S.K., Epstein F.H., Haylor J., Dobrota M. Aspects of contrast media nephrotoxicity // *Eur. J. Radiol.* 1996. V. 23. P. 178–184.
14. Lund G., Einzig J., Salomonowitz E., et al. Effect of prostaglandin inhibition on the renal vascular response to ionic and non-ionic contrast media in the dog // *Acta Radiol.* 1984. V. 25. P. 407–410.
15. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // *N. Engl. J. Med.* 1990. V. 323. P. 27–36.
16. Brezis M., Rosen S. Hypoxia of the renal medulla – its implications for disease // *N. Engl. J. Med.* 1995. V. 332. P. 647–655.
17. Agmon Y., Peleg H., Greenfield Z., Rosen S., Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat // *J. Clin. Invest.* 1994. V. 94. P. 1069–1075.
18. Heyman S.N., Rosen S., Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney // *Exp. Nephrol.* 1994. V. 2. P. 153–157.
19. Brezis M., Greenfield Z., Herman J.J. et al. Experimental nephrotoxicity of radiocontrast agents iohexol, ioxaglate and iothal-amate // *Invest. Radiol.* 1991. V. 26. P. 325–331.
20. Vallance P., Collier J. Biology and clinical relevance of nitric oxide // *Br. Med. J.* 1994. V. 309. P. 543–547.
21. Brezis M.L., Heyman S.N., Dinour D., Epstein F.H., and Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys // *J. Clin. Invest.* 1991. V. 88. P. 390–395.
22. Cantley L.G., Spokes K., Clark B., McMahon E.G., Carter J., Epstein F.H. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction // *Kidney Int.* 1993. V. 44. P. 1217–1223.
23. Touati C., Idee J.M., Deray G., et al. Modulation of renal effects of contrast media by endothelium-derived nitric oxide in the rat // *Invest. Radiol.* 1993. V. 28. P. 814–820.
24. Morcos S.K. Prevention of contrast media-induced nephrotoxicity after angiographic procedures // *J.Vasc. Interv. Radiol.* 2005. V. 16. P. 13–23.
25. Lin J., Bonventre J.V. Prevention of radiocontrast nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005. V. 14. P. 105–110.
26. Beeri R., Symon Z., Brezis M. et al. Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys // *Kidney Int.* 1995. V. 47. P. 1806–1810.
27. Byrd L., Sherman RL. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review // *Medicine.* 1979. V. 58. P. 270–279.
28. Cadicott W.J.H., Hollenberg N.K., Abrams H.L. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media: evidence of vasoconstriction induced by renin-angiotensin system // *Invest. Radiol.* 1970. V. 5. P. 539–547.
29. Katzberg R.W., Meggs L.G., Schulman G., Hollenberg N.K. Contrast medium induced renal vasoconstriction and endogenous vasoconstrictor hormones // *Br. J. Radiol.* 1982. V. 55. P. 266–268.
30. Arend L.J., Bakris J.C., Burnett J.C., Megerian C., Spielman W.S. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media // *J. Lab. Clin. Med.* 1987. V. 10. P. 406–411.
31. Margulies K.B., Hildebrand F.L.J., Heublein D.M., Burnett J.C.J. Radiocontrast increases plasma and urinary endothelin // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1991. V. 2. P. 1041–1045.

32. Heyman S.N., Clark B.A., Kaiser N. et al. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992. V. 3. P. 58–65.
33. Marguiles K.B., McKinley L.J., Burnett J.C. Endothelin in human and canine radiocontrast-induced nephropathy // *J. Vase. Res.* 1992. V. 29. P. 163–164.
34. Heyman S.N., Clark B.A., Cantley L., Spokes K., Rosen S., Brezis M. et al. Effects of ioversol versus iohalamate on endothelin release and radiocontrast nephropathy // *Invest. Radiol.* 1993. V. 28. P. 313–318.
35. Oldroyd S., Slee S.J., Haylor J., Morcos S.K., Wilson C. Role for endothelin in the renal response to radiocontrast media in the rat // *Clin. Sci.* 1994. V. 87. P. 427–434.
36. Oldroyd S.D., Haylor J. L., Morcos S.K. The acute effect of ioversol on kidney function: role of endothelin // *Eur. J. Radiol.* 1995. V. 19. P. 91–95.
37. Brooks D.P., Dennis DePalma P. Blockade of radio-contrast-induced nephrotoxicity by endothelin receptor antagonist, SB209670 // *Nephron.* 1996. V. 72. P. 629–636.
38. Murakami R., Kumazaki T., Tajima H. et al. Excretion of Vasoactive Factors following Contrast Media Exposure in Humans // *Nephron. Clin. Pract.* 2005. V. 101. P. 150–154.
39. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al. A novel vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells // *Nature (London).* 1988. V. 332. P. 411–415.
40. Remuzzi G., Benigni A. Endothelins in the control of cardiovascular and renal function // *Lancet.* 1993. V. 342. P. 589–593.
41. Kohan D.E. Endothelins in the kidney: physiology and pathophysiology // *Am. J. Kidney Dis.* 1993. V. 22. P. 493–510.
42. Oldroyd S.D., Haylor J.L., Morcos S.K. Bosentan, an orally active endothelin antagonist: effect on renal response to contrast media // *Radiology.* 1995. V. 196. P. 661–665.
43. Nord E.P. Renal actions of endothelin // *Kidney Int.* 1993. V. 44. P. 451–463.
44. Mattyus I., Zimmerhackl L.B., Schwarz A. et al. Renal excretion of endothelin in children // *Pediatr. Nephrol.* 1997. V. 11. P. 513–521.
45. Osswald H., Muhlbauer B., Schenk F. Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: an element of metabolic control of kidney function // *Kidney. Int.* 1991. V. 39. Suppl. 32. P. S128–S131.
46. Arakawa K., Suzuki H., Naitoh M. et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium // *Kidney Int.* 1996. V. 49. P. 1199–1206.
47. Katholi R.F., Taylor G.J., McCann W.P. et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline // *Radiology.* 1995. V. 195. P. 17–22.
48. Erley C.M., Duda S.H., Schlepckow S. et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application // *Kidney Int.* 1994. V. 45. P. 1425–1431.
49. Chalmers N., Jackson R.W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment // *Br. J. Radiol.* 1999. V. 72. P. 701–703.
50. Morcos S.K., Brown P.W.G., Oldroyd S., El Nahas A.M., Haylor J. Relationship between the diuretic effect of radiocontrast media and their ability to increase renal vascular resistance // *Br. J. Radiol.* 1995. V. 68. P. 850–853.
51. Brown P., Haylor J.L., El Nahas A.M., Morcos S.K. The functional effects of contrast media on the isolated perfused rat kidney // *Contrib. Nephrol.* 1993. V. 101. P. 235–240.
52. Jakobsen J.A., Berg K.J., Kjaersgaard P. et al. Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention // *Nephron.* 1996. V. 73. P. 549–556.

53. Carraro M., Malalan F., Antonione R. et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial // *Eur. Radiol.* 1998. V. 8. P. 144–147.
54. Bertrand M.E., Esplugas E., Piessens J., Rasch W. Influence of a non ionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: a multicenter, randomized, double-blind study. *Visipaque in percutaneous transluminal coronary angioplasty VIP Trial Investigators* // *Circulation.* 2000. V. 101. P. 131–136.
55. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.-G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348. P. 491–499.
56. Oldroyd S., Haylor J., Morcos S.K., El Nahas A.M. Reduced depression of renal function by iotrolan in the isolated rat kidney // *Eur. J. Radiol.* 1994. V. 68. P. 64–69.
57. Katzberg R.W., Schulman G., Meggs L. et al. Mechanism of the renal response to contrast medium in dogs. Decrease in renal function due to hypertonicity // *Invest. Radiol.* 1983. V. 18. P. 74–80.
58. Katzberg R.W., Pabico R.C., Morris T.W. et al. Effects of contrast media on renal function and subcellular morphology in the dog // *Invest. Radiol.* 1986. V. 21. P. 64–70.
59. Ueda J., Nygren A., Hansell P., Ulfendahl H.R. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney // *Acta Radiol.* 1993. V. 34. P. 83–87.
60. Barrett B.J. Contrast nephrotoxicity // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994. V. 5. P. 125–137.
61. Erley C.M., Burgert K., Langanke J., Osswald H., Risler T. A novel animal model of radiocontrast-induced nephropathy (RCN) // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995. V. 5. P. 426.
62. Porter G.A. Radiocontrast-induced nephropathy // *Nephrol. Dial. Transpl.* 1994. V. 9. P. 146–156.
63. Rudnick M.R., Berns J.S., Cohen R.M., Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism – a clinical review // *Am. J. Kidney Dis.* 1994. V. 24. P. 713–727.
64. Dawson P. On the nephrotic potential of the iodinated intravascular agents // *Adv. X-ray Contrast.* 1993. V. 1. P. 2–9.
65. Dawson P., Freedman D.B., Howell M.J., Hine A.L. Contrast medium-induced acute renal failure and Tamm-Horsfall proteinuria // *Br. J. Radiol.* 1984. V. 57. P. 577–579.
66. Bakris G.L., Burnett J.C. A role for calcium in radiocontrast-induced-reductions in renal hemodynamics // *Kidney Int.* 1985. V. 27. P. 465–468.
67. Rudnick M.R., Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003. V. 4. Suppl. 5. P. S28–33.
68. Tadavarthy S.M., Castaneda W., Amplatz K. Redistribution of renal blood flow caused by contrast media // *Radiology* 1977. v. 122. p. 343–348.
69. Heyman S.N., Brezis M., Reubinoff C.A. et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat // *J. Clin. Invest.* 1988. V. 82. P. 401–412.
70. Katzberg R.W. Contrast medium-induced nephrotoxicity: which pathway? // *Radiology.* 2005. V. 235. P. 752–755.
71. Caldicott W.J.H., Hollenberg N.K., Abrams H.L. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence of vasoconstriction induced by renin-angiotensin system // *Invest. Radiol.* 1970. V. 5. P. 539–547.

72. Katzberg R.W., Morris T.W., Bururgener F.A., Kamm D.E., Fischer H.W. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography // *Invest. Radiol.* 1977. V. 12. P. 381–388.
73. Heyman S.N., Brezis M., Epstein F.H., Spokes K., Silva P., Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast media-induced acute renal failure // *Kidney Int.* 1991. V. 40. P. 632–642.
74. Russo D., Minutolo R., Cianciaruso B. et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995. V. 6. P. 1451–1458.
75. Bakris G.L., Lass N.A., Clock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: a role for dopamine-1 receptors // *Kidney Int.* 1999. V. 56. P. 206–210.
76. Nygren A., Ulfendahl H.R. Effects of high- and low-osmolar contrast media on renal plasma flow and glomerular filtration rate in euvoaemic and dehydrated rats. A comparison between ioxithalamate, iopamidol, iohexol and ioxaglate // *Acta Radiol.* 1989. V. 30. P. 383–389.
77. Liss P., Nygren A., Olsson U. et al. Effects of contrast media and mannitol on renal renal medullary blood flow and aggregation in the rat kidney // *Kidney Int.* 1996. V. 49. P. 1268–1275.
78. Moreau J.F., Droz D., Noel L.H. et al. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media // *Invest. Radiol.* 1980. V. 15. P. S54–60.
79. Hollenberg N.K., Rosen S.M., O'Connor J.F. et al. Effect of aortography on renal hemodynamics in normal man // *Invest. Radiol.* 1968. V. 3. P. 92–95.
80. Norby L.H., DiBona G.F. The renal vascular effects of meglumine diatrizoate // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975. V. 193. P. 932–940.
81. Liss P. Effects of contrast media in renal microcirculation and oxygen tension: an experimental study in the rat [doctoral thesis]. Uppsala, Sweden: Uppsala University, 1996.
82. Diaz-Sandoval L.J., Kosowsky B.D., Losordo D.W. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART Trial) // *Am. J. Cardiol.* 2002. V. 89. P. 356–358.
83. Fischer H.W., Katzberg R.W., Morris T.W., Spataro R.F. Systemic response to excretory urography // *Radiology.* 1984. V.151. P. 31–33.
84. Haller C., Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro // *Invest. Radiol.* 2004. V. 39. P. 149–154.
85. Love L., Johnson M.S., Bresler M.E. et al. The persistent computed tomography nephrogram: its significance in the diagnosis of contrast-associated nephrotoxicity // *Br. J. Radiol.* 1994. V. 67. P. 951–957.
86. Kini A.A., Sharma S.K. Managing the high-risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2001. Suppl. 1. P. S19–S25.
87. Sandler C.M. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction – is iodixanol the answer? // *N. Engl. J. Medicine.* 2003. V. 348. P. 551–556.
88. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media // *Kidney Int.* 1989. V. 36. P. 730–740.
89. Jakobsen J.A., Lundby B., Kristoffersen D.T. et al. Evaluation of renal function with delayed CT after injection of non-ionic monomeric and dimeric contrast media in healthy volunteers // *Radiology.* 1992. V. 182. P. 419–424.
90. Nordby A., Tvedt K.E., Halgunset J., Haugen O.A. Intracellular penetration and accumulation of radiographic contrast media in the rat kidney // *Scanning Microscopy.* 1990. V. 4. P. 651–666.

91. Powell C.J., Holtz E., Bridges J.W. The nephrotoxicity of non-ionic and isosmotic dimeric radiological contrast media // *J. Pathol.* 1985. V. 146. P. 276A.
92. Tervahartiala P., Kivisaari L., Kivisaari R. et al. Contrast media-induced renal tubular vacuolisation: A light and electron microscopic study on rat kidneys // *Invest. Radiol.* 1991. V. 26. P. 882–887.
93. Battenfeld R., Khater A.R., Drommer W. et al. Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats // *Invest. Radiol.* 1991. V. 26. P. 35–39.
94. Dawson P. The non-ionic isotonic contrast agents. Prospectives and controversies // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. S20–S24.
95. Stacul F., Thomsen H.S. Nonionic monomers and dimers // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. 756–761.
96. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.W. and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) (1999) Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report // *Eur. Radiol.* V. 9. P. 1602–1613.
97. Ueda J., Nygren A., Hansell P., Ulfendahl H.R. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney // *Acta Radiol.* 1993. V. 34. P. 83–87.
98. Katholi R.E., Woods W.T.Jr., Taylor G.J. et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. V. 32. P. 64–70.
99. Hizoh I., Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress // *Invest. Radiol.* 2002. V. 37. P. 428–434.
100. Heinrich M.C., Kuhlmann M. K., Gfegic A. et al. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro // *Radiology.* 2005. V. 235. P. 843–849.
101. Andersen K.J., Christensen E.I., Vik H. Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture // *Invest. Radiol.* 1994. V. 29. P. 955–962.
102. Dascalu A., Peer A. Effects of radiologic contrast media on human endothelial and kidney cell lines: intracellular pH and cytotoxicity // *Acad. Radiol.* 1994. V. 1. P. 145–150.
103. Haller C., Schick C.S., Zorn M., Kubler W. Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers // *Cardiovasc. Res.* 1997. V. 33. P. 655–665.
104. Schick C.S., Haller C. Comparative cytotoxicity of ionic and non-ionic radiocontrast agents on MDCK cell monolayers in vitro // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. V. 14. P. 342–347.
105. Hardiek K., Katholi R.E., Ramkumar V., Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. V. 280. P. F61–F70.
106. Yano T., Itoh Y., Sendo T. et al. Cyclic AMP reverses radiocontrast media-induced apoptosis in LLC-PK1 cells by activating a kinase/PI3 kinase // *Kidney Int.* 2003. V. 64. P. 2052–2063.
107. Barrett B.J., Carlisle E.J.. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media // *Radiology.* 1993. V. 188. P. 171–178.
108. Donadio C., Lucchesi A., Tramonti G. et al. Glomerular and tubular effects of contrast media diatrizoate and iopromide // *Ren. Fail.* 1996. V. 18. P. 657–666.
109. Hizoh I., Strater J., Schick C.S. et al. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. V. 13. P. 911–918.

- 110.Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S.Y. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity // *Kidney Int.* 2003. V. 64. P. 128–139.
- 111.Uder M., Utz J., Pahl M.B. et al. Iodinated radiographic contrast media inhibit the capacitative calcium entry into smooth muscle cells of the swine renal artery // *Invest. Radiol.* 2001. V. 36. P. 734–742.
- 112.Uder M., Heinrich M., Jansen A. et al. cAMP and cGMP do not mediate the vasorelaxation induced by iodinated radiographic contrast media in isolated swine renal arteries // *Acta Radiol.* 2002. V. 43. P. 104–110.
- 113.Uder M., Humke U., Pahl M. et al. Nonionic contrast media iohexol and iomeprol decrease renal arterial tone: comparative studies on human and porcine isolated vascular segments // *Invest. Radiol.* 2002. V. 37. P. 440–447.
- 114.Heinrich M., Schneider G., Grgic A. et al. Effects of dimeric radiographic contrast medium iotrolan on swine renal arteries: comparison with monomeric contrast media iohexol and iomeprol // *Invest. Radiol.* 2004. V. 39. P. 406–412.
- 115.Ueda J., Nygren A., Sjoquist M. et al. Iodine concentrations in the rat kidney measured by x-ray microanalysis: comparison of concentrations and viscosities in the proximal tubules and renal pelvis after intravenous injections of contrast media // *Acta Radiol.* 1998. V. 39. P. 90–95.
- 116.Spataro R.F., Fischer H.W., Boylan L. Urography with low-osmolality contrast media: comparative urinary excretion of iopamidol, Hexabrix, and diatrizoate // *Invest. Radiol.* 1982. V. 17. P. 494–500.
- 117.Bakris G.L., Lass N., Gaber A.O. et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals // *Am. J. Physiol.* 1990. V. 258. P. F115–F120.
- 118.Baliga R., Ueda N., Walker P.D., Shah S.V. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. V. 29. P. 465–477.
- 119.Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C. et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. P. 180–184.
- 120.Parvez Z., Rahman M.A., Moncada R. Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat // *Kidney. Invest. Radiol.* 1989. V. 24. P. 697–702.
- 121.Yoshioka T., Fogo A., Beckman J.K. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion // *Kidney Int.* 1992. V. 41. P. 1008–1015.
- 122.Lindholt J.S. Radiocontrast induced nephropathy // *Eur. J. Vasc Endovasc. Surg.* 2003. V. 25. P. 296–304.
- 123.Murphy M.E., Tublin M.E., Li S. Influence of contrast media on the response of rat renal arteries to endothelin and nitric oxide: influence of contrast media // *Invest. Radiol.* 1998. V. 33. P. 356–365.
- 124.Katzberg R.W. What do we really know about contrast medium-induced acute renal failure? // *Invest. Radiol.* 1989. V. 24. P. 219–220.
- 125.Duarte C.G., Zhang J., Ellis S. The SHR as a small animal model for radiocontrast renal failure. Relation of nephrotoxicity to animal's age, gender, strain, and the dose of radiocontrast // *Ren. Fail.* 1997. V. 19. P. 723–743.
- 126.Wang Y.X., Jia Y.F., Chen K.M., Morcos S.K. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers // *Br. J. Radiol.* 2001. V. 74. P. 1103–1108.

127. Rich M.W., Crecelius C.A. Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study // *Arch. Intern. Med.* 1990. V. 50. P. 1237–1242.
128. Morcos S.K., El Nahas A.M. Advances in the understanding of the nephrotoxicity of radiocontrast media // *Nephron.* 1998. V. 78. P. 249–252.
129. Hardiek K., Katholi R., Ogden C., Pianfetti L. Double blind, randomized, comparison of iopamidol 370 and iodixanol 320: renal response in diabetic subjects (abstr). In: Radiological Society of North America scientific assembly and annual meeting program. Oak Brook, 111: Radiological Society of North America. 2003. P. 541.
130. Brown P., Haylor J.L., Cope G.H. et al. Effect of diatrizoate on the function of the isolated perfused rat kidney // *Br. J. Radiol.* 1992. V. 65. P. 1011–1017.
131. Katayama H., Spinazzi A., Fouillet X. et al. Iomeprol: current and future profile of a radiocontrast agent // *Invest. Radiol.* 2001. V. 36. P. 87–96.
132. Idee J.M., Bonnemain B. Reliability of the experimental models of iodinated contrast media-induced acute renal failure. From methodological considerations to pathophysiology // *Invest. Radiol.* 1996. V. 31. P. 230–241.
133. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett B.J. et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study // *N. Engl. J. Med.* 1989. V. 320. P. 143–149.
134. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // *Circulation.* 2002. V. 105. P. 2259–2264.
135. Schwab S.J., Hlatky M.A., Pieper K.S. et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a non-ionic and an ionic radiographic contrast agent // *N. Engl. J. Med.* 1989. V. 320. P. 149–153.
136. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial // *Kidney Int.* 1995. V. 47. P. 254–261.
137. Rudnick M.R., Berns J.S., Cohen R.M., Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1996. V. 5. P. 127–133.
138. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure // *Kidney Int.* 1998. V. 53. P. 230–242.
139. Brezis M., Epstein F.H. A closer look at radiocontrast-induced nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 1989. V. 320. P. 179–181.
140. Gruberg L., Mehran R., Dangas G. et al. Acute renal failure requiring hemodialysis after percutaneous coronary intervention: in-hospital and one-year outcomes // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2001. V. 52. P. 409–416.
141. Gussenhoven M.J., Ravensbergen J., van Bockel J.H. et al. Renal dysfunction after angiography: a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 1991. V. 32. P. 81–86.
142. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality // *Am. J. Med.* 1997. V. 103. P. 368–375.
143. Solomon R., Werner C., Mann D. et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 331. P. 1416–1420.
144. Cochran S.T., Wong W.S., Roe D.J. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model // *Am. J. Roentgenol.* 1983. V. 141. P. 1027–1033.

145. Sabeti S., Schillinger M., Mlekusch W. et al. Reduction in renal function after renal arteriography and after renal artery angioplasty // *Eur. J. Vase. Endovasc. Surg.* 2002. V. 24. P. 156–160.
146. Lufft V., Hoogestraat L., Pels L.M. et al. Angiography for renal artery stenosis: no additional impairment of renal function by angioplasty // *Eur. Radiol.* 2002. V. 12. P. 804–809.
147. Manske C.L., Sprafka J.M., Strony J.T., Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography // *Am. J. Med.* 1990. V. 89. P. 615–620.
148. Speck U. X-ray contrast agents: physico-chemical properties. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG, eds. *Textbook of contrast media*. Oxford, England: Isis Medical Media. 1999. P. 35–45.
149. Morcos S.K. Contrast medium-induced nephrotoxicity. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG, eds. *Textbook of contrast media*. Oxford, England: Isis Medical Media. 1999. P. 135–148.
150. Talner L.B., Rushmer H.N., Coel M.N. The effect of renal artery injection of contrast material on urinary enzyme excretion // *Invest. Radiol.* 1972. V. 7. P. 311–322.
151. Reed J.R., Williams R.H., Luke R.G. The renal hemodynamic response to diatrizoate in normal and diabetic rats // *Invest Radiol.* 1983. V. 18. P. 536–540.
152. Baker C.S., Wragg A., Kumar S. et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. V. 41. P. 2114–2118.
153. Gomes A.S., Lois J.F., Baker J.D. et al. Acute renal dysfunction in high risk patients after angiography. Comparison of ionic and nonionic contrast media // *Radiology.* 1989. V. 170. P. 65–68.
154. Kinnison M.L., Powe N.R., Steinberg E.P. Results of randomized controlled trials of low-versus high-osmolality contrast media // *Radiology.* 1989. V. 170. P. 381–389.
155. Katholi R.E., Taylor G.J., Woods W.T. et al. Nephrotoxicity of non-ionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media: a prospective double-blind randomized comparison in human beings // *Radiology.* 1993. V. 186. P. 183–187.
156. Taliercio C.P., Vliestra R.E., Ilstrup D.M. et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. V. 7. P. 384.
157. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies // *CMAJ.* 2005. 24. V. 172. P. 1461–1471.
158. Tepel M., Zidek W. Acetylcysteine and contrast media nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002. V. 11. P. 503–506.
159. Deray G., Jacobs C. Renal tolerance of nonionic dimers // *Invest. Radiol.* 1996. V. 31. P. 372–377.
160. Stacul F. Current iodinated contrast media // *Eur. Radiol.* 2001. V. 11. P. 690–697.
161. Clauss W., Dinger J., Meissner C. Renal tolerance of iotrolan 280: a meta-analysis of 14 double-blind studies // *Eur. Radiol. Suppl.* 2. V. 5. P. 579–584.
162. Jakobsen J.A. Renal experience with Visipaque // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. S16–S19.
163. Gruber S.J., Shapiro C.J. Nephropathy induced by contrast medium (letter) // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348. P. 2257.

Глава 5. Влияние контрастных веществ на функцию сердца, сосудов, мозга, легких и щитовидной железы

Помимо традиционно рассматриваемых нефротоксичности рентгеноконтрастных веществ и *их воздействия* на иммунную систему, во многих исследованиях изучено влияние контрастных веществ на функцию сердца, сосудов, мозга, легких и щитовидной железы. Это воздействие может проявляться не только при внутривенном, но и при прямом введении контрастных веществ в артериальное русло. Знание особенностей влияния контрастных веществ на органы и системы человеческого организма поможет в выборе альтернативных методик обследований, в том числе малоинвазивной процедуры – КТ с внутривенным болюсным контрастным усилением.

5.1. Влияние рентгеноконтрастных веществ на сердечно-сосудистую систему

Оценка безопасности воздействия контрастных веществ на сердечно-сосудистую систему основана на изучении их воздействия на сердце, крупные сосуды и микроциркуляторное русло.

В настоящее время лучше всего изучены причины побочного воздействия контрастных веществ на сердце, однако это не сделало их понимание более ясным. Воздействие на сердце происходит непосредственно и опосредованно, как на миокард, так и на коронарные артерии [1].

Хорошо документирован тот факт, что йодистые контрастные вещества вызывают некоторые формы гемодинамических или реологических изменений во время их введения в сосуды. Основным гемодинамически значимым следствием инъекции йодистых ионных и неионных контрастных веществ является некоторая степень вазодилатации, проявляющейся чувством жара и даже боли, что может вызвать движение пациента и привести к снижению качества рентгенологического диагностического изображения. Так, наиболее ранние препараты из группы высокоосмолярных рентгеноконтрастных веществ часто характеризовались тем, что вызывали сильную боль во время внутриартериального введения. Их высокая осмолярность (в 7–8 раз превышающая осмолярность плазмы) была главной причиной развития вазодилатации. При использовании низкоосмолярных контраст-

ных веществ, осмолярность которых только в 2–3 раза выше осмолярности плазмы крови, гемодинамических и кардиоваскулярных изменений наблюдается меньше, а вазодилатация и чувство дискомфорта во время ангиографии возникают в меньшей степени [2].

Периферическая вазодилатация – вероятно, наиболее важное проявление сердечно-сосудистого действия контрастного вещества, а клиницисты наиболее часто опасаются фибрилляции желудочков и кардиогенного шока [3].

Внутрисосудистое введение гиперосмолярных контрастных веществ вызывает увеличение объема циркулирующей крови. Поскольку вода забирается из экстраваскулярного пространства, это приводит к расширению сосудов, уменьшению их системного сопротивления, снижению артериального давления, повышению сердечного давления и увеличению сердечного выброса [4, 5].

При введении контрастного вещества в левый желудочек сердца наблюдается снижение артериального давления и увеличение числа сердечных сокращений. Иодиксанол меньше влияет на систолическое давление и частоту сердечных сокращений при вентрикулографии, чем иопромид [6], а также на сократительную функцию левого желудочка, чем иоксагат [6–10].

При введении в коронарные артерии ионных мономеров наблюдается временное подавление сократительной функции левого желудочка, что связано с осмолярностью раствора. Инъекция иоксаглата (ионного димера) вызывает похожие изменения, но в меньшей степени – наблюдается легкое непродолжительное снижение сократительной функции левого желудочка, в то время как инъекция неионных мономеров фактически усиливает систолическое сокращение левого желудочка [5, 6, 11]. Более того, при сравнении с неионными мономерами инъекция иоксаглата сопровождается высокой частотой некоторых реакций, таких, как тошнота и рвота [12, 13]. Эти симптомы проявляются с такой же частотой, что и при введении диатризоата [14].

Во время коронарной ангиографии перед и после острой левожелудочковой сердечной недостаточности у анестезированных собак мониторимые гемодинамические параметры были ближе к исходным после введения иодиксанола, чем после введения иогексола или иоксаглата [15]. Во время коронарной инъекции 22 мл иодиксанола в течение 45 секунд через катетер, введенный в сердце собаки под наркозом, иодиксанол был значительно менее аритмогенным, чем иоксагат и иотролан [16]. Используя похожую модель на собаках, Morris et al. [17] установили, что иодиксанол имеет существенно меньшее аритмогенное действие, чем иопамидол.

После интракоронарного введения контрастного вещества наблюдается электрофизиологический эффект, который называется транзиторным снижением частоты сердечных сокращений. При этом отмечается удлинение интервала Q-T и снижение порога фибрилляции желудочков. Низкоосмолярные контрастные вещества вызывают менее выраженные изменения

этих параметров по сравнению с высокоосмолярными контрастными веществами [11].

Однако в обеих ситуациях с прямым введением контрастного вещества – при вентрикулографии и прямой коронарографии – хотя и наблюдаются изменения гемодинамики, они все же редко приводят к каким-либо последствиям.

Поскольку вазодилатационные свойства контрастного вещества тесно связаны с осмолярностью, ожидалось, что внедрение в клиническую практику неионных изоосмолярных контрастных веществ уменьшит это побочное действие еще значительно.

Действительно, эксперименты на животных показали уменьшение вазодилатационных свойств неионного димера иотролана [18], а ранние клинические исследования подтвердили уменьшение чувства тепла (жара) после введения неионного димера иодиксанола по сравнению с другими контрастными веществами [19].

Однако вазодилатационное действие контрастного вещества не полностью зависит от осмолярности, а является следствием многофакторного феномена [20].

Было предложено несколько механизмов, объясняющих вазодилатационное действие контрастного вещества.

Первый – гипотензивный ответ на контрастные вещества происходит из-за их очень высокой осмолярности. Однако, например, хлорид натрия [21], глюкоза и мочевины вызывают похожую гипотензию [22, 23].

Второй – выброс калия клетками красной крови может быть ответственным за наблюдаемую гипотензию, поскольку калий, как было показано, уменьшает сосудистое сопротивление [23].

Третий – вазодилатация, вызываемая контрастным веществом, не очень проявляется при спинальной анестезии или химической блокаде автоматической нервной системы, указывая на прямое действие введенного контрастного вещества на стенку сосуда [21].

Однако ни один из механизмов, приведенных выше, не может быть основанием для удовлетворительного объяснения вазодилатации, вызываемой контрастными веществами [4].

Ускорение периферического кровотока и клинически проявляющееся ощущение тепла, наблюдаемые после инъекции изоосмолярных контрастных веществ свидетельствуют о том, что их нельзя считать гемодинамически инертными [2].

При интраартериальном введении все высокоосмолярные и низкоосмолярные контрастные вещества обеспечивают одинаковую контрастность артериальных сосудов. Высокоосмолярные контрастные вещества забирают больше воды из стенок капилляров и венул, и поэтому можно было бы ожидать меньшей концентрации йода в венозном русле по сравнению с тем, когда используются низкоосмолярные контрастные вещества [5]. Такие различия уже описаны. Однако не ясно, имеют ли они клиническое значение [24].

Если контрастное вещество вводится внутривенно для дигитальной субтракционной ангиографии или для КТ – его разбавление в крови будет больше при использовании высокоосмолярного контрастного вещества [5]. Korman [25] показал чуть большее усиление плотности аорты при использовании иопамидола по сравнению с некоторыми высокоосмолярными контрастными веществами. Однако другие авторы полагают, что различия контрастирования при сравнении результатов у отдельных индивидуумов и так могут быть существенными. Поэтому такие минимальные различия в фармакокинетике различных уроангиографических контрастных веществ не имеют диагностического значения [5].

Несмотря на изоосмолярность иодиксанола после его введения, сначала наблюдается небольшое первоначальное уменьшение скорости кровотока, а затем ее увеличение, длящееся около двух минут с пиком в пределах 30 секунд после инъекции [2]. В то же время увеличение скорости кровотока после введения иодиксанола было значительно меньшим, чем после введения в кровеносное русло неионных мономеров [2, 26].

Неионный димер иотролан также вызывает существенно большее начальное снижение скорости кровотока, чем ионное контрастное вещество диатризоат меглюмина [18]. По другим данным существенного различия в замедлении кровотока, вызванного введением иодиксанола или иопромида при температуре 37°C вопреки различиям их вязкости, не наблюдается [26].

Вообще следует иметь в виду, что кратковременное замедление скорости кровотока по бедренной артерии сразу после инъекции, наблюдаемое при внутриаартериальном введении как неионных мономеров, так и неионных димеров, прямо согласуется с законом Пуазеля, который гласит, что скорость потока обратно пропорциональна вязкости жидкости. Вязкость контрастного вещества является также одной из причин возможных осложнений. Все контрастные вещества имеют вязкость выше, чем вязкость крови, а вязкость неионных низкоосмолярных контрастных веществ выше, чем вязкость высокоосмолярных контрастных веществ. Однако вязкость *per se* не является прямой причиной развития побочных реакций [27]. Более вязкие контрастные вещества больше снижают скорость артериального кровотока. Ионные контрастные вещества, с вязкостью чуть выше вязкости цельной крови, лишь незначительно или вообще не уменьшают скорость кровотока [28].

Нередко ограниченное использование неионных димеров для артериографии объясняется высокой вязкостью этих препаратов. При введении вручную, особенно через длинный тонкий катетер, процедура, действительно, может быть достаточно сложной. Однако при использовании автоматических инъекторов проблема решается просто, так как при температуре 37°C имеется лишь незначительное различие в вязкости наиболее концентрированных контрастных веществ [29, 30].

Таким образом, подогрев неионных димеров перед их использованием (что происходит при КТ с болюсным контрастным усилением, когда в автоматическом инъекторе контрастное вещество подогревается до

температуры тела) может минимизировать затруднения, связанные с их вязкостью [5].

Многие исследователи считают, что высокая вязкость неионных димеров не имеет никакого клинического значения. Klow et al. [30] сообщили, что нельзя было различить тип контрастного вещества – дифференцировать иодиксанол 320 и иогексол 350 – во время инъекции вручную через катетер. Gmeinwieser et al. [29] сделали такие же комментарии на основе их опытов с иотроланом.

Не будучи вредной, повышенная вязкость неионных димеров может быть полезной при визуализации магистральных артерий, так как для лучшей визуализации сосудов время прохождения болюса контрастного вещества через артерии должно быть как можно большим. Так, в экспериментальных исследованиях на животных было показано, что иотролан реально обеспечивает более длительное контрастирование сосудов, чем ионные контрастные вещества [28].

При кардиоваскулярных исследованиях с использованием изоосмолярных неионных димеров, возможно, происходит медленная диффузия больших молекул контрастного вещества сквозь сосудистую стенку из сосудистого русла, чем можно объяснить получение изображений улучшенного качества в венозную фазу ангиографии и в артериальную фазу при внутривенном введении контрастного вещества [31]. Нет никаких сомнений, что эти свойства идут на пользу неионным димерам. Однако в большом количестве сравнимых исследований показаны эквивалентные результаты при использовании неионных мономерных и димерных контрастных веществ [19].

Неионные димеры в силу своей низкой токсичности просто незаменимы при выполнении диагностических и лечебных процедур, требующих использования больших доз контрастного вещества [31]. Это имеет значение для внутривенной дигитальной субтракционной ангиографии, венозной фазы ангиографии, спленопортографии, КТ-портографии, КТ-ангиографии и для КТ с болюсным контрастным усилением.

В некоторых исследованиях сравнивали неионные мономеры (иогексол, иопромид и иопамидол) в концентрации 350–370 мг/мл с иодиксанолом (320 мг/мл). Другие исследователи использовали меньшие концентрации и сравнивали такие же неионные мономеры (300 мг/мл) с иотроланом (280 мг/мл) или иодиксанолом (270 мг/мл). Никаких различий в эффективности этих препаратов ни в одном из 13 исследований, за исключением одного [32], выявлено не было.

Bien S. [32] сообщил об улучшенной визуализации малых сосудов при церебральной ангиографии в случае использования иотролана по сравнению с неионными мономерами. В клинических исследованиях было показано, что для обеспечения эквивалентного контрастирования сосудов возможно снизить концентрацию неионных димеров. Также было показано, что ангиограммы, полученные с использованием иодиксанола 320 мг/мл были такого же качества, что и ангиограммы, полученные при использовании других контрастных веществ в концентрации 350–370 мг/мл. А иодиксанол

270 мг/мл позволял получать ангиограммы такого же хорошего качества, что и ангиограммы при использовании сравнимых контрастных веществ в концентрации 300 мг/мл [19].

Silvay-Mandau et al. [33] сообщили результаты мультицентрового клинического европейского исследования, где сравнивался иотролан с неионными мономерами у 2410 пациентов после внутриаартериального или внутривенного введения контрастных веществ. Во время внутриаартериального введения иотролана было мало случаев возникновения чувства жара ($p = 0,0001$) и боли ($p = 0,0001$).

В другом мультицентровом клиническом исследовании [34] оценивали переносимость иодиксанола по сравнению с иопромидом у 2490 пациентов, которым выполняли дигитальную субтракционную ангиографию и обычную ангиографию. Боль и/или выраженное чувство жара были у 4,1% пациентов, которым вводили иодиксанол, и у 19,8% при введении иопромидом. Значительно меньшая частота и/или интенсивность чувства жара при введении иодиксанола показана и в других исследованиях при ангиографии, флебографии, урографии и КТ с контрастным усилением [5–7, 10, 26, 29, 30, 32, 35–42].

Palomaki et al. [43] сравнили 77 пациентов, которым вводили и 128 пациентов, которым не вводили неионные контрастные вещества. Никакого вредного воздействия на тяжесть инсульта или выздоровление пациентов введение неионных контрастных веществ, например, при КТ с контрастным усилением не оказывает.

Все контрастные вещества являются антикоагулянтами, и это их свойство особенно важно при выполнении ангиографических процедур. У неионных соединений антикоагулянтные свойства менее выражены. Поэтому вероятность образования тромба в катетере или шприце, содержащих эти контрастные вещества, является высокой [44]. Однако при соответствующей технике выполнения исследования это не имеет клинического значения [11]. Возможность появления тромбов, прежде всего, связана с флебографией, когда контакт контрастного вещества с сосудистой стенкой происходит продолжительное время.

5.2. Поток крови в микроциркуляторном русле

При изучении микроциркуляции влияние вязкости контрастного вещества на поток крови и ее реологические свойства остается неясным.

Считается, что вязкие растворы контрастного вещества, смешанные с кровью, вызывают временное замедление потока крови через микроциркуляторное русло. Morris et al. [45] и Hagen, Wenzel-Hora [46] наблюдали задержку контрастирования в зоне интереса во время внутривенной дигитальной субтракционной ангиографии при использовании иотролана по сравнению с иопромидом.

Одни из воздействий осмолярности зависят от электрического заряда, другие – нет. Например, коронарная вазодилатация наблюдается при вве-

дении гипертонического раствора независимо от его электрического заряда. Инъекция неионного гипертонического раствора в левый желудочек сердца может временно улучшить его сократимость. В то время как контрастное вещество с похожей осмолярностью, но содержащее ионы, вызывает угнетение сократимости миокарда [27]. Поэтому неионные контрастные вещества для таких процедур предпочтительнее.

Klorp et al. [47] показали, что при введении изотоничного контрастного вещества в интактное сердце крысы изменений в микроциркуляторном русле или не наблюдается, либо они проявляются в малой степени. Более того, доклинические и клинические исследования не показали никакого увеличения болевых ощущений или побочных реакций, которые могли бы быть связаны с нежелательным действием повышенной вязкости «микстуры», состоящей из цельной крови и контрастного вещества и проходящей через микроциркуляторное русло [2].

Теоретически высокая вязкость болюса может пролонгировать время гипоксии, а осмолярность – усугубить это отрицательное действие, так как вода не оттягивается из внесосудистого пространства и не усиливает транзит контрастного вещества [5, 20]. Однако это теоретическое предположение требует дальнейших исследований и клинической оценки, так как выглядит сомнительным [20], поскольку если время гипоксии существенно удлиняется, должна развиваться ишемия и проявляться ее клинические признаки, например, боль при ангиографии. На практике все наоборот: боль при бедренной ангиографии меньше при контрастировании неионными димерами, чем при использовании мономеров [5, 20]. Stacul F. [5] полагает, что в малых кровеносных сосудах характеристики потока отличаются от традиционного представления о вязкости потока, так как скорость кровотока зависит от степени деформации клеток, степени трения о стенки сосуда и склонности к агрегации.

Сосудистые эндотелиальные клетки могут непрерывно синтезировать окись азота, и было показано, что окись азота может быть потенциальным вазодилататором [48, 49].

Jun et al. [4] предположили, что вазодилатационное действие контрастного вещества может быть задействовано в усиление образования окиси азота, которая выступает медиатором гипотензивного ответа на введение контрастного вещества. Они изучили способность двух специфических ингибиторов образования окиси азота NG-монометил-L-аргинина (L-NMMA) и метилового эфира NG-нитро-L-аргинина (L-NAME) блокировать гипотензивный ответ на введение контрастного вещества у анестезированных крыс с нормальным артериальным давлением. Было установлено, что у крыс, получающих премедикацию с ингибиторами образования окиси азота – L-NMMA и L-NAME, гипотензивный ответ на контрастное вещество не был ингибирован. Поэтому гипотензивный ответ на брадикинин, эндотелинзависимый NO вазодилататор, был существенно ингибирован премедикацией с L-NMMA и L-NAME. Данные, полученные Jun et al. [4], свидетельствуют о том, что гипотензия, индуцированная контрастным веществом, по-види-

тому, не может быть обусловленной преимущественно образованием окиси азота.

Высокоосмолярные ионные рентгеноконтрастные вещества вызывают в сосудах выброс эндотелина-1 и активацию тучных клеток [50]. Иомепрол, неионное контрастное вещество, не активирует сердечные тучные клетки. Simon et al. [50] провели исследование с иопромидом и установили, что во время коронарной ангиографии уровень эндотелина-1 существенно не менялся, так же как и не было активации сердечных тучных клеток.

Эндотелин запускает вазодилатационные медиаторы образования окиси азота и получаемого из эндотелия гиперполяризационного фактора [4].

Механизм вклада эндотелиальной гиперполяризации, вызванной открытием K^+ -каналов во время гиперосмотической стимуляции, в вазодилатацию не ясен [4]. Потенциально может быть электрическое соединение между эндотелием и гладкомышечными клетками, которое и приводит к вазодилатационному ответу [51].

Альтернативно эндотелиальная гиперполяризация может усилить клеточные вторичные послания и в дальнейшем вызвать вазодилатацию путем передачи этих факторов на подлежащие гладкомышечные клетки через мышечно-эндотелиальное соединение [52].

Jun et al. [4] считают, что открытие K^+ -каналов в сосудистом эндотелии и последующая гиперполяризация отвечают за вазодилатацию и что в ответ на гиперосмолярность системный вазодилатационный ответ на контрастное вещество независим от выброса NO.

5.3. Действие контрастных веществ на клетки сосудов человека

Качество изображения, получаемое при рентгенологическом исследовании с использованием контрастного вещества, во многом зависит от концентрации йода в зоне интереса. *Все контрастные вещества являются малыми молекулами и легко проникают через нормальный эндотелий в интерстициальное пространство. Поэтому количество контрастного вещества в кровеносных сосудах со временем уменьшается, так же как и по причине его разведения в циркулирующей крови.* Кроме того, гиперосмолярный болюс контрастного вещества тянет жидкость из межсосудистого пространства и саморазбавляется [31].

Здесь уместно напомнить, что одной из первых мотиваций Т. Almen при разработке низкоосмолярных контрастных веществ была минимизация проявлений этого феномена жидкости для достижения максимальной концентрации контрастного вещества (йода) в венозных сосудах с целью получения качественного изображения венозной фазы ангиографии при внутриаптериальном введении контрастного вещества [53].

Теоретические рассуждения Т. Almen имеют силу, так как низкоосмолярные контрастные вещества обеспечивают высокую концентрацию йода на другой стороне циркуляторного русла (например, в венозных сосудах) по-

сле введения его с противоположной стороны циркуляторного русла (в артерии).

Следует помнить, что контрастные вещества в кровеносных сосудах обладают токсическим действием на эндотелий [54–57].

Цитотоксическое действие контрастного вещества может быть спровоцировано повреждением клеточных мембран или быть связанным с клеточным метаболизмом [55]. При использовании высокоосмолярных контрастных веществ повреждения эндотелия самые значительные. По мнению Laerum F. [55], ионное низкоосмолярное контрастное вещество иоксаглат более цитотоксично, чем неионные контрастные вещества, а его цитотоксическое действие занимает срединную позицию между высокоосмолярными ионными контрастными веществами и низкоосмолярными неионными контрастными веществами. В то же время Veunon et al. [54] считают, что иоксаглат обладает более токсичным воздействием на сосудистый эндотелий, чем диатризоат.

Цитостатическое действие вызывалось и при использовании гипертонических растворов маннитола. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что как осмолярность, так и химическая природа контрастного вещества определяют его цитотоксическое действие. По-видимому, имеется два главных фактора, влияющих на биологическую совместимость рентгеноконтрастных веществ, – это заряд иона и гипертоничность [58].

Ионные контрастные вещества могут вызывать цитостатическое и цитотоксическое действие на гладкомышечные клетки сосуда, сравнимое с тем, что наблюдается при их воздействии на эндотелиальные клетки [55]. Иопромид и иотролан не оказывают цитотоксического или цитостатического действия на гладкомышечные клетки сосудов, что подтверждает преимущества неионных контрастных веществ над ионными и фактически нулевую хемотоксичность неионных димеров, обладающих высокой степенью гидрофильности, незначительной связываемостью с белками и наименьшим взаимодействием с ферментами [58, 59].

Также установлено, что неионные мономеры и неионные димеры никаким вредным воздействием на стенку сосуда при прямом воздействии во время ангиопластики не обладают [60]. *Прямого стимулирующего действия контрастного вещества на гладкомышечные клетки сосудов, которое может привести к рестенозу после ангиопластики, нет.* Маловероятно, что неионные контрастные вещества, используемые во время ангиопластики, усилят повреждение гладкомышечных клеток сосудов, которое может наблюдаться во время этой процедуры. Однако нельзя исключить, что цитотоксическое действие ионных контрастных веществ может способствовать процессу рестеноза после ангиопластики сосуда [60]. Возможно, действие контрастных веществ на рост гладкомышечных клеток сосудов связано с их цитотоксичностью, так как не отмечено никакого воздействия на рост клеток при использовании иопромиды и иотролана. Отсутствие роста отмечено и при использовании ионных контрастных веществ иоксаглата и диатризоата. Такое подавление роста, скорее всего, обусловлено прямым, смертельным

для клетки, токсическим воздействием, чем взаимодействием контрастного вещества с механизмом роста гладкомышечных клеток сосуда [60].

Йодистые контрастные вещества существенно повышают апоптоз (программированную смерть клеток). Это действие йодистых контрастных веществ зависит от их химической структуры, ионные контрастные вещества вызывают апоптоз чаще, чем неионные. Более того, йодистые контрастные вещества нарушают противоапоптозное действие липополисахаридов и вызывают апоптоз через независимый р38 MAPK путь, что проявляется в деполяризации митохондрий, а через индукцию нейтрофильного апоптоза могут существенно навредить защитной иммунной системе пациента и проявлению воспалительного ответа [61].

Неионные контрастные вещества, включая иодиксанол, оказывают меньшее воздействие на морфологию клеток красной крови, на агрегацию, чем ионные контрастные вещества. Было доказано, что хотя вязкость крови в сочетании с неионным контрастным веществом увеличивается при повышении концентрации контрастного вещества при высокой скорости потока, она фактически падает при повышении концентрации контрастного вещества в сосудах с низкой скоростью потока [62]. Следовательно, в сосудистом русле вязкость «микстуры», состоящей из крови и контрастного вещества, нельзя предсказать только на основе знаний о вязкостях крови и контрастного вещества [2].

В большинстве случаев ионные контрастные вещества сильнее воздействуют на биологический материал, например на ферменты, чем неионные контрастные вещества [58, 59].

В литературе поднимаются вопросы относительно аритмогенности неионных контрастных веществ. Некоторые экспериментальные исследования подтверждают, что наличие физиологических концентраций ионов натрия и кальция в растворе контрастного вещества может быть полезным и эти ионы, вероятно, следует добавлять в растворы неионных контрастных веществ [63].

Наличие ионов *per se* не увеличивает и не уменьшает процесс тромбообразования в коронарных артериях [65].

В ряде случаев может наблюдаться и клинически значимый кратковременный подъем концентрации сывороточного калия [66]. Ранее выполненные исследования [66, 67] не только *in vivo* на кроликах, но и *in vitro* при использовании свежей человеческой крови показали, что йодистые контрастные вещества увеличивают уровень калия в крови. Внутривенное введение контрастного вещества вызывает большее повышение уровня сывороточного калия, чем внутриартериальное введение, из-за более длительного времени контакта контрастного вещества с кровью. Nayaakawa K. et al. [68] предположили, что когда контрастное вещество смешивается с медленно-текущей венозной кровью, образуется избыток ионов калия, превышающий их нормальную концентрацию, и когда эта смесь попадает в сердце, там происходит гиперкалиемия, вызывающая временное снижение функции левого желудочка. Следовательно, этот выброс калия может играть роль

в угнетении функции левого желудочка, вызванной контрастными веществами [66, 67].

Hayakawa K. et al. [68] также изучали вопрос, может ли увеличение уровня сывороточного калия после введения контрастного вещества быть вызвано гемолизом, что оценивалось по уровню сывороточного гаптоглобина и гемоглобина. Для этого они использовали три методики: измерение гаптоглобина, свободного гемоглобина и сравнение кривой выброса калия, обусловленного введением контрастного вещества и индуцированного дистиллированной водой. Свежую человеческую кровь смешивали *in vitro* с контрастным веществом в соотношении 10 : 2, что обеспечивало стабильный выброс калия из крови. Уровень выброса калия, сывороточный гаптоглобин и свободный гемоглобин измеряли через 30 минут. Были использованы экспозиции с контрастными веществами (урографин 76%, иопамирон 370, гексабрикс 320) и физраствором. Установлено, что уровень сывороточного гаптоглобина не коррелировал с уровнем выброса калия. Уровень сывороточного свободного гемоглобина существенно не увеличивался, корреляции между изменениями уровня свободного гемоглобина и скоростью выброса калия также не было. Гемолиз, вызванный водой, происходил мгновенно, хотя выброс калия, обусловленный контрастными веществами, происходил медленно и линейно коррелировал с временем экспозиции. И хотя механизм подъема уровня калия все еще не ясен, данные Hayakawa K. et al. [68] свидетельствуют о том, что *гемолиз вряд ли ответственен за выброс калия. Увеличенная проницаемость мембран клеток крови является другим возможным объяснением. С этой точки зрения осмолярность контрастного вещества играет важную роль, так как высокоосмолярные контрастные вещества вызывают деформацию и сокращение клеток красной крови* [69]. Снижение уровня сывороточного гаптоглобина, вызванного контрастными веществами, было существенно большим чем в контрольной группе, где использовался изотоничный солевой раствор. Различия между группами были благодаря действию гемодилюции при использовании контрастных веществ. И большее снижение сывороточного гаптоглобина было в тестах с контрастными веществами, чем в изотоничном растворе, что можно объяснить дополнительным забором воды из клеток крови гипертоничными контрастными веществами [68].

Бурное развитие технологий медицинской визуализации свидетельствует о том, что в ближайшее время методы непрямого контрастирования сердца и сосудов, такие как МДКТ (в сочетании с болюсным контрастным усилением), будут вытеснять прямые диагностические процедуры.

5.4. Нейротоксичность контрастных веществ

Гематоэнцефалический барьер образован одним слоем эндотелиальных клеток, плотно прилежащих друг к другу и функционирующих одновре-

менно. Однако функциональное взаимодействие может быть нарушено различными путями, без нарушения морфологического строения [70].

Известно, что внутрисосудистое введение контрастных веществ может иногда вызывать селективное осмотическое разрушение гематоэнцефалического барьера, что проявляется признаками прямой нейротоксичности, такими как транзиторная корковая слепота, конвульсии, апноэ и заторможенность [71].

Механизм нейротоксичности контрастных веществ обусловлен тем, что гиперосмолярное контрастное вещество оттягивает на себя воду и деформирует клетки. При этом в зависимости от степени осмолярности и химической структуры контрастного вещества увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Контрастное вещество проникает в мозг и субарахноидальное пространство. О прямой стимуляции и возбуждении нейронов контрастным веществом со спонтанным появлением низких волн и электрографических приступов на электроэнцефалограмме сообщалось по результатам экспериментов на животных [72–74]. Большинство проявлений реакций ЦНС, таких как эпилептический припадок, может быть обусловлено нарушением гематоэнцефалического барьера. Эпилептогенное действие контрастного вещества может быть обусловлено подавлением функции синапсов, наблюдаемой, например, при воздействии таких классических эпилептогенных веществ, как пикротоксин [72–74]. Экспериментальные исследования на животных показывают, что эпилептики связаны как с осмолярностью, так и с хемотоксичностью [75]. Ионная природа высокоосмолярных контрастных веществ ответственна за воздействие на нервную систему: после прямого введения ионного (даже изотоничного) контрастного вещества в передний корешок и кортикальные нервы появлялся спонтанный блок этих нервов [76].

Во многих случаях серьезных побочных реакций на контрастное вещество имелось предшествующее повреждение гематоэнцефалического барьера, обусловленное сосудистыми нарушениями (при инсульте или опухоли). В этих случаях гипертоничность контрастного вещества достоверно является токсичной для мозга, и выраженность действия контрастного вещества зависит от места повреждения.

Начиная с работы Kendall, Pullicino (1980) [77], значение и риск йодистых контрастных веществ в острую фазу ишемии мозга находится в состоянии дебатов. В этой работе Kendall, Pullicino [77] сообщают о плохом прогнозе у пациентов с инсультом, подвергнутых КТ с внутривенным контрастным усилением. Они утверждали, что негативное действие может быть обусловлено дальнейшим повреждением гематоэнцефалического барьера и/или прямым нейротоксическим воздействием контрастного вещества на мозг. Следовательно, можно считать, если после КТ-исследования у пациентов с нарушением гематоэнцефалического барьера необходимо дообследование, то следует выполнять не КТ, а МРТ головного мозга [20].

В 1984 г. Wilcox, Sage [78] установили прямую корреляционную связь между вязкостью рентгеноконтрастного раствора и величиной поврежде-

ния гематоэнцефалического барьера. Но, к сожалению, они использовали гиперосмолярные контрастные вещества с различной вязкостью, и поэтому действие вязкости и осмолярности на гематоэнцефалический барьер нельзя было дифференцировать, что делало картину в целом недостоверной. Более того, имеются данные, что при осмолярности контрастного вещества ниже 700 мОсм/кг воды гематоэнцефалический барьер не прорывается и поэтому изоосмолярности контрастного вещества для предотвращения повреждения гематоэнцефалического барьера не требуется [20].

В трех сравнительных исследованиях [32, 79, 80] церебральной ангиографии никаких существенных различий электроэнцефалограммы или побочных проявлений, связанных с неврологической безопасностью, не наблюдалось.

Благодаря изотоничности иодиксанол минимально воздействует на гематоэнцефалический барьер при интракаротидной инъекции кроликам. В отличие от иопентола и иогексола [81] введение контрастных веществ в цистерны мозга кроликов показало, что иодиксанол существенно лучше переносится, чем иотролан [82]. Иопромид не рекомендован для интратекального использования. Когда он применялся интратекально, имели место серьезные побочные реакции, такие как смерть, конвульсии, мозговое кровотечение и кома [83].

Проявлением нейротоксичности контрастного вещества может быть субарахноидальное кровотечение. Sharp S. et al. [84] наблюдали псевдоострое субарахноидальное кровотечение после введения большой дозы гепарина и внутрисосудистого введения контрастного вещества во время коронарной ангиографии и стентирования. На последующей КТ головного мозга выявлено субарахноидальное усиление, обусловленное наличием контрастного вещества.

Согласно EB50 (действенная доза для достижения тревожного поведения 50% животных), которая отражает прямую нейротоксичность, между контрастными веществами имеются некоторые различия. Например, иопамидол имеет EB50, которая в три раза больше, чем у иопромида [85]. Высокой нейротоксичностью объясняется тот факт, что иопромид нельзя применять для миелографии, тогда как иопамидол можно [20]. Это может быть также одной из причин, почему Rosati et al. [86] выявили существенно большую частоту воздействия на нервную систему иопромида, чем иомепрола. С другой стороны, иопромид не имел отличий, когда его тестировали при церебральной ангиографии [87]. Правда, в этом исследовании никак не было отражено состояние гематоэнцефалического барьера.

Очевидно, что введение ионных контрастных веществ вызывает выраженные побочные реакции, включая поперечный миелит, восходящую нейропатию и смерть [88]. Из клинических исследований ясно, что вероятность таких реакций при введении ионных контрастных веществ очень высока.

Интратекальное введение ионных контрастных веществ может вызывать тяжелые и смертельные нейротоксические реакции из-за их гиперосмолярности и ионной природы [72]. Поэтому для рентгенологического исследования ЦНС, например миелографии, они противопоказаны.

Прямое воздействие гипертоничного контрастного вещества вызывает подавляющее действие на гипокампульные нейроны и блокирует спинальную рефлекторную активность [72]. Точный механизм остается неясным. Однако это действие проявляется, вероятно, через альтерацию синаптической передачи – происходит ингибция холинэстеразы плазмы и других ферментов. Другие механизмы, такие как сдвиг нейронной ионной проводимости и наличие «отдыхающих» мембранных потенциалов, остаются спорными [72].

После миелографии с ионным контрастным веществом Bohn et al. был введен термин «*синдром восходящего тонически-клонического приступа (ATCS)*» [89]. Его суть сводится к следующему. Сразу после ошибочного интратекального введения ионного контрастного вещества наступает парестезия, или боль в пояснице, иррадиирующая в нижние конечности. Если контрастное вещество было введено на уровне, близком к мозгу, – первым симптомом может быть шум в ушах. После латентного периода, длящегося от 30 минут до 6 часов, у пациента развивается интенсивная боль, тонически-клонические спазмы нижних конечностей. Спазмы проявляются в пароксизмах, длящихся несколько секунд, и обычно выявляются при легком касании к пораженной конечности. Они распространяются в восходящем направлении, в течение нескольких часов поражая туловище и верхние конечности, и являются результатом замедленной циркуляции ликвора в головном мозге и миграции контрастного вещества, которое тяжелее спинномозговой жидкости. *Сильные опистотонические спазмы могут вызвать переломы бедренной кости [90] и позвоночника [91].* Поскольку спазмы имеют восходящую направленность, могут поражаться дыхательные мышцы и пациент теряет способность самостоятельно дышать. Неконтролируемая мышечная активность может вызвать невосприимчивый (рефракторный) молочнокислый ацидоз, гипертермию и лизис поперечно-полосатых мышц, что ведет к распространенной внутрисосудистой коагуляции, полиорганной недостаточности и смерти.

Для сохранения жизни больного необходимо раннее распознавание синдрома восходящего тонически-клонического приступа и его интенсивное лечение. *Все лечебные мероприятия в этом случае должны быть направлены на достижение следующих результатов [89]: так как контрастное вещество тяжелее спинномозговой жидкости, пациент должен находиться в полусидячем положении. Необходимо проводить интенсивную терапию до исчезновения КТ-признаков визуализации контрастного вещества в ликворных пространствах головного мозга.*

Van der Leede H. et al. [92] описали случай, когда иокситаламат был случайно введен интратекально. Пациент выздоровел благодаря ранней искусственной вентиляции, нейромышечному параличу, жесткому контролю приступов, приподнятому положению головы и туловища для предотвращения миграции контрастного вещества в головной мозг, стероидной терапии, дренированию и промыванию спинномозговой жидкости, профилактической антибактериальной терапии.

Если было ошибочно использовано ионное контрастное вещество, необходимо для его идентификации исследовать образцы спинномозговой жидкости и сыворотки крови. В этой ситуации самым надежным методом диагностики является высокоразрешающая жидкостная хроматография [89]. Van der Leede H. et al. [92] рекомендуют получить 10 мл сыворотки и 2 мл спинномозговой жидкости в течение любого времени, вплоть до 12 часов после интратекального введения контрастного вещества. Также можно изучить образцы мозговой ткани, полученные при аутопсии, и подвергнуть их высокоразрешающей жидкостной хроматографии. При этом необходимо оставлять 50% образцов для повторного анализа или подтверждения результатов.

Только неионные, низкоосмолярные контрастные вещества безопасны для интратекального использования. Van der Leede H. et al. [92] подчеркивают, что вопреки предупреждению о невозможности интратекального использования контрастного вещества, которое было на этикетке, инцидент все же имел место. Кроме случая, представленного Van der Leede H. et al. [92], в литературе описаны 32 случая ошибочного интратекального введения используемых в настоящее время гиперосмолярных контрастных веществ, таких как диатризоат, иокситаламат, метризоат и иодамид. Чаще это происходит во время миелографии (23 случая) [100–105] и во время других, не связанных с миелографией исследований – при прокалывании твердой мозговой оболочки во время эпидурографии (4 случая) [93, 94] и дискографии (1 случай) [95]. Пассаж ионных контрастных веществ через фистулу, сообщающуюся с субарахноидальным пространством выявлен при тазовом абсцессе [96], при контрастировании фистулы, образовавшейся на стороне операции в послеоперационном периоде после введения имплантатов [97]. Другой, не менее редкий случай вызван травмой во время чрескожной нефрографии [98]. Salvolini et al. [99] сообщают о случае, когда ионное контрастное вещество было использовано для оценки локализации шейного спинального катетера [99].

Таким образом, никто не застрахован от подобных осложнений, связанных с побочным действием рентгеноконтрастных веществ, даже прицельно не занимаясь спиральной КТ с болюсным контрастным усилением. Поэтому самым надежным способом, позволяющим обезопасить и медперсонал, и пациента, является практически повсеместное использование низкоосмолярных неионных контрастных веществ. Хотя и неионные контрастные вещества могут вызывать побочные реакции. Некоторые из них связаны с миелографией *per se* и обусловлены потерей спинномозговой жидкости. Другие связаны со специфическими свойствами контрастного вещества. Так, например, метризамид, первое из синтезированных неионных контрастных веществ, изменял некоторые нейропсихические функции [106]. Побочные реакции метризамида были связаны с той его частью, которая содержала сахар (глюкозамин). В то же время подобных побочных реакции при использовании других неионных контрастных веществ, не содержащих сахар, не наблюдалось [107]. Дальнейший прогресс связан

с внедрением в клиническую практику неионных мономеров второго поколения [108–110].

Однако частота таких малых побочных проявлений, как головная боль, не уменьшилась. К тому же головная боль является наиболее частым побочным проявлением действия контрастного вещества после миелографии и наблюдается примерно с одинаковой частотой при использовании различных водорастворимых контрастных веществ у 40% пациентов [110–113]. В некоторых исследованиях указывается, что головная боль при миелографии зависит от самой процедуры: уровня пункции, типа и диаметра используемых игл, объема вытекаемой спинномозговой жидкости, а не от типа использованного контрастного вещества [114]. Предотвращение истечения спинномозговой жидкости уменьшает вероятность развития головной боли [115].

В 1998 г. была проведена III стадия клинического межстационарного исследования в 5 европейских университетских клиниках на предмет рентгенологической эффективности иодиксанола и иогексола при миелографии [116]. Не было отмечено различий в качестве изображений при использовании иогексола (300 мг/мл) и иодиксанола (270 мг/мл). Достоверные диагностические результаты были получены при использовании обоих контрастных веществ. Статистически достоверно было показано, что при использовании иодиксанола (320 мг/мл) для шейной и поясничной миелографии результаты значительно лучше. Однако повышение качества изображений на диагностике существенно не отразилось.

I.O. Skarple et al. [116] рекомендуют для миелографии иодиксанол и иогексол, но все же отдают предпочтение иодиксанолу 320 мг/мл. Они делают акцент на том, что применение неионного димера более безопасно, если исследования проводятся в неспециализированном стационаре, без требуемой оснащенности и навыков специалистов. В настоящее время во многих научных центрах традиционная миелография заменяется МРТ. Использование специальных последовательностей с высокой интенсивностью сигнала от спинномозговой жидкости позволяет получить МРТ-изображения, которые очень похожи на традиционную миелограмму. Поэтому следует ожидать дальнейшего снижения частоты миелографических исследований, не только поясничного отдела, но и грудного и шейного отделов позвоночника [116].

Нейротоксичность, пожалуй, является самым грозным побочным действием контрастных веществ. Поэтому должны применяться максимальные меры предосторожности при их интратекальном введении и исключаться возможное ятрогенное интратекальное проникновение.

5.5. Действие рентгеноконтрастных веществ на резистентность легочных сосудов при легочной ангиографии

Имеется достаточно сведений о том, что введение рентгеноконтрастных веществ, будь то высокоосмолярные, или низкоосмолярные, или изоосмолярные контрастные вещества непосредственно в легочный кровоток, связано с острым повышением артериального давления [117–122]. Этот вопрос рассматривается в сочетании с частотой осложнений и летальных исходов, связанных с ангиографией легких, особенно у пациентов с легочной гипертензией [123–129]. Механизм, ответственный за повышение давления в легочной артерии, остается неясным и может быть вторичным по отношению к увеличению резистентности сосудов легких вследствие вазоконстрикции легочных артерий, или из-за прямого воздействия контрастного вещества на гладкие мышцы сосудов, или через модуляцию выброса эндогенных вазоактивных медиаторов, таких как эндотелин, гистамин, серотонин или окись азота [130–136]. Невральные рефлексы, вызванные легочной вазоконстрикцией, и увеличение резистентности капилляров благодаря изменению реологических свойств клеток красной крови также могут играть роль в развитии резистентности легочных сосудов, вызванной контрастным веществом [136–139]. Однако повышение давления в легочной артерии, вызванное введением контрастного вещества, связано с увеличением сердечного выброса и падением резистентности легочных сосудов [118, 119]. Увеличение сердечного выброса связано со снижением сопротивления периферических сосудов вследствие вазодилатации, вызванной контрастным веществом [118].

В экспериментальном исследовании Emery C.J. et al. [140] показано, что контрастные вещества могут напрямую влиять на сопротивление легочных сосудов изолированного перфузируемого легкого крысы. Это действие зависит не только от осмолярности, но и от физико-химических свойств контрастного вещества и исходного состояния тонуса легочных сосудов. На изолированном перфузируемом легком нормальной крысы увеличенные дозы контрастного вещества (иотролан, иопромид, иоксагат и диатризоат) и гипертонический раствор маннитола вызывали повышение давления в легочной артерии, отражая увеличение сопротивления легочных сосудов. *Увеличение сопротивления легочных сосудов, вызванное контрастным веществом, наиболее вероятно, является следствием сочетания активной вазоконстрикции легочных артерий и возможного увеличения вязкости крови.* Последнее может быть вторичным по отношению к воздействию на клетки (увеличение агрегации клеток красной крови при введении неионных контрастных веществ и их ригидность в высокоосмолярном растворе) и/или высокой вязкости некоторых контрастных веществ [136, 139, 141, 142]. Рентгеноконтрастные средства могут также активировать прилипание лейкоцитов к эндотелию, что вызывает замедление скорости продвижения

и стаз эритроцитов в малых сосудах, ускоряя увеличение сосудистого сопротивления [136]. Вазоконстрикция, вероятно, играет важную роль в повышении сопротивления легочных сосудов, вызванного введением контрастного вещества в легочные сосуды, поскольку еще в предшествующем своем исследовании Emery C.J. et al. при использовании экспериментальной модели миографа показали, что контрастные вещества могут вызывать стойкую констрикцию мелких легочных артерий [130]. Наиболее выраженными констрикторами являются диатризоат (концентрация йода 50 мг/мл) и иоксаглат (при концентрации йода 200 мг/мл и более). Наименее вазоактивным рентгеноконтрастным веществом был иотролан при всех концентрациях йода [130].

Экспериментальные исследования показали, что ионные контрастные вещества вызывают большую вазодилатацию, чем неионные контрастные вещества. Этот эффект становился более выраженным, когда тонус сосудов повышали заранее, до введения контрастного вещества [130]. Ионные контрастные вещества диатризоат и иоксаглат вызывали падение давления в легочной артерии [140]. Этот факт можно расценивать так, что ионные контрастные вещества следует использовать, в противоположность неионным контрастным веществам, у пациентов с острой легочной гипертензией, например в случаях острой легочной эмболии, поскольку они могут вызвать немедленное снижение легочной гипертензии, в то время как неионные контрастные вещества могут вызвать дальнейшее ее увеличение [140]. Однако клиническое наблюдение за пациентами с легочной гипертензией, вызванной тромбоэмболической болезнью, показало отсутствие большого гемодинамического воздействия неионных контрастных веществ во время легочной ангиографии [123]. Кроме того, общий профиль безопасности неионных контрастных веществ и их низкое системное воздействие по сравнению с ионными контрастными веществами, позволяет использовать их у таких пациентов [143].

Механизм, ответственный за расширяющее и суживающее действие контрастных веществ на сосуды полностью не ясен [140]. Возможно, прямое воздействие на стенку кровеносного сосуда вызывает изменения внутриклеточной жидкости и электрофизиологические расстройства, приводящие к гиперполяризации и расслаблению гладких мышц [130, 136]. Наконец, модуляция выброса эндогенных вазоактивных субстанций, таких как эндотелин, гистамин, аденозин, серотонин, простагландины, окись азота, вазопресин, натрийуретические пептиды, также может провоцировать влияние рентгеноконтрастных веществ на сосудистый тонус [130, 132–136].

Предполагалось, что эндотелин является важным медиатором сосудосуживающего воздействия контрастного вещества, особенно в почках [145]. Однако Emery C.J. et al. [140] показали, что блокада рецепторов ЭТ А/В препаратом SB209670 не предотвращает повышения резистентности легочных сосудов, вызванного диатризоатом, несмотря на использование эффективных фармакологических доз антагонистов эндотелина. Этот факт подтверждает результаты их исследований на миографе, когда они высказали

мысль, что эндотелин вряд ли является медиатором легочной вазоконстрикции, вызванной контрастными веществами [130].

5.6. Воздействие рентгеноконтрастных веществ на вентиляцию легких

Побочное действие на легкие внутрисосудисто введенных рентгеноконтрастных веществ включает бронхоспазм, отек легких и повышение давления в легочной артерии, остановку дыхания, диспноэ, ларингоспазм [149–155].

Легкие являются первым органом, в котором распределяется контрастное вещество, введенное внутривенно [156]. Соответственно концентрация контрастного вещества в легких выше, чем в других тканях. Концентрация рентгеноконтрастного вещества в легочном циркуляторном русле достигает уровней, достаточных, чтобы спровоцировать выброс гистамина в течение нескольких минут после инъекции [157, 158].

Путь введения контрастного вещества является решающим фактором при развитии побочных реакций на контрастные вещества [156]. Сообщалось, что частота побочных реакций, связанных с функцией дыхания, после внутривенного введения в два раза больше, чем после внутриартериального введения [159–161].

После введения контрастных веществ редко, но все же может быть симптоматический бронхоспазм, проявляющийся повышением резистентности дыхательных путей. Экспериментальные исследования показывают, что низкоосмолярный ионный димер иоксаглат может вызывать выраженный бронхоспазм по сравнению с другими типами рентгеноконтрастных веществ.

Механизм, ответственный за действие рентгеноконтрастных веществ на резистентность дыхательных путей и легочный кровоток, остается неясным.

Симптоматический бронхоспазм наблюдается очень редко, примерно у 0,01% пациентов, кому вводят контрастное вещество [149]. Наоборот, бессимптомный бронхоспазм, вызывая существенное уменьшение принудительного экспираторного объема за одну секунду, встречается более часто и менее выражен при использовании низкоосмолярных контрастных веществ [150–153, 155]. Wilson, Davies [154] считают, что как высокоосмолярные, так и низкоосмолярные неионные контрастные вещества вызывают сравнимое падение принудительного экспираторного объема за одну секунду и принудительного жизненного объема легких.

Проведено множество экспериментальных исследований для выяснения причин этих осложнений, к тому же предложено множество теорий, их объясняющих. К счастью, такие осложнения являются клинически редкими и случайными. Очевидно, что для клиники это является хорошим фактором, но, в свою очередь, усложняет поиск их причин и мер предотвращения подобных проявлений [140].

Хотя бронхоспазм проявляется более часто у астматиков, имеется мало данных, подтверждающих аллергическую природу такого воздействия [152]. Возможны прямое воздействие контрастного вещества на бронхи, выброс бронхоспастических медиаторов из тучных клеток и тромбоцитов, ингибция холинэстеразы, вагусный рефлекс и активация комплемента [152].

Данные об остром бронхоспазме после введения рентгеноконтрастного вещества [150–154] не нашли подтверждения в работе Laude E.A. et al. [162]. Наоборот, их исследование подтвердило снижение кровотока в альвеолах, что не подтверждает другие *in vivo* сообщения о снижении сопротивления в легочных сосудах или об увеличении сердечного выброса [118, 119]. Рентгеноконтрастные вещества могут изменять реологические свойства крови, усиливая агрегацию и ригидность эритроцитов, что является причиной сопротивления кровотоку [138, 139].

Гистамин и эндотелин, которые являются потенциальными бронхоконстрикторами, выбрасываются в кровь в ответ на введение контрастного вещества, но, по-видимому, не являются медиаторами бронхоспастического действия рентгеноконтрастных веществ [156].

Профилактический прием кортикостероидов или антигистаминных препаратов не может предотвратить бронхоспазм, вызванный введением рентгеноконтрастного вещества. Однако введение β_2 -адренергических агонистов может предотвратить это побочное действие.

Контрастное вещество, особенно ионный димер иоксагат, могут вызывать повышение резистентности легочных сосудов и легочного давления у нормальных крыс [140]. Когда исходный сосудистый тонус легочной артерии был повышен остро за счет гипоксии, снижение давления в легочной артерии отражает сосудорасширяющее действие, которое наблюдалось при введении ионных контрастных веществ иоксаглата и диатриазоата, но незначительный дальнейший подъем давления в легочной артерии наблюдался при введении неионных контрастных веществ иотролана и иопромида. На хронических моделях, в которых легочная гипертензия связана с реконструкцией сосудов легких с увеличенными сосудистыми матричными протеинами, гладкими мышцами сосудов и редуцированным сосудистым руслом, отсроченное, но стабильное повышение резистентности легочных сосудов и давления в легочной артерии наблюдалось при введении димерных контрастных веществ (иоксагат и иотролан). Гемореологическое действие иотролана и повреждение эндотелия иоксагатом, ускоряющего отек легкого, – таков возможный механизм наблюдаемого повышения резистентности легочных сосудов, связанной с введением этих контрастных веществ [140].

Повышение давления в легочной артерии, вызванное рентгеноконтрастными веществами, вероятно, является вторичным и обусловлено повышенной резистентностью легочных сосудов вследствие прямого воздействия на легочный кровоток. Низкоосмолярные неионные мономеры вызывают наименьшие изменения в легочном кровотоке и должны быть средством

выбора для внутрисосудистого использования у пациентов с легочной гипертензией [156].

Иопромид вызывает наименьшее число изменений давления в легочной артерии и резистентности легочных сосудов как у нормальных крыс, так и у крыс с хронической гипертензией, что может быть связано с его низкими вазоактивностью, цитотоксичностью и вязкостью [140].

Отек легких после внутривенного введения контрастного вещества, некардиогенного типа, является серьезной, опасной для жизни побочной реакцией, хотя и встречается редко [156]. Его проявления связаны с повышенной проницаемостью легочных сосудов, обусловленной активацией воспалительного каскада и выброса различных химических медиаторов [163].

Как ионные, так и неионные рентгеноконтрастные вещества повышают сосудистую проницаемость [156, 164]. Хотя о роли легочных тучных клеток в развитии отека легких известно мало [156], рентгеноконтрастные вещества могут способствовать дегрануляции легочных тучных клеток, которых имеется в избытке в легких и дыхательных путях, и следовательно, спровоцировать выброс гистамина во время прохождения контрастного вещества через легочную артерию после его внутривенной инъекции. Выброс гистамина из легочных тучных клеток, в свою очередь, стимулирует гистаминные H1- и H2-рецепторы к изменению барьерной функции сосудистых эндотелиальных клеток [165]. Усиление сосудистой проницаемости малых сосудов обусловлено, в основном, активацией гистаминных H1-рецепторов [166]. Антагонисты гистамина H1 являются важными для защиты и предотвращения легочного отека, вызванного контрастными веществами. Истощение тучных клеток может блокировать легочные побочные реакции на йодистые контрастные вещества *in vivo* [156].

Отек легкого, как реакция на введение контрастного вещества, может быть вторичным, то есть вследствие повреждения эндотелия, повышения проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла. Это может проявиться у пациентов с развивающейся сердечной недостаточностью, когда используется большая доза, особенно высокоосмолярного контрастного вещества [156].

Внутрибронхиальное введение высокоосмолярных водорастворимых рентгеноконтрастных веществ опасно и может вызвать тяжелое раздражение бронхов и отек легких. Низкоосмолярные рентгеноконтрастные вещества при их попадании в легкие в результате аспирации лучше переносятся, вызывая минимальные гистологические изменения [156].

Bristedt P., Tylen U. [164] наблюдали отек легких у 71-летней женщины, у которой он развился после внутривенного введения иогексола во время СКТ грудной полости. У нее появилось укороченное дыхания во время инъекции, и первые рентгенологические признаки легочного отека на КТ-изображениях были видны уже на 25-й секунде после начала инъекции. На КТ высокого разрешения 15 минут спустя была отчетливо видна мозаичная картина отека обоих легких. После соответствующей терапии пациентка

выздоровела без осложнений. При повторной КТ через 6 дней была выявлена нормальная картина легких.

После внутрисосудистого введения рентгеноконтрастного вещества может повышаться давление в легочной артерии [117–119, 121, 122, 167]. Сообщения о механизме его развития противоречивы [118, 119, 130]. Наблюдения *in vivo* показывают, что рентгеноконтрастные вещества вызывают снижение сопротивления легочных сосудов [117, 118]. Было показано, что повышение давления в легочной артерии, вызываемое контрастными веществами, происходит не из-за повышения сопротивления легочных сосудов, а вторично за счет роста сердечного выброса и изменения реологических свойств крови [117–119]. Однако *in vitro* контрастные вещества могут вызывать существенную вазоконстрикцию в изолированных мелких легочных артериях, что может быть причиной повышения давления в легочной артерии [130].

Можно предположить, что рентгеноконтрастные вещества вызывают изменение газового состава крови и снижение вентиляции.

Laude E.A. et al. [162] изучили действие различных типов ионных и неионных рентгеноконтрастных веществ на вентиляцию и артериальные кровяные газы на *in vivo* крысиных моделях и пришли к выводу, что все исследованные контрастные вещества вызывают снижение PaO_2 , связанное с подъемом $PaCO_2$, и снижение pH, хотя последнее не изменялось существенно ни в одном случае, а имелась лишь тенденция высокоосмолярного диатризоата вызывать большее снижение pH.

Рентгеноконтрастные вещества могут ингибировать действие респираторных центров в мозге и/или каротидном тельце, нервных корешках, блокируя нормальный ответ на изменения газов крови. Центральное угнетение вентиляции при анестезии следует также рассматривать как причину существенных вентиляционных изменений. Падение pH – мощный стимул для вентиляции. pH некоторых рентгеноконтрастных веществ, используемых в клинике, ниже, чем pH крови. Так, иоксаглат имеет pH = 6,3, а pH крови равно 7,4.

Внутрисосудистое введение кислотных растворов может воздействовать на кислотный баланс крови, вызывая снижение pH, подъем $PaCO_2$ и усиление вентиляции. Однако никакого существенного усиления вентиляции при использовании рентгеноконтрастных веществ или маннитола не отмечено. Эти данные Laude E.A. et al. [162] прямо противоположны данным Morettin et al. [155], которые выявили увеличение дыхательного объема и частоты дыхания у собак при введении контрастных веществ (иоксаглата и диатризоата). В исследовании Laude E.A. et al. [162] имелась нормальная корреляция между снижением pH крови, PaO_2 и ростом $PaCO_2$, отражающими изменения состояния газов.

Таким образом, *рентгеноконтрастные вещества, по-видимому, не вызывают существенных изменений вентиляции*, а снижение PaO_2 в газах крови, которое нашли Laude E.A. et al. [162] может отражать снижение альвеолярной перфузии.

Высокоосмолярные ионные контрастные вещества вызывают большее снижение PaO_2 [162]. Осмолярность контрастного вещества может быть ответственна за наблюдаемые проявления. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы подтвердить первоначальные предположения, что это может быть связано со снижением кровотока через легочное сосудистое русло [162].

На Европейском конгрессе радиологов в 2005 г. было уделено внимание сравнительной оценке контрастных веществ с различной концентрацией (300 мг/мл и 400 мг/мл), в том числе при изучении легочных артерий [168]. Показано, что при мультиспиральной КТ с введением 120 мл стандартного контрастного вещества (300 мг/мл) и 90 мл контрастного вещества с высокой концентрацией йода (400 мг/мл) с одинаковой скоростью 4 мл/с МДКТА (мультidetекторная компьютерно-томографическая ангиография) легочных артерий с использованием контрастного вещества с высокой концентрацией йода существенно улучшает визуализацию легочных артерий, в том числе субсегментарных, что, вероятно, позволит отказаться от методов прямого контрастирования таких сосудов и исключить диагностическую ангиографию во многих клинических случаях.

5.7. Влияние рентгеноконтрастных средств на функцию щитовидной железы

О реакции нормальной щитовидной железы на введение рентгеноконтрастных веществ известно мало. Gartner et al. [169] изучили краткосрочное действие больших доз йода на функцию щитовидной железы у эутиреоидных пациентов. Они исследовали концентрацию в сыворотке крови свободного трийодотиронина, свободного тироксина и тиротропина перед и ежедневно в течение одной недели после парентерального рентгеноконтрастного исследования (коронарная ангиография, КТ). Доза йода была 300–1221 мг/кг. У 21 из 22 пациентов отмечено повышение уровня тиротропина. Средние значения тиротропина существенно повышались (в пределах нормальных показателей) на 3–5-й день после введения контрастного вещества. В 18% отмечено повышение уровня тиротропина выше нормы, у большинства (32%) максимальное повышение отмечено на 3-й день. Существенной корреляции между дозой йода и повышением уровня тиротропина не было. Уровень свободного трийодотиронина и свободного тироксина оставался неизменным. Gartner W. et al. сделали вывод, что йодистые контрастные вещества могут вызывать кратковременный субклинически проявляющийся гипотиреозидизм даже у эутиреоидных пациентов, а изменения уровня тиротропина, вероятно, связаны с исходным состоянием функции щитовидной железы [169].

Контрастные вещества могут воздействовать практически на все органы и системы, циркулируя в кровеносном русле и находясь в межклеточном

пространстве паренхиматозных органов. Тщательно выбирая тип контрастного вещества, его концентрацию, вводимый объем, планируемый путь введения и метод исследования, можно свести к минимуму потенциальные риски рентгеноконтрастного исследования.

Литература

1. Almen T. Relations between chemical structure, animal toxicity and clinical adverse effects of contrast media. In: Enge I., Edgren J. (ed) Patients Safety and Adverse Events in Contrast Medium Examinations. Excerpta Medica International Congress Series 816. Elsevier Sciences Publisher. Amsterdam. 1989. P. 25–45.
2. Pugh N.D. Haemodynamic and rheological effects of contrast media: the role of viscosity and osmolality // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. 13–16.
3. Karlsson J.O.G. Preclinical safety assessment of contrast media: predictive value // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. 3–7.
4. Jun T., Danna P., Piccaluga E. et al. Lack of NO formation is involved in the vasodilative response to contrast media // *International J. Angiology.* 2000. V 9. P. 42–45.
5. Stacul F. Current iodinated contrast media // *Eur. Radiol.* 2001. V. 11. P. 690–697.
6. Manninen M., Tahvanainen K., Borch K.W. et al. Iodixanol, a new non-ionic dimeric contrast medium in cardioangiography: a double-masked parallel comparison with iopromide // *Eur Radiol.* 1995. V. 5. P. 364–370.
7. Andersen P.E., Bolstad B., Berg K.J. et al. Iodixanol and ioxaglate in cardioangiography. A double-blind randomized phase III study // *Clin Radiol.* 1993. V. 48. P. 268–272.
8. Finet G., Roriz R., Nantois C. et al. Iodixanol in ventriculography and coronary angiography. A double blind parallel phase III comparison with ioxaglate // *Cardiovasc Intervent Radiol (Suppl).* 1992. V. 15. P. 48.
9. Roriz R., de Gevigney G., Finet G. et al. Comparison of iodixanol (Visipaque) and ioxaglate (Hexa-brix) in coronary angiography and ventriculography: a double-blind randomized study // *J Radiol.* 1999. V. 80. P. 727–732.
10. Tveit K., Bolz K.D., Bolstad B. et al. Iodixanol in cardioangiography. A double-blind parallel comparison between iodixanol 320 mg I/ml and ioxaglate 320 mg I/ml // *Acta Radiol.* 1994. V. 35. P. 614–618.
11. Hirshfeld J.R. Radiographic contrast agents. In: Marcus M.L., Skorton D.J., Schelbert H.R., Wolf G.L. (eds). *Cardiac imaging.* Saunders, Philadelphia. 1991. P. 162–181.
12. Dawson P., Grainger R.G., Pitfield J. The new low-osmolar contrast media: a simple guide // *Clin. Radiol.* 1983. V. 34. P. 221–226.
13. Spataro R.F., Katzberg R.W., Fisher H.W., McMannis M.J. High-dose clinical urography with the low-osmolality contrast agent Hexabrix: comparison with a conventional contrast agent // *Radiology.* 1987. V. 162. P. 9–14.
14. Dawson P., Edgerton D. Contrast media and enzyme inhibition. I. Cholinesterase // *Br J Radiol.* 1983. V. 56. P. 653–656.
15. Klow N.E., Mortensen E., Refsum H. Left ventricular systolic and diastolic function during coronary arteriography before and after acute left ventricular failure in dogs // *Acta Radiol.* 1991. V. 32. P. 124–129.
16. Pedersen H.K., Jacobsen E.A., Refsum H. Contrast media induced ventricular fibrillation: An experimental study of the effects of dimeric contrast media during wedged catheter injection in dogs // *Acad. Radiol.* 1994. V. 1. P. 136–144.

17. Morris T.W., Dukovik D., Pagani E. The effects of coronary injection of iodixanol, iopamidol, and ioxaglate on contractility and electrophysiology // *Invest. Radiol.* 1994. V. 29. P. 99–101.
18. Nauret C., Langer M., Mutzel W. Hemorrhheologic effects of iotrolan after intra-arterial injection in rabbits: comparison with other types of contrast media. In: Taenzer V., Wende S. (ed). *Recent developments in non-ionic contrast media.* Thieme Medical Publishers, Inc. 1989. P. 40–45.
19. Grynne B.H., Nossen J.O., Bolstad B., Borch K.W. Main results of the first comparative clinical studies on Visipaque // *Review Acta Radiol Suppl.* 1995 V. 399. P. 265–270.
20. Stacul F., Thomsen H.S. Nonionic monomers and dimers // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. N 5. P. 756–761.
21. Lindgren P., Tornell G. Blood circulation during and after peripheral arteriography: Experimental study of the effect of triurol (sodium acetrizoate) and hypaque (sodium diatrizoate) // *Acta Radiol.* 1958. V. 49. P. 425–440.
22. Hilal S.K. Hemodynamic changes associated with the intra-arterial injection of contrast media // *Radiology.* 1966. V. 86. P. 615–633.
23. Fischer H.W. Hemodynamic reactions to angiographic media // *Radiology.* 1968. V. 91. P. 66–73.
24. Morris T.W., Harnish P.P., Reece K., Katzberg R.W. Tissue fluid shifts during renal arteriography with conventional and low osmolality agents // *Invest Radiol.* 1983. V. 18. P. 335.
25. Korman M. Kinetics of contrast media after bolus injection and infusion. In: Felix R., Kazner E., Wegener O.H. (eds) *Contrast media in computed 41. tomography.* Proc Int Workshop, Berlin, 14–17 January 1981. Excerpta Medica, Amsterdam. P. 38–45.
26. Pugh P.D., Sissons G.R.J., Ruttley M.S.T. et al. Iodixanol in femoral arteriography (phase III): a comparative double-blind parallel trial between iodixanol and iopromide // *Invest Radiol.* 1993. V. 17. P. 70.
27. Fleetwood G., Bettmann M.A., Gordon J.C. The effects of radiographic contrast media on myocardial contractility and coronary resistance // *Invest Radiol.* 1990. V. 25. P. 254–260.
28. Padayachee T.S., Reidy J.F., King D.H. et al. Femoral artery blood flow and pain during lumbar aortography: comparison of ionic and non-ionic contrast media // *Clin Radiol.* 1983. V. 34. P. 79–85.
29. Gmeinwieser J.K., Wenzel-Hora B.I. Peripheral and penile angiography with iotrolan 280 versus non-ionic monomers: results of the European clinical phase II and III trials // *Eur. Radiol.* 1995. V. 5. Suppl 2. P. 30.
30. Klow N.E., Levorstad K., Berg K.J. et al. Iodixanol in cardioangiography in patients with coronary artery disease // *Acta Radiol.* 1993. V. 34. P. 72–77.
31. Dawson P. The non-ionic isoton-ic contrast agents. Perspectives and controversies // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. Suppl I. P. 20–24.
32. Bien S. A non-ionic dimeric contrast agent in cerebral angiography // *Eur. Radiol.* 1995. V. 5. Suppl. 2. P. 45.
33. Silvay-Mandean O.M., Meissner C. et al. Clinical safety assessment of iotrolan 280 in European clinical trials // *Eur Radiol.* 1995. V. 5. Suppl 2. P. 85–88.
34. Justesen P., Downes M., Hougens Grynne B. et al. Injection associated pain in femoral arteriography: a European multicentre study comparing safety, tolerability and efficacy of iodixanol 270 mg l/ml (Visipaque) and iopromide 300 mg l/ml (Ultravist) // *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1997. V. 20. P. 251–256.
35. Flinck A., Selin K., Bjorneld L. Iodixanol in cardioangiog-raphy. *Acta Radiol.* 1994. V. 35. Suppl 394. P. 39.

36. Hori S. A Japanese phase III multicenter comparison of iotrolan 280 with iopamidol 300 in peripheral arteriography // *Eur Radiol.* 1995. V. 5. Suppl 2. P. 24.
37. Singh K., Sundgren R., Bolstad B. et al. Iodixanol in abdominal digital subtraction angiography. A randomized, double-blind, parallel trial with iodixanol and iohexol // *Acta Radiol.* 1993. V. 34. P. 242.
38. Sumie H., Katayama H. Iotrolan in cerebral angiography. A Japanese phase III multicenter comparative study with iopamidol // *Eur Radiol.* 1995. V. 5. Suppl 2. P. 39.
39. Thorstensen O., Albrechtsson U., Calissendorff B. et al. Iodixanol in femoral arteriography. A randomized, double-blind, phase III, parallel study with iodixanol 270 mg/ml and iohexol 300 mg/ml // *Acta Radiol.* 1994. V. 35. P. 629.
40. Conroy R.M., Bjartveit K., Sheppick A. et al. Iodixanol in intravenous urography: a comparison of iodixanol 270 mg l/ml, iodixanol 320 mg l/ml and iopamidol 300 mg l/ml (Niopam) // *Clin Radiol.* 1994. V. 49. P. 337.
41. Bruenger C. Clinical safety of iotrolan 280: the Japanese experience // *Eur Radiol.* 1995. V. 5. Suppl 2. P. 89.
42. Andreula C., Carella A., Colombo M.M. et al. Valutazione della sicurezza ed efficacia di iodixanolo 270 mg l/ml e 320 mg l/ml a confronto con iopamidolo 300 mg l/ml nella TC cerebrale // *Riv Neuroradiol.* 1993. V. 6. P. 397.
43. Palomaki H., Muuronen A., Raininko R. et al. Administration of nonionic iodinated contrast medium does not influence the outcome of patients with ischemic brain infarction // *Cerebrovasc Dis.* 2003. V. 15. N 1–2. P. 45–50.
44. Dawson P. Contrast agents in clinical angiography. Relevance to thromboembolic phenomena // *Front Eur Radiol.* 1991. V. 8. P. 53–59.
45. Morris T.W., Kern M.A., Katzberg R.W. The effects of media viscosity on hemodynamics in selective arteriography // *Invest Radiol.* 1982. V. 17. P. 70.
46. Hagen B., Wenzel-Hora BI. Initial experience with a nonionic, dimeric contrast medium (Iotrolan) in direct and indirect arteriography: a randomized intraindividual double-blind study in 60 patients. In: Taenzer V., Wende S. (eds) *Recent developments in nonionic contrast media.* Thieme, Stuttgart. 1989. P. 54–60.
47. Klopp R., Niemer W., Schippel W., Krause W. Changes in the microcirculation of the intact rat heart after iodinated and gadolinium containing contrast media // *Invest Radiol.* 1995. V. 30. P. 69–74.
48. Ress D.D., Palmer R.M.J., Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989. V. 86. P. 3375–3378.
49. Ress D.D., Palmer R.M.L., Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo // *Br J Pharmacol.* 1990. V. 101. P. 746–752.
50. Simon M.R., Reher R.L., Long P.M., Yellayi K. The non-ionic radiocontrast medium iopromide does not release endothelin-1 or activate cardiac mast cells during coronary angiography // *Inretn. Arch Allergy and Immunology.* 2003. V. 131. P. 53–56.
51. Beny J.L., Pacicca C. Bidirectional electrical communication between smooth muscle and endothelial cells in the pig coronary artery // *Am J Physiol.* 1994. V. 266. P. 1465–1472.
52. Little T.L., Xia J., Duling B.R. Dye tracers define differential endothelial and smooth muscle coupling patterns within the arteriolar wall // *Cir Res.* 1995. V. 76. P. 498–504.
53. Almen T. Development of nonionic contrast media // *Invest. Radiol.* 1985. V. 20. Suppl 1. P. 1–9.
54. Beynon L.C., Walport M.J., Dawson P. Vascular endothelial injury by intravascular contrast agents // *Invest Radiol.* 1994. V. 29. P. 195–197.

55. Laerum F. Acute damage to human endothelial cells by brief exposure to contrast media in vitro // *Radiology*. 1983. V. 147. P. 681–684.
56. Furuta W, Sendo T, Kataoka Y, Oishi R (2001) Morphologic degeneration of human microvascular endothelial cells induced by iodinated contrast media. *Acad Radiol*. V. 8. P. 158–161.
57. Gabelmann A, Haberstroh J, Weyrich G (2001) Ionic and non-ionic contrast agent-mediated endothelial injury. *Acta Radiol*. V. 42. P. 422.
58. Krause W., Niehues D. Biochemical characterisation of X-ray contrast media // *Invest Radiol*. 1996. V. 31. P. 30–42.
59. Dawson P. X-ray contrast-enhancing agents. *Eur J Radiol*. 1996. V. 23. P. 172–177.
60. Wang Y.X., Chan P., Morcos S.K. The effect of radiographic contrast media on human vascular smooth muscle cells. *Br.J.Radiol*. 1998. V. 71. P. 376–380.
61. Fanning N.F., Manning B.J., Buckley J., Redmond H.P. Iodinated contrast media induce neutrophil apoptosis through a mitochondrial and caspase mediated pathway. *Br.J.Radiol*. 2002. V. 75. P. 861–873.
62. Smedby O. Viscosity of some contemporary contrast media before and after mixing with whole blood. *Acta Radiol*. 1992. V. 17. P. 600–605.
63. Hardeman MR, Konijneuberg A, Stark A, Reeves JA. Activation of platelets by low-osmolar contrast media: differential effects of ionic and non-ionic agents. *Radiology*. 1994. V. 192. P. 563–566.
65. Grines C.L., Schreiber T.L., Savas V. et al. A randomized trial of low osmolar ionic vs. non-ionic contrast media in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty // *J Am Coll Cardiol*. 1996. V. 27. P. 1381–1386.
66. Hayakawa K, Shimizu Y. Do iodinated contrast media increase serum potassium levels? // *Radiology*. 1996. V. 200. P. 407–411.
67. Hayakawa K., Mitsumori M., Uwatoko H. et al. Acute electronic disturbances in coronary sinus during left coronary arteriography in man // *Acta Radiol*. 1993. V. 34. P. 230–236.
68. Hayakawa K., Nakamura T., Shimizu Y. Role of hemolysis in potassium release by iodinated contrast medium // *Eur Radiol*. 1999. V. 9. N 7. P. 1357–1361.
69. Aspelin P. Effect of ionic and nonionic contrast media on morphology of human erythrocytes. *Acta Radiol. Diagn*. 1978. V. 19. P. 675–687.
70. Rapoport SE, Levitan H. Neurotoxicity of x-ray contrast media // *AJR*. 1974. V. 122. P. 186–193.
71. Schulte-Altendorneburg G., Rub K., Scheglmann K. Simultaneous ischemic and neurotoxic brain damage after coronary angiography // *Neurol Res*. 2004. V. 26. P. 79–82.
72. Junck L., Marshall W.H. Neurotoxicity of radiological contrast agents // *Ann Neurol*. 1983. V. 3. P. 469–484.
73. Rapoport S.I., Thompson H.K., Bidinger J.M. Equi-osmolal opening of the blood-brain barrier in the rabbit by different contrast media // *Acta Radiol (Diagn)*. 1974. V. 14. P. 21–32.
74. Hershkowitz N., Bryan R.N. Neurotoxic effects of water-soluble contrast agents on rat hippocampus: extracellular recordings // *Invest Radiol*. 1982. V. 17. 271–275.
75. Wilson A.J., Evill C.A., Sage M.R. Effects of non-ionic contrast media on the blood-brain barrier. Osmolality vs. chemotoxicity // *Invest. Radiol*. 1991. V. 26. P. 1091–1094.
76. Bryan R.N., Dauth G.W., Oilman S. et al. Effects of radiographic contrast agents on spinal cord physiology // *Invest Radiol*. 1981. V. 16. P. 234.
77. Kendall B.E., Pullicino P. Intravascular contrast injection in ischemic lesions. II. Effect on prognosis // *Neuroradiology*. 1980. V. 19. P. 241.

78. Wilcox J., Sage M.R. Is viscosity important in the production of blood-brain barrier disruption by intracarotid contrast media? // *Neuroradiology*. 1984. V. 26. P. 511.
79. Hekster R.E.M., Morre' H.H.E., Cleyndert P. et al. IADSA with isotonic dimeric (Visipaque) and monomeric (Omnipaque) non-ionic contrast media: radiographic, clinical and neurophysiological evaluation // *Neuroradiology*. 1995. V. 37. P. 48.
80. Troeger J., Wenzel-Hora B.I., Darge K. Iotrolan in pediatric examinations // *Eur Radiol*. 1995. V. 5. Suppl 2. P. 69.
81. Michelet A.A. Effects of intravascular contrast media on the blood-brain barrier. Comparison between iothalamate, iohexol, iopentol and iodixanol // *Acta Radiol*. 1987. V. 28. P. 329–333.
82. Maly P., Sundgren P., Baath L. et al. Adverse reactions in myelography. Correlation between animal research and clinical practice // *Acta Radiol*. 1995. Suppl. 399. P. 230–237.
83. Caille J.M., Allard M. Neurotoxicity of hydrosoluble iodine contrast media // *Invest Radiol*. 1988. V. 23. 210–212.
84. Sharp S., Stone J., Beach R. Contrast agent neurotoxicity presenting as subarachnoid hemorrhage // *Neurology*. 1999. V. 52. N 7. P. 1503–1505.
85. Krause W. Preclinical characterization of iopromide // *Invest Radiol*. 1994. V. 29. P. 21.
86. Spinazzi A., Davies A., Tirone P., Rosati G. Predictable and unpredictable adverse reactions to uroangiographic contrast media // *Acad Radiol*. 1996. V. 3. Suppl 2. P. 210–213.
87. Haughton V.M., Papke A., Hyland D. et al. Safety and efficacy of iopromide in cerebral arteriography // *Invest Radiol*. 1994. V. 29. P. 94.
88. Spring D.B., Bettmann M.A., Barkan H.E. Deaths related to iodinated contrast media reported spontaneously to the Food and Drug Administration 1978–1994 // *Radiology*. 1997. V. 204. P. 333–338.
89. Bohn H.P., Reich L., Suljaga-Petchel K. Inadvertent intrathecal use of ionic contrast media for myelography // *Am J Neuroradiol*. 1992. V. 13. P. 1515.
90. Morrey B.F., O'Brien E.T. Femoral neck fractures following water-soluble myelography induced spinal seizures // *J Bone Joint Surg*. 1977. V. 59A. P. 1099.
91. Haase J., Jespen B.V., Bech H. et al. Spinal fracture following radiculography using meglumine iothalamate (Conray) // *Neuroradiology*. 1973. V. 6. P. 65.
92. van der Leede H., Jorens P.G., Parizel P., Cras P. Inadvertent intrathecal use of ionic contrast agent // *Eur. Radiol*. 2002.
93. Nakazawa K., Yoshinari M., Kinefuchi S. et al. Inadvertent intrathecal administration of amidetrioate // *Intensive Care Med*. 1988. V. 15. P. 55.
94. Maruyama K., Setoguchi Y., Maruyama J. et al. Intrathecal injection of high-dose meglumine amidotrioate with complete recovery // *Intensive Care Med*. 1993. V. 19. P. 232.
95. Schreck R.I., Manion W.L., Kambin P. et al. Nucleus pulposus pulmonary embolism: a case report // *Spine*. 1995. V. 20 P. 2463.
96. Chaloupka J.C. Inadvertent intrathecal use of ionic contrast media // *Am J Neuroradiol*. 1993. V. 14. P. 784.
97. Schwab S., Flugel D., Spranger M. et al. Inadvertent intrathecal use of ionic contrast agents: treatment with immediate ventriculolumbar lavage // *J Neurol*. 1996. V. 243. P. 671.
98. Sahjpal R.L., Lee D., Munoz D.G. Fatal reaction from inadvertent intrathecal entry of ionic contrast medium during a nephrogram // *Acta Neuropathol*. 1997. V. 93. P. 101.
99. Salvolini U., Bonetti M.G., Ciritella P. Accidental intrathecal injection of ionic water-soluble contrast medium: report of a case, including treatment // *Neuroradiology*. 1996. V. 38. P. 349.

100. Dunford J. Fatal ascending tonic-clonic seizure syndrome. *Ann Emerg Med* 32:6243. Junck L, Marshall WH (1983) Neurotoxicity of radiological contrast agents // *Ann Neurol*. 1998. V. 13. P. 469.
101. Rosati G., Leto di Priolo S., Tirone P. Serious or fatal complications after inadvertent administration of ionic water-soluble contrast media in myelography // *Eur J Radiol*. 1992. V. 15. P. 95.
102. Rivera E., Hardjasudarma M., Willis B.K. et al. Inadvertent use of ionic contrast material in myelography: case report and management guidelines // *Neurosurgery*. 1995. V. 36. P. 413.
103. Hilz M.J., Huk W., Schellmann B. et al. Fatal complications after myelography with meglumine diatrizoate // *Neuroradiology*. 1990. V. 32. P. 70.
104. Barbaccia J.J. Myoclonus in the Postanesthesia Care Unit after an intraoperative myelogram // *Anesth Analg*. 1995. V. 80. P. 413.
105. Sam M.C., Gutmann L. Spinal myoclonus following intrathecal administration of diatrizoate meglumine // *J Neuroimaging*. 1996. V. 6. P. 256.
106. Hauge O., Falkenburg H. Neuropsychologic reactions and other side effects after metrizamide myelography // *AJNR*. 1982. V. 3. P. 224-232.
107. Bettmann M.A. Causes of complications of iodinated contrast agents // *Advances in X-ray Contrast*. 1997. V. 4. P. 48-53.
108. Shaw D.D., Bach Gansmo T., Dahlstrom K. Iohexol: summary of North American and European clinical trials in adult lumbar, thoracic and cervical myelography with a new non-ionic contrast medium // *Invest Radiol Suppl*. 1985. V. 20. P. 44.
109. Lamb J.T. Iohexol vs iopamidol for myelography // *Invest Radiol Suppl*. 1985. V. 20. P. 37.
110. Skalpe I.O., Nakstad P. Myelography with Omnipaque: a clinical report with special reference to the adverse effects // *Neuroradiology*. 1988. V. 30. P. 169.
111. Skalpe I.O., Amundsen P. Thoracic and cervical myelography with metrizamide // *Radiology*. 1975. V. 116. P. 101.
112. Skalpe I.O., Amundsen P. Lumbar radiculography with metrizamide // *Radiology*. 1975. V. 115. P. 91.
113. Skalpe I.O. Lumbar myelography with Conray Meglumine 282 // *Acta Neurol Scand*. 1971. V. 47. P. 569.
114. Palmers Y., Kuhn F.-P., Petersen D., De Greef D. Comparison in myelography between iodixanol 270 and 320 mg/ml and iotrolan 300 mg/ml: a multicentre, randomized, parallel-group, double-blind, phase III trial // *Eur. Radiol*. 2001.
115. Olsen K.S. Epidural blood patch in the treatment of post-lumbar puncture headache // *Pain*. 1987. V. 30. P. 293.
116. Skalpe I. O., Bonneville J. E., Grane P. et al. Myelography with a dimeric (iodixanol) and a monomeric (iohexol) contrast medium: a clinical multicentre comparative study // *Eur Radiol*. 1998. V. 8. N 6. P. 1054-1057.
117. Almen T., Aspelin P., Levin B. Effect of ionic and non-ionic contrast medium on aortic and pulmonary arterial pressure. An angiocardigraphic study in rabbits // *Invest Radiol*. 1975. V. 10. P. 519-525.
118. Peck W.W., Slutsky R.A., Hackney D.B. et al. Effects of contrast media on pulmonary hemodynamics: comparison of ionic and non-ionic agents // *Radiology* 1983. V. 149. P. 371-374.
119. Sunnegardh O., Hietala S.O., Wirell S., Ekelund L. Systemic, pulmonary and renal haemodynamic effects of intravenously infused iopental. A comparison in the pig of a new low osmolar non-ionic medium with saline and iohexol // *Acta Radiol*. 1990. V. 31. P. 395-399.

120. Cohan R.H., Dunnick N.R. Intravascular contrast media: adverse reactions // *AJR*. 1987. V. 149. P. 665–670.
121. Dawson P. Cardiovascular effects of contrast agents // *AmJCardiol* 1989. V. 64. P. 2–9.
122. Sorensen L., Sunnegardh O., Svanegard J. et al. Systemic and pulmonary haemodynamic effects of intravenous infusion of non-ionic isoosmolar dimeric contrast media. An investigation in the pig of two ratio 6 contrast media // *Acta Radiol*. 1994. V. 35. P. 383–390.
123. Pitton M.B., Duber C., Mayer E., Thelen M. Hemo-dynamic effects of nonionic contrast bolus injection and oxygen inhalation during pulmonary angiography in patients with chronic major-vessel thrombo-embolic pulmonary hypertension // *Circulation*. 1996. V. 94. P. 2485–2491.
124. Tajima H., Kumazaki T., Tajima N. et al. Effect of iohexol on pulmonary arterial pressure at pulmonary angiography in patients with pulmonary hypertension // *Radial Med*. 1994. V. 12. P. 197–199.
125. Rees C.R., Palmaz J.C., Garcia O. et al. The hemodynamic effects of the administration of ionic and nonionic contrast materials into the pulmonary arteries of a canine model of acute pulmonary hypertension // *Invest Radiol*. 1988. V. 23. P. 184–189.
126. Schrader R., Hellige G., Kaltenbach M., Kober G. The haemodynamic side-effects of ionic and non-ionic contrast media in the presence of pulmonary hypertension: experimental and clinical investigation // *Eur Heart J*. 1987. V. 8. P. 1322–1331.
127. Nicod P., Peterson K., Levine M. et al. Pulmonary angiography in severe chronic pulmonary hypertension // *Ann Intern Med*. 1987. V. 107. P. 565–568.
128. Mills S.R., Jackson B.F., Older R.A. et al. The incidence, etiologies and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series // *Radiology*. 1980. V. 136. P. 295–299.
129. Frisinger G., Schaffer J., Criley M. et al. Haemodynamic consequences of the injection of radiopaque material // *Circulation*. 1965. V. 31. P. 730–740.
130. Wang Y.X., Emery C.J., Laude E., Morcos S.K. Effects of radiographic contrast media on the tension of isolated small pulmonary arteries // *Br J Radiol*. 1997. V. 70. P. 1229–1238.
131. Szolar D.H., Saeed M., Flueckiger F. et al. Effects of iopromide on vasoactive peptides and allergy-mediated substances in healthy volunteers // *Invest Radiol*. 1995. V. 30. P. 144–149.
132. Szolar D.H., Saeed M., Flueckiger F. et al. Response of vasoactive peptides to a non-ionic contrast media in patients undergoing pulmonary angiography // *Invest Radiol*. 1995. V. 30. P. 511–516.
133. Lasser E.C., Walter A., Reuter S.R., Lang I. Histamine release by contrast media // *Radiology*. 1971. V. 100. P. 683–686.
134. Assem E.S., Bray K., Dawson P. The release of histamine from human basophils by radiological contrast agents // *Br J Radiol*. 1983. V. 56. P. 647–652.
135. Ring J., Sovak N. Release of serotonin from human platelets in vitro by radiographic contrast media // *Invest Radiol*. 1981. V. 16. P. 245–248.
136. Morcos SK, Dawson P, Pearson JD, et al. The haemodynamic effects of iodinated water soluble radiographic contrast media: a review // *Eur J Radiol*. 1998. V. 29. P. 31–46.
137. Almen T., Aspelin P., Nilsson P. Aortic and pulmonary arterial pressure after injection of contrast media into the right atrium of the rabbit // *Acta Radiol*. 1980. Suppl. 362. P. 370–371.
138. Dawson P., Harrison M.J., Weisblatt E. Effects of contrast media on red cell filterability and morphology // *Br J Radiol*. 1983. V. 56. P. 707–710.

139. Liss P., Nygren A., Olsson U. et al. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int.* 1996. V. 49. P. 1268–1275.
140. Emery C.J., Fang L., Laude E.A., Morcos S.K. Effects of radiographic contrast media on pulmonary vascular resistance of normotoxic and chronically hypoxic pulmonary hypertensive rats // *Br.J.Radiol.* 2001. V. 74. P. 1109–1117.
141. Spitzer S., Munster W., Sternitzky R. et al. Influence of iodixanol-270 and iopentol-150 on the microcirculation in man: influence of viscosity on capillary perfusion // *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999. V. 20. P. 49–55.
142. Lerche D., Hennicke G. The effects of different ionic and non ionic x-ray contrast media on the morphological and rheological properties of human red blood cells // *Clin Hemorheol Microcirc.* 1992. V. 12. P. 341–355.
143. Thomsen H.S., Morcos S.K. Radiographic contrast media // *BJU Int.* 2000. V. 86. Suppl. 1. P. 1–10.
144. Oldroyd S.D., Morcos S.K. Endothelin: what does the radiologist need to know? // *Br J Radiol.* 2000. V. 73. P. 1246–1251.
145. Heyman S., Goldfarb M., Carmeli F. et al. Effect of radiocontrast agents on intrarenal nitric oxide (NO) and NO synthase activity // *Exp Nephrol.* 1998. V. 6. P. 557–562.
146. Morcos S.K., Oldroyd S., Haylor J. Effect of radiocontrast media on endothelium derived nitric oxide dependent renal vasodilatation // *Br J Radiol.* 1997. V. 70. P. 154–159.
147. Oldroyd S.D., Fang L., Haylor J.L. et al. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in isolated rat kidney // *Clin Sci.* 2000. V. 98. P. 303–311.
148. Peachell P.T., Morcos S.K. Effect of radiographic contrast media on histamine release from human mast cells and basophils // *Br J Radiol.* 1998. V. 71. P. 24–30.
149. Ansell G. Adverse reactions to contrast agents. Scope of problem // *Invest Radiol.* 1970. V. 5. P. 374–391.
150. Littner M.R., Rosenfield A.T., Ulreich S., Putman C.E. Evaluation of bronchospasm during excretory urography // *Radiology.* 1977. V. 124. P. 17–21.
151. Littner M.R., Ulreich S., Putman C.E. et al. Bronchospasm during excretory urography: lack of specificity for the methyl glucamine // *AJR.* 1981. V. 137. P. 477–481.
152. Dawson P., Pitfield J., Britain J. Contrast media and bronchospasm: a study with iopamidol // *Clin Radiol.* 1983. V. 34. P. 227–230.
153. Longstaff A.J., Henson J.H.L. Bronchospasm following intravenous injection of ionic and non ionic low osmolality contrast media // *Clin Radiol.* 1985. V. 36. P. 651–653.
154. Wilson A.R.M., Davis P. Ventilatory function during urography: a comparison of iopamidol and sodium iosalamate // *Clin Radiol.* 1988. V. 39. P. 490–493.
155. Moretton L.B., Zhan X., Sant Ambrogio F.B., Sant Ambrogio G. Cardiorespiratory responses elicited by right atrial injections of iodinated contrast media // *Invest Radiol.* 1994. V. 29. P. 201–209.
156. Goromaru T., Sendo T., Itoh Y. et al. Evidence for involvement of mast cell degranulation and subsequent stimulation of histamine H1 and H2 receptors in radiographic contrast media-increased vascular permeability in rats // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2002. V. 366. P. 605–612.
157. Dean P.B., Kivisaari L., Korman M. Contrast enhancement pharmacokinetics of six ionic and nonionic contrast media // *Invest Radiol.* 1983. V. 18. P. 368–374.
158. Corot C., Idee J.-M., Sabattier V. et al. Involvement of the lung in the histamine-releasing effects of iodinated contrast media // *Acad Radiol.* 1998. V. 5. P. 102–105.

159. Shehadi W.H. Adverse reactions to intravascularly administered contrast media: a comprehensive study based on a prospective survey // *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1975. V. 124. P. 145–152.
160. Ansell G., Tweedle M., West C.R. et al. The current status of reactions to intravenous contrast media // *Invest Radiol.* 1980. V. 15. P. 32–39.
161. Eloy R., Corot C., Belleville J. Contrast media for angiography: physicochemical properties, pharmacokinetics and bio-compatibility // *Clin Mater.* 1991. V. 7. P. 89–97.
162. Laude E.A., Emery C.J., Morcos S.K. Ventilatory effects of radiographic contrast media // *Br.J.Radiol.* 1998. V. 71. P. 1143–1148.
163. Bouachour G., Varache N., Szapiro N. et al. Noncardiogenic pulmonary edema resulting from intravascular administration of contrast material // *Am J Roentgenol.* 1991. V. 157. P. 255–256.
164. Bristedt P., Tuyen U. Pulmonary edema following intravenous injection of nonionic low-osmolar contrast medium – appearance on HRCT. A case report // *Acta Radiol.* 1998. V. 39. P. 81–83.
165. Hill S.J. Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptor // *Pharmacol Rev.* 1990. V. 42. P. 45–83.
166. Douglas W.W. Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. In: Oilman AG, Goodman LS, Rail TW, Murad F (eds) *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th edn. Macmillan, New York, 1985. P. 605.
167. Cahan RH, Dunnick NR. Intravascular contrast media: Adverse reactions // *AJR.* 1987. V. 149. P. 665–670.
168. Schoellnast Y., Deutschmann H.A., Fritz G.A. et al. Influence of iodine flow concentration on vessel attenuation and visualization in multi-detector row CT angiography of the pulmonary arteries // *Eur. Radiol.* 2005. V. 15. Suppl. 1. P. 334.
169. Gartner W., Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? // *Thyroid.* 2004. V. 14. P. 521–524.

Глава 6. Оценка состояния пациента перед введением рентгеноконтрастного вещества. Профилактика побочных реакций

Перед началом КТ-исследования (или любого другого рентгеновского исследования с применением рентгеноконтрастных веществ) врачу-рентгенологу необходимо тщательно собрать анамнез жизни и болезней пациента, изучить его медицинскую документацию, расспросить больного о наличии и характере любых аллергий и имеющихся заболеваниях.

Течение многих заболеваний может быть отягчено введением контрастного вещества, включая сердечные заболевания (усугубление аритмии, развитие стенокардии или сердечной недостаточности) [1], феохромоцитному (гипертензивный криз), миастению гравис (острое ухудшение респираторных симптомов миастении), неконтролируемый гипертиреозидизм (тиреотоксический криз) [2], серповидноклеточную анемию (серповидноклеточный криз) и пароксизмальную ночную гемоглобинурию [3].

Астма, заболевания почек, сердца и печени, сахарный диабет являются факторами, предрасполагающими к развитию побочных реакций на контрастные вещества [1, 3–7]. Наиболее тяжелые кожные реакции описаны у пациентов с системной красной волчанкой или у тех, кто принимает гидралазин, который вызывает у некоторых больных синдромы, похожие на проявления красной волчанки [8–10]. *У пациентов с астмой частота развития побочных реакций больше, чем у пациентов с аллергией в анамнезе, которая является одним из важнейших факторов риска* [1, 4, 7, 11–13].

В исследовании Munechika H. et al. [14] было примерно в три раза больше случаев отсроченных побочных реакций среди пациентов с аллергией в анамнезе, чем у пациентов без аллергии. А по данным Mikkonen et al. [5], Yoshikawa [7], пациенты с анамнезом аллергии имеют двукратно повышенный риск развития отсроченной аллергоподобной реакции на неионные контрастные вещества. Katayama et al. [1] проанализировали результаты обследования 330 000 больных и отметили, что у пациентов с тяжелыми аллергическими реакциями в анамнезе частота побочных реакций как на ионные, так и неионные контрастные вещества возрастает в шесть раз.

Существует мнение, что частота отсроченных кожных реакций в Японии выше, чем в других странах [15]. Вероятно, это связано с тем, что в Японии широко применяется пробное введение контрастного вещества перед его внутривенным введением, так как там считают, что малое количество контрастного вещества должно предсказать развитие тяжелых реакций [16]. Возможно, это также связано с различиями типа используемых лекарственных средств или с длительностью периода наблюдения, практикуемого в Японии [17]. Интересно, что частота таких реакций в Японии с 2000 г. уменьшилась [18]. Можно предположить, что это может быть связано с прекращением предварительного тестирования с контрастным веществом перед рентгенологическим исследованием.

Как сообщается, женщины в два раза чаще предрасположены к развитию немедленных [19] и отсроченных аллергоподобных реакций, чем мужчины [4–7, 11, 19], что согласуется с сообщениями о повышенной частоте побочных кожных реакций на лекарственные препараты у женщин по сравнению с мужчинами [20].

По мнению Munechika H. et al. [14], помимо аллергии фактором риска также является время года, когда выполняется рентгенологическое исследование. Оценка побочных реакций в различные периоды (февраль–апрель, когда уровень пыльцы кедра в атмосфере высокий) – полинозный и неполинозный – показала, что в полинозный период частота побочных реакций примерно в 1,5 раза выше.

У больных с анамнезом полиноза наиболее вероятно развитие аллергических симптомов, таких как ринит и зуд, во время периода поллиноза. *Аллергические симптомы, вызывающие полиноз, у таких пациентов могут ошибочно восприниматься как побочные реакции на контрастные вещества* [14].

Больного следует расспросить об имевших место реакциях на вводимые ранее контрастные вещества. Первичная реакция на контрастные вещества в анамнезе, по-видимому, является одним из наиболее важных факторов риска развития как немедленных, так и отсроченных аллергоподобных реакций [21]. Если у пациента была предшествующая реакция на контрастные вещества, следует уточнить ее природу, так как такая реакция является важным предрасполагающим фактором, способствующим увеличению риска в 1,7–3,3 раза [4, 5, 7]. Тем не менее *взаимосвязи между проявлением немедленных и поздних реакций не выявлено* [4, 7, 22].

Среди участников опроса, проведенного ESUR, 60% опрошенных не используют одно и то же контрастное вещество повторно, а 67% не используют другие контрастные вещества этого же класса у пациентов с ранее выявленными патологическими реакциями. Кроме того, 72% опрошенных полагают, что следует использовать только контрастные вещества различных классов [23].

Ознакомление с листом назначений стационарного больного позволит выявить *лекарственные средства, которые не следует использовать вместе с контрастным веществом*. При этом исследование с контрастным усилением

ем у пациентов, которые, например, получают метформин и интерлейкин-2, должно быть отложено на несколько дней [2]. Проведенные исследования показывают увеличение случаев и тяжести отсроченных реакций после введения контрастных веществ пациентам, получающим иммунотерапию интерлейкином-2 при раке. В основном, это кожная сыпь, крапивница или синдром, подобный гриппу, лихорадка, снижение температуры тела и ознобы, покраснение лица, головокружение, иногда снижение артериального давления [24–29].

В то же время Morcos S.K. et al. [23] приводят интересные данные – большинство участников опроса ESUR не прекращало назначение аспирина, β -блокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов или интерлейкина-2 перед введением контрастного вещества.

Проявления побочных реакций у пациентов на фоне лечения интерлейкином-2, в целом, более тяжелые, чем у других пациентов [24, 29]. Увеличение числа поздних реакций на контрастное вещество у пациентов, получающих интерлейкин-2 как иммунотерапию, хорошо документировано. При этом их частота увеличивается в два-четыре раза [24–27, 29]. Choyke P.L. et al. [24] описали случай, когда отсроченная реакция имела место у пациента, получавшего интерлейкин-2 за два года до введения контрастного вещества. Пациенты, которые недавно получали интерлейкин-2 или продолжают его получать, после инъекции контрастного вещества должны находиться под пристальным наблюдением врача. Если у пациента ранее имелась отсроченная реакция на контрастное вещество после получения интерлейкина-2, то от исследования, требующего внутрисосудистого использования контрастного вещества, следует воздержаться и использовать альтернативный метод визуализации [2].

Побочные реакции сложно распознать у пациентов, которые принимают β -адренергические блокаторы.

Также следует удостовериться в отсутствии беременности у женщины детородного возраста [2].

По данным Munechika H. et al. [14], после КТ отсроченные побочные реакции (3,3%) наблюдались в три раза чаще, чем при внутривенной урографии (1,3%). Среди пациентов, подвергнутых КТ, наиболее часто были кожные симптомы, затем – симптомы со стороны ЖКТ, генерализованные симптомы, симптомы со стороны ЦНС, а у пациентов после внутривенной урографии также наиболее часто были кожные симптомы.

Может показаться, что побочные реакции всех типов, особенно тошнота и рвота бывают чаще, когда производится быстрое введение контрастного вещества, нежели при медленном введении [2]. Однако подобное утверждение опровергают результаты двух исследований. Jensen, Dorph [30] выполнили экскреторные урограммы 334 пациентам с дозой 1,5 мл/кг при концентрации йода 380 мг/мл традиционного ионного контрастного вещества. С большинством типов побочных реакций столкнулись при одинаковой частоте их проявлений у 168 пациентов, которым вводили контрастное вещество более двух минут и у 166 пациентов, которым контрастное веще-

ство вводили в течение 10 секунд. Это были тошнота (17% и 18%), рвота (2% и 2%). Только *металлический привкус во рту и головная боль чаще выявлялись у пациентов, которым контрастное вещество вводили быстро*. Duddy et al. [31] установили, что побочные реакции (прежде всего, тошнота) на традиционные натрий-меглюминовые диатризоаты может быть чаще у пациентов, которым контрастное вещество вводят медленно (со средней скоростью 0,975 мл/с), чем у тех, кому контрастное вещество вводят быстро (2,575 мл/с).

При подогреве контрастного вещества до температуры тела уменьшается его вязкость, и инъекция становится более комфортной для пациента [2]. Однако Munechika H. et al. [14] наблюдали отсроченные реакции в 3,3%, когда контрастное вещество было подогрето до 37 °С непосредственно перед процедурой, и в 2,2%, когда подогрева не было (различия статистически достоверными не были).

6.1. Профилактическое использование кортикостероидов

Кортикостероиды, которые назначаются с учетом начала времени их действия, обладают защитным действием против отсроченных системных реакций на ионные и неионные контрастные вещества [32, 33].

Однако профилактическое использование кортикостероидов у пациентов с высоким риском развития острой непочечной побочной реакции на йодистые контрастные вещества является спорным. Оно рекомендуется одними авторами [32–36] и отрицается другими [37, 38].

Lasser et al. [33] при обследовании 6763 пациентов показали, что профилактика кортикостероидами снижает частоту всех реакций на контрастные вещества.

Katayama et al. [1] сообщают об отсутствии полезного эффекта стероидной премедикации в группе пациентов, которым вводили неионные контрастные вещества, но эти пациенты получали стероиды внутривенно непосредственно перед контрастированием, и следовательно, не было времени для проявления их эффективности.

Wolf et al. [37] установили, что неионное контрастное вещество иогексол обеспечивает лучшую защиту от побочных реакций, чем сочетанное использование кортикостероидов и ионных контрастных веществ. Однако в их работе нет данных о сочетанном использовании кортикостероидов с неионными контрастными веществами.

Результаты исследования Dawson, Sidhu [39] также свидетельствуют о том, что кортикостероидную профилактику проводить все же следует. Это положение впоследствии сильно оспаривалось [40–44], и современные взгляды на проблему использования кортикостероидной профилактики при применении неионных контрастных веществ разделились.

Например, в *Великобритании 55% участников опроса, проводимого ESUR, используют кортикостероидную профилактику, а 45% нет* [45]. Астма

расценена как существенный фактор риска. Однако только 48% опрошенных назначали кортикостероидную профилактику у этих пациентов.

Назначение очень коротких курсов стероидных препаратов является относительно безопасным и недорогостоящим. Однако следует избегать такой терапии у пациентов с сахарным диабетом, активным туберкулезом, пептической язвой, а также при наличии системных инфекций [46, 47].

Morcos S.K. et al. [23], как и Cohan et al. [48], отмечают широкое разнообразие схем премедикации кортикостероидами с различными дозами, числом доз и частотой использования.

Большинство рентгенологов перед введением контрастного вещества используют преднизолон перорально в дозе 30 мг от однократного до трехкратного приема и считают, что кортикостероиды следует назначать за несколько часов перед введением контрастного вещества. Для гарантированной фармакологической активности профилактику начинают, по крайней мере, за 11 часов до введения контрастного вещества. Минимальное время начала действия кортикостероидов перед введением контрастного вещества точно неизвестно. Однако оно, вероятно, не может быть менее шести часов [23].

Механизм, благодаря которому работает кортикостероидная профилактика, до конца не ясен. Lasser E.C. et al. [49] считают, что, прежде чем кортикостероиды начнут действовать, они должны вступить во взаимодействие с цитоплазматическим рецептором. Затем комплекс должен мигрировать в клеточное ядро. Там «сообщение», принесенное комплексом, должно быть расшифровано, чтобы активизировать ДНК-зависимый синтез РНК, следствием чего станет ускоренное формирование специфических ингибиторов ферментов, на что, естественно, потребуется время. Так как активация комплемента и контактная активация вовлекаются в реакции, обусловленные контрастным веществом, кортикостероидная индукция основного ингибитора этих двух каскадов (С1 ингибитора эстеразы) может быть значительной.

Более чем через 12 часов после премедикации кортикостероидами наступает существенный подъем уровня функционального С1-ингибитора эстеразы. С1-эстераза ингибирует активированную форму фактора XII и играет важную роль в ингибции калликреина. Так представлен главный плазменный ингибитор протеазной системы плазма-контакт, который проявляется продукцией брадикинина, медиатора, способного вызывать патофизиологические проявления, связанные с реакциями на контрастное вещество [49].

Производство вазоактивных простагландинов и лейкотриенов зависит от мобилизации арахидоновой кислоты из клеточных мембран. Брадикинин – конечный продукт контактной активации, стимулирует такую мобилизацию, в то время как кортикостероиды обладают противоположным действием.

Этот и, возможно, другие механизмы можно считать частью защитного действия кортикостероидной премедикации [49].

У пациентов с высоким риском развития реакций на контрастные вещества 91% участников опроса ESUR предпочитают профилактическое введение кортикостероидов, а 46% дополняют у таких пациентов профилактические мероприятия еще и введением антигистаминных препаратов, 6% опрошенных вообще применяют кортикостероидную профилактику независимо, имеется ли риск развития побочных реакций или нет [23].

Большинство членов ESUR не вводит ионные контрастные вещества пациентам с высоким риском получения системной реакции на контрастное вещество, предпочитая неионные контрастные вещества [23]. Они отметили, что отказываются от введения ионных контрастных веществ пациентам с высоким риском развития генерализованной реакции. Если исследование с применением контрастного вещества является абсолютно необходимым, то исследование выполняют в присутствии реанимационной бригады. Большинство также назначает профилактические лекарственные средства пациентам с аллергическими реакциями на контрастные вещества средней и тяжелой степени в анамнезе. Почти половина опрошенных считает, что пациентам с астмой необходимо назначать лекарственные вещества с профилактической целью [23].

Среди опрошенных 91% у пациентов с высоким риском используют только кортикостероиды или кортикостероиды в комбинации с антигистаминными препаратами (H1-блокаторами и/или H2-блокаторами). Роль гистамин H2-рецепторов в развитии аллергоподобных реакций на йодистые контрастные вещества не совсем ясна [50].

В дополнение к H1-рецепторам H2-рецепторы также вовлечены в патогенез иоксаглат-индуцированной сосудистой сверхпроницаемости [50]. Сочетанное использование антагонистов гистаминных H1- и H2-рецепторов наблюдалось в некоторых клинических исследованиях для профилактики побочных респираторных реакций, индуцированных контрастными веществами [51], и анафилактоидных реакций [52]. Gogomaru et al. [50] показали существенную роль блокады H1- и H2-рецепторов для профилактики побочных реакций, вызванных йодистыми контрастными веществами.

Различные кортикостероиды используются в различных дозировках. Так, 37% опрошенных применяют преднизолон, 16% – преднизон, 15% – метилпреднизолон, 8% – гидрокортизон, остальные (24%) – различные кортикостероидные препараты. 25% рентгенологов перед введением контрастного вещества применяют кортикостероиды однократно, 35% – двукратно, а 28% – трехкратно [23].

Так как для достижения эффекта кортикостероидной профилактики между приемом кортикостероидов и применением контрастного вещества необходим минимальный интервал 11 часов, в среднем лекарственный препарат вводили за 24 часа перед рентгеноконтрастным исследованием. 87% участников опроса при отсутствии патологических реакций не продолжали кортикостероидную терапию после введения контрастного вещества [23].

Универсальная кортикостероидная профилактика была рекомендована Lasser [32, 53] в 1987 г. как эффективная по стоимости альтернатива уни-

версальному использованию низкоосмолярных контрастных веществ. По результатам этого исследования утверждалось, что две профилактические дозы кортикостероидов (32 мг метилпреднизолона, принятого перорально за 12 часов и 2 часа перед введением контрастного вещества) обеспечивают существенное снижение частоты всех реакций на высокоосмолярные ионные контрастные вещества. По сравнению с группой пациентов, которым назначали две дозы плацебо, частота всех реакций в группе глюкокортикоидной премедикации снизилась с 9 до 6,4%, а частота тяжелых реакций, требующих лечения, с 2 до 1,2%. Интересно, что доза 32 мг метилпреднизолона, принятая за два часа до введения контрастного вещества, не могла влиять на частоту всех реакций (9,4%) или реакций, требующих лечения (2%). Следовательно, *прием кортикостероидов только за два часа перед введением контрастного вещества не обеспечивает никакого защитного действия* [32]. Эта схема не получила широкого распространения [48], поскольку многие врачи считают достаточно сложным удостовериться, что первая доза кортикостероидов принята, по крайней мере, за 12 часов перед введением контрастного вещества.

В новом исследовании Lasser et al. [33] показано защитное действие двойной пероральной дозы кортикостероида (метилпреднизолона 32 мг), принятого за 6–24 часов накануне и за два часа перед инъекцией низкоосмолярного неионного контрастного вещества. Частота реакций была 1,7% в группе, где назначалась премедикация, в отличие от плацебо-группы (4,9% реакций), в которой также использовали неионные контрастные вещества. Главный недостаток этого исследования в том, что число пациентов, доступных для оценки выраженного уменьшения реакций на контрастное вещество, было слишком малым, чтобы статистически подтвердить защитное действие стероидной премедикации [54].

В нерандомизированном исследовании Wolf et al. [55] было показано, что *использование неионных контрастных веществ без какой-либо профилактики давало существенно лучшие результаты в предотвращении проявлений всех категорий реакций, чем использование ионных контрастных веществ в сочетании со стероидной профилактикой*. Wolf et al. [55] считают, что неионные контрастные вещества следует использовать у пациентов с явными факторами риска и указывают, что значение кортикостероидной профилактики не доказано и проводить ее нецелесообразно.

Таким образом, кортикостероидная профилактика остается спорным вопросом, и более того, *рекомендации по приему кортикостероидов за 2 и 12 часов перед введением контрастных веществ невозможно реализовать при срочных и неотложных исследованиях* [54]. Вопреки ограниченным данным об их эффективности, *профилактический режим может быть важным как дополнение при использовании неионных контрастных веществ в группе пациентов, которым назначаются плановые исследования, а также пациентам с высоким риском, у которых в анамнезе наблюдались реакции средней и тяжелой степени на контрастные вещества, аллергические состояния, требующие лечения, или бронхиальная астма, когда введение кон-*

трастного вещества считается необходимым и нет никаких клинических противопоказаний к использованию кортикостероидов [32, 33, 35, 36].

Тяжелые, угрожающие жизни реакции могут еще встречаться у пациентов, которым выполнена кортикостероидная премедикация и введены низкоосмолярные контрастные вещества [34].

В лечебном учреждении должны быть созданы соответствующие условия для лечения любых побочных реакций, которые могут проявиться у пациентов с высоким риском.

Использование кортикостероидов в группе пациентов, у которых ранее были побочные реакции на контрастные вещества, существенно снижает их частоту при последующем введении контрастных веществ.

В 1991 г. Greenberger, Patterson [36] сообщили о своих результатах комплексного использования неионных контрастных веществ для предотвращения побочных реакций в различных сочетаниях с лекарственными препаратами – с преднизолоном и дифенгидрамином, и преднизолоном, дифенгидрамином и эфедрином. Побочная реакция была только у одного из 141 пациента (крапивница), которые получали двухкомпонентную премедикацию, и у девяти из 41 пациента, которые получали трехкомпонентную премедикацию. Они рекомендуют тем пациентам, у кого была предшествующая анафилактическая реакция на контрастные вещества, вводить неионные контрастные вещества в сочетании с премедикацией и полагают, что премедикация преднизолоном (50 мг перорально за 13, 7 и 1 час перед введением контрастного вещества) и использование дозы антигистаминных препаратов (дифенгидрамин 50 мг перорально за час перед введением контрастного вещества) в дополнение к применению низкоосмолярных контрастных веществ снижает риск немедленной генерализованной реакции у пациентов с реакцией на контрастное вещество в анамнезе с 9,1%, когда использовались высокоосмолярные ионные контрастные вещества с такой же схемой профилактики до 0,5% при приеме низкоосмолярных контрастных веществ [36].

У пациентов, перенесших легкую идиосинкразию, использовали различные схемы кортикостероидной премедикации. Например, почти все рентгенологи при урографии назначают премедикацию пациентам, имеющим в анамнезе респираторные заболевания, артериальную гипотензию, или диффузный отек легких, или кожные высыпания после инъекции контрастного вещества, а 50% рентгенологов, опрошенных ESUR, назначают кортикостероиды даже тем, у кого были реакции на укусы пчел [48].

Таким образом, в настоящее время кортикостероиды назначают всем пациентам, у кого была ранее аллергоподобная реакция на контрастное вещество [2]. Они обычно хорошо переносятся и не вызывают побочного действия в малых дозах. Имеются лишь несколько обстоятельств, при которых кортикостероиды отягощают течение заболеваний. Короткий курс кортикостероидов может преципитировать синдром лизиса опухоли у пациен-

тов с лейкемией и неходжкинской лимфомой [57]. Они также отягощают течение сахарного диабета, и по меньшей мере теоретически осложняют течение язвенной болезни, и активируют туберкулезный процесс [2].

6.2. Универсальная и избирательная премедикация антигистаминными препаратами

Особая тема дискуссий – значение антигистаминных препаратов в профилактике реакций на контрастные вещества [23]. Такие структуры, как сосудистый эндотелий и гладкие мышцы стенки бронха, закрывают клетки, выделяющие гистамин, и являются причиной образования высокой местной концентрации антигистаминных веществ, действие которых направлено на предотвращение вазодилатации и бронхоспазма. Однако только через некоторое время после существенного снижения уровня гистамина действие антигистаминных веществ становится эффективным. Могут быть эффективными также лекарственные препараты, ингибирующие выброс гистамина, такие как хромогликат натрия. Однако эти препараты еще не нашли широкого применения в клинике [58].

Йодистые контрастные вещества вызывают выброс гистамина из изолированных тучных клеток и базофилов [58–60].

Клинические исследования также показали, что концентрация гистамина в артериальной крови увеличивается в течение нескольких минут после инъекции рентгеноконтрастного вещества [61].

У пациентов с побочными реакциями на йодистые контрастные вещества средней и тяжелой степеней концентрация гистамина в плазме и его метаболита N-метилгистамина увеличивается в зависимости от тяжести побочной реакции [62]. В клинических исследованиях, базирующихся на этих данных, показано, что премедикация с комбинацией кортикостероидов и антигистаминных препаратов целесообразна для облегчения аллергоподобных реакций на рентгеноконтрастные вещества [63]. Антагонист H₂-рецепторов циметидин также используется в некоторых случаях для предотвращения нежелательного «ответа» со стороны дыхательных путей на введение контрастного вещества [63], хотя участие H₂-рецепторов в побочных реакциях на рентгеноконтрастные вещества является все еще причиной дискуссий [50].

Перед введением контрастного вещества 61% опрошенных ESUR применяли антигистаминные (H₁) препараты перорально, 23% – внутривенно, 62% – однократно, 6% – дважды и 30% – трехкратно. Среднее время приема – за 12 часов перед введением контрастного вещества. Следует отметить, что участники опроса ESUR, которые использовали H₁-антигистаминные препараты, неправильно отметили, что пять часов – то минимальное время, которое необходимо, чтобы лекарство начало действовать. Это противоречит информации в литературе, где показано, что *большинство антигистаминных препаратов имеют короткое время действия и могут обладать немедленным фармакологическим действием* [64].

Антигистаминные (H2) блокаторы также используют, благодаря их гастропротективному эффекту, для коррекции побочного действия кортикостероидов. 97% опрошенных отметили, что они не продолжают антигистаминную (H1) терапию при отсутствии патологических реакций на контрастное вещество. Использован широкий спектр препаратов, особых предпочтений не выявлено. 6% опрошенных назначают антигистаминные (H2) препараты перорально, 38% – однократно, 50% – более чем 4 раза перед введением контрастного вещества. В среднем антигистаминные препараты назначали за 26 часов до инъекции контрастного вещества, а 25 часов является минимальным интервалом, позволяющим достичь лечебного эффекта. 89% опрошенных отметили, что они не давали антигистаминные (H2) препараты при отсутствии патологических реакций.

Bertrand et al. [65] показали, что премедикация антигистаминным препаратом гидроксизинум снижает частоту реакций на контрастные вещества. В их исследовании 400 пациентам выполнялась премедикация с плацебо или одной таблеткой 100 мг гидроксизина за 12 часов до введения ионного димера иоксаглата. Было отмечено 25 легких реакций (17 случаев крапивницы, шесть – тошноты или рвоты, по одному – респираторная реакция и реакция неспецифической природы), проявившихся в группе пациентов, которым проводилась премедикация антигистаминными препаратами. В исследовании оценена потенциальная роль блокаторов H2-рецепторов, таких как циметидин, о применении которых имеются противоречивые данные.

При обследовании 800 пациентов Ring et al. [52] установили, что внутривенное введение H1-антигистаминного препарата клемастина (0,03 мг/кг) наряду с блокатором H2-рецепторов циметидином (5 мг/кг) перед инъекцией ионного контрастного вещества способствует снижению частоты случаев крапивницы (0,5%) и респираторных реакций (0,5%) в отличие от пациентов, кому проводилась премедикация с преднизолоном (1,5% и 1,5%), одним клемастином (2% и 1,6%) или плацебо (4,1% и 2,1%). Вся премедикация была осуществлена внутривенной инъекцией препаратов за 5 минут до введения контрастного вещества, собственно, в течение того времени, когда, как показали Lasser et al. [32], кортикостероиды не могут быть эффективными.

Вместе с тем, когда Greenberg et al. [66] добавляли циметидин (который принимался разово перорально в дозе 300 мг за час перед введением контрастного вещества) во время их двух- или трехкомпонентного режима премедикации, было установлено, что число последующих побочных реакций у пациентов с высоким риском – у кого ранее были анафилактические реакции – увеличилось с 10,8% (для группы, в которой применялась премедикация преднизолоном и дифенгидраминам) и 5% (в группе, где применялась премедикация преднизолоном, дифенгидраминам и эфедрином) до 14%.

В исследовании, выполненном Marshall, Lieberman [67] при возникновении побочных реакций на контрастные вещества в группе пациентов, у которых была предшествующая побочная реакция на рентгеноконтрастные

вещества, показано как побочное, так и терапевтическое действие блокаторов H₂-рецепторов.

Хотя целесообразность применения блокаторов H₂-рецепторов при рентгеноконтрастном исследовании вызывает много споров, они хорошо переносятся и могут быть полезны, хотя бы потому, что имеют доказанную эффективность при лечении, по крайней мере, некоторых аллергических кожных реакций по сравнению с другими лекарственными веществами [68].

Ранее эфедрин использовали для профилактики реакций на контрастные вещества (1,5% опрошенных ESUR) [23]. Считается, что если добавить эфедрин, мощный α - и β_1 -адренергический стимулятор (25 мг перорально за час до процедуры), то частота побочных реакций снижается еще больше [2]. Хотя эфедрин хорошо себя зарекомендовал, в настоящее время *ESUR не рекомендует использовать эфедрин с профилактической целью при введении контрастных веществ, потому что он может спровоцировать неблагоприятные последствия у пациентов с сердечными заболеваниями, гипертонией и гипертиреозом* [2].

В целом у пациентов с высоким риском развития побочных реакций, если это вообще возможно, большинство исследователей избегает интраваскулярного введения рентгеноконтрастных веществ. Если рентгеноконтрастное исследование необходимо – **неионные контрастные вещества являются препаратами выбора**. Потенциальный риск рентгеноконтрастного исследования пациенту следует объяснить, а реанимационная бригада должна присутствовать во время введения контрастного вещества [34].

По данным опроса, проведенного ESUR, у пациентов с высоким риском большинство опрошенных поддерживает использование контрастных веществ на гадолиниевой основе, а не йодистых контрастных веществ. Другими словами, *если есть риск, лучше выполнить МРТ с контрастным усилением*. В настоящее время имеются данные [69] о безопасном использовании МР-контрастных средств на гадолиниевой основе при рентгенологических исследованиях. Однако безопасность приема больших доз гадолиниевых контрастных веществ пока не изучена, и большинство исследователей не рекомендует широко использовать эти препараты для рентгенографических исследований [70, 71, 72], так как *МР-контрастные вещества на гадолиниевой основе в высоких рентгенодиагностически значимых дозах могут оказывать нефротоксическое действие* [73, 74].

6.3. Рекомендованные схемы профилактики генерализованных побочных реакций

– **Кортикостероиды** – метилпреднизолон (таблетки по 32 мг перорально за 2 часа до исследования) или преднизон (таблетки 50 мг перорально за 13, 7 и 1 час до исследования).

– Если предшествующие реакции были средней или тяжелой степени, включая респираторный компонент, добавляют **H1-антигистаминные**

препараты – дифенгидрамин (таблетки 50 мг перорально за час до исследования) и дополнительно **H2-блокаторы гистаминных рецепторов** (использование H2-блокаторов без H1-блокаторов не рекомендуется) – циметидин (таблетки 300 мг перорально за час до исследования) или ранитидин (таблетки 50 мг перорально за 1 час до исследования).

Рекомендации ESUR по предотвращению генерализованных реакций на введение контрастных веществ у взрослых

A. Факторы риска развития реакции:

– ранее наблюдаемая генерализованная реакция на контрастные вещества, средней (крапивница, бронхоспазм, умеренное снижение артериального давления) или тяжелой степени (конвульсии, тяжелый бронхоспазм, отек легких, сердечно-сосудистая недостаточность),

– астма,

– аллергия, потребовавшая лекарственной терапии.

B. Для снижения риска генерализованных реакций на контрастные вещества использовать неионные контрастные вещества.

C. Премедикация рекомендуется пациентам с высоким риском (см. A):

– когда используются ионные контрастные вещества,

– когда используются неионные контрастные вещества (мнения относительно роли премедикации разделились).

D. Рекомендованная премедикация:

– кортикостероиды (преднизолон перорально 30 мг или метилпреднизолон перорально 32 мг за 12 часов и 2 часа перед введением контрастного вещества. Кортикостероиды не эффективны, если их принимают менее чем за 6 часов перед введением контрастного вещества),

– антигистаминные препараты (H1- и H2-блокаторы) можно использовать в дополнение к кортикостероидам (однако мнения разделились).

E. Относительно всех пациентов:

– необходимо иметь реанимационный набор в кабинете, где проводятся исследования,

– наблюдать пациентов в течение 20–30 минут после введения контрастного вещества.

F. Внесосудистое введение:

– когда возможна абсорбция контрастного вещества или его попадание в кровеносное русло, используются те же рекомендации, что и при внутрисосудистом введении контрастного вещества.

Однако кортикостероидная терапия не всегда эффективна в предотвращении аллергических реакций на контрастные вещества. Так, Courvoisier S. et al. [76] описали истинную отсроченную аллергическую реакцию на иопамидол, которая была диагностирована на основе положительного аппликационного теста. Премедикация с преднизолоном (50 мг в день) и цетирицином (20 мг в день), которую начали за три дня до исследования, была неэффективной. Romano A. et al. [77] наблюдали случай отсроченной гиперчувствительной реакции на иопамидол, когда премедикация включала б- α -метилпреднизолон и циклоспорин.

Учитывая, что в большинстве случаев поздние реакции наблюдаются нечасто и проходят самостоятельно, *специально предупреждать пациентов о возможности поздних реакций, за исключением пациентов со специфическими факторами риска, не следует* [78]. Однако о возможности развития поздних реакций следует предупреждать пациентов, у которых были ранее реакции на контрастные вещества или которых лечат интерлейкином-2, их нужно предупредить о необходимости обратиться к врачу, если такие кожные проявления возникнут [78]. Если возникает необходимость проведения исследования с контрастными веществами у пациентов с ранее имеющейся реакцией на контрастное вещество, их необходимо предупредить о возможности использования альтернативного контрастного вещества и необходимости профилактики стероидными препаратами [56].

Литература

1. Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T. et al. Adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media // Radiology. 1990. V. 175. P. 621–628.
2. Cohan R.H., Ellis J.H. Iodinated contrast material in urology. Choice of Agent and Management of Complications // Urologic Clinics of North America. 1997. V. 24. P. 1–27.
3. Manual on Iodinated Contrast Material. Reston. VA. American College of Radiology. 1991.
4. Hosoya T., Yamaguchi K., Akutzu T. et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors // Radiol. Med. 2000. V. 18. P. 39–45.
5. Mikkonen R., Kontkann T., Kivisaari L. Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media // Acta Radiol. 1995. V. 36. P. 72–76.
6. Bartolucci F., Cecarini M., Gabrielli G. et al. Reazioni tardive a un mezzo di contrasto radiologico (iopam-idolo) // Radiol. Med. 2000. V.100. P. 273–278.
7. Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media // Radiology. 1992. V.183. P. 737–740.
8. Goodfellow T., Holdstock G.E., Brunton F.J., Bamforth J. Fatal acute vasculitis after high-dose urography with iohexol // Br. J. Radiol. 1986. V. 59. P. 620–621.
9. Reynolds N.J., Wallington T.B., Burton J.L. Hydralazine predisposes to acute cutaneous vasculitis following urography with iopamidol // Br. J. Dermatol. 1993. V. 129. P. 82–85.
10. Savill J.S., Barrie R., Ghosh S. et al. Fatal Stevens-Johnson syndrome following urography with iopamidol in systemic lupus erythematosus // Postgrad. Med. J. 1988. V. 64. P. 392–394.
11. Hiigashi T.S., Katayama M. The delayed adverse reactions of low osmolar contrast media // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1990. V. 50. P. 1359–1366.
12. Munechika H., Hiramatsu M., Nakamura H. et al. Large-scale study of delayed adverse events to non-ionic contrast medium, iohexol: incidence and risk factors of adverse events following non-interventional radiography // Eur. Radiol. 1999. V. 9. Suppl 1. P. 440.
13. Oi H., Yamazaki H., Matsushita M. Delayed vs immediate adverse reactions to ionic and non-ionic low-osmolality contrast media // Radiol. Med. 1997. V. 15. P. 23–27.
14. Munechika H., Hiramatsu Y., Kudo S. et al. A prospective survey of delayed adverse reactions to iohexol in urography and computed tomography // Eur. Radiol. 2003. V. 13. P. 185–194.

15. Niendorf H.P. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media. Problem statement exemplified with iotrolan (Isovist) 280 // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. S8–S10
16. Yamaguchi K., Katayama H., Takashima T. et al. Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media // *Radiology.* 1991. V. 178. P. 363–367
17. Christiansen C., Pichler W. J., Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations // *Eur. Radiol.* 2000. V.10. P. 1965–1975.
18. Nakada T., Iijima M. Hypersensitivity to radiocontrast media in Japan // *Allergologie.* 2004. V. 164. (Abstr. 53)
19. Lang D.M., Alpern M.B., Visintainer P.F., Smith S.T. Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995. V. 95. P. 813–817.
20. Bigby M., Jick S., Tick H., Arnot K. Drug induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15 438 consecutive inpatients, 1975 to 1982 // *J. Am. Med. Assoc.* 1986. V. 256. P. 3358–3363.
21. Bettmann M.A., Heeren T., Greenfield A., Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR Contrast Agent Registry // *Radiology.* 1997. V. 203. P. 611–620.
22. Yamaguchi K., Takanashi I., Kanauchi T. et al. A retrospective survey of delayed adverse reactions to ionic and nonionic contrast media // *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1992. V. 52. P. 1565–1570.
23. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. et al. Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. *Eur.Radiol.* 2001. V. 11. P. 1720–1728.
24. Choyke P.L., Miller D.L., Lotze M.T. et al. Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy. *Radiology.* 1992. V. 183. P.111–114.
25. Fishman J.E., Aberle D.R., Moldawer N.P. et al: Atypical contrast reactions associated with systemic interleukin-2 therapy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1991. V. 156. P. 833–834.
26. Zukiwski A.A., David C.L., Coan J. et al: Increased incidence of hypersensitivity to iodine-containing radiographic contrast media after interleukin-2 administration. *Cancer.* 1990.v. 65. P.1521–1524.
27. Oldham R.K., Brogley J., Braud E. Contrast medium «recalls» interleukin-2 toxicity // *J. Clin. Oncol.* 1990. V. 8. P. 942–943.
28. Abi-Aad A.S., Figlin R.A., Beldegrun A., de Kernion J.B. Metastatic renal cell cancer: interleukin-2 toxicity induced by contrast agent injection // *J. Immunother.* 1991. V. 10. P. 292–295.
29. Shulman K.L., Thompson J.A., Benyunes M.C. et al. Adverse reactions to intravenous contrast media in patients treated with interleukin-2 // *J. Immunother.* 1993. V. 13. P. 208–212.
30. Jensen J., Dorph S. Adverse reactions to urographic contrast medium. Rapid versus slow injection rate // *Br. J. Radiol.* 1980. V. 53. P. 659–661.
31. Duddy M.J., Manns R.A., Wormald S.A. Injection rate: A factor in contrast reactions? // *Clin. Radiol.* 1990. V. 41. P. 42–43.
32. Lasser E.C., Berry C.C., Talner L.B. et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material // *N. Engl. J. Med.* 1987. V. 317. P 845–849.
33. Lasser E.C., Berry C.C., Mishkin M.M. et al. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media // *AJR.* 1994. V. 162. P. 523–526.
34. Thomsen H.S., Morcos S.K. Radiographic contrast media // *BJU Int.* 2000. V. 86. Suppl. 1. P. 1–10.

35. Thomsen H.S., Bush W.H. Jr. Adverse effects of contrast media. Incidence, prevention and management // *Drug Safety* . 1998. V. 19. P. 313–324.
36. Greenberger P.A., Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients // *J. Allergy Clin. Urol.* 1991. V. 87. P. 867–872.
37. Wolf G.L., Mishkin M.M., Roux S.O. et al. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic agents, ionic agents combined with steroids and non-ionic agents // *Invest. Radiol.* 1991. V. 26. P. 404–410.
38. Sidhu P.S., Dawson P. Adverse reactions: cause, prophylaxis and management. In: Dawson P., Cosgrove D.O., Grainger R.G. (eds) *Textbook of contrast media*. Oxford. Isis Medical Media. 1999. P. 99–119.
39. Dawson P., Sidhu P.S. Is there a role for corticosteroid prophylaxis in patients at increased risk of adverse reactions to intravascular contrast agents? // *Clin. Radiol.* 1993. V. 48. P. 225–226.
40. Lasser E.C. Corticosteroid prophylaxis in patients at increased risk of adverse reactions to intravascular contrast agents (letter) // *Clin. Radiol.* 1994. V. 49. P. 582–583.
41. Dore C., Sidhu P.S., Dawson P. Corticosteroid prophylaxis in-patients at increased risk of adverse reactions to intravascular contrast agents (letter) // *Clin. Radiol.* 1994. V. 49. P. 583–584.
42. Lasser E.C., Berry C.C. Corticosteroid prophylaxis in patients at increased risk of adverse reactions to intravascular contrast agents (letter) // *Clin. Radiol.* 1994. V. 49. P. 584.
43. Dore C.J., Sidhu P.S., Dawson P. Corticosteroid prophylaxis in patients at increased risk of adverse reactions to intravascular contrast agents (letter) // *Clin. Radiol.* 1995. V. 50. P. 198–199.
44. Lasser E.C. Corticosteroid prophylaxis in patients at increased risk of adverse reactions to intravascular contrast agents (letter) // *Clin. Radiol.* 1995. V. 50. P. 199.
45. Seymour R., Halpin S.F., Hardman J.A. et al. Corticosteroid prophylaxis for patients with increased risk of adverse reactions to intravenous contrast agents: a survey of current practice in the UK // *Clin. Radiol.* 1994. V. 49. P. 791–795.
46. Thomsen H.S., Bush W.H. Treatment of the adverse effects of contrast media // *Acta Radiol.* 1988. V. 39. P. 212–218.
47. Dunnick N.R., Cohan R.H. Cost, corticosteroids, and contrast media // *AJR.* 1994. V. 162. P. 527–529.
48. Cohan R.H., Ellis J.H., Dunnick R.N. Use of low-osmolar agents and premedication to reduce the frequency of adverse reactions to radiographic contrast media: a survey of the Society of Uroradiology // *Radiology.* 1995. V. 194. P. 357–364.
49. Lasser E.C., Lang J.H., Lyon S.G. et al. Glucocorticoid-induced elevations of C1-esterase inhibitor: a mechanism for protection against lethal dose range contrast challenge in rabbits // *Invest. Radiol.* 1981. V. 16. P. 20–23.
50. Goromaru T., Sendo T., Itoh Y. et al. Evidence for involvement of mast cell degranulation and subsequent stimulation of histamine H1 and H2 receptors in radiographic contrast media-increased vascular permeability in rats // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2002. V. 366. P. 605–612.
51. Myers G.E., Bloom F.L. Cimetidine (Tagamet) combined with steroids and H1 antihistamines for the prevention of serious radiographic contrast material reactions // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1981. V. 7. P. 65–69.
52. Ring J., Rothenberger K.H., Clauss W. Prevention of anaphylactoid reactions after radiographic contrast media infusion by combined histamine h1- and h2-receptor antagonists: results of a prospective controlled trial // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1985. V. 78. P. 9–14.

53. Lasser E.C. Pretreatment with corticosteroids to prevent reactions to IV contrast material: Overview and implications // *AJR*. 1988. V. 150. P. 257–259.
54. Morcos S.K. and Thomsen H.S. Adverse reactions to iodinated contrast media // *Eur. Radiol*. 2001. V. 11. P. 1267–1275.
55. Wolf G.L., Mishkin M.M., Roux S.O. et al. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic agents, ionic agents combined with steroids and non-ionic agents // *Invest. Radiol*. 1991. V. 26. P. 404–410.
56. Watanabe H., Sueki H., Nakada T. et al. Multiple fixed drug eruption caused by iomeprol (Iomeron), a non-ionic contrast medium // *Dermatology*. 1999. V. 198. P. 291–294.
57. Luna-Fineman S., Healy M.V., Parker B.R. Corticosteroid pretreatment for potential contrast reactions in children with lymphoreticular cancer: A word of caution // *AJR*. 1990. V. 155. P. 357–358.
58. Assem E.S.K., Bray K., Dawson P. The release of histamine from human basophils by radiological contrast agents // *Br. J. Radiol*. 1983. V. 56. P. 647–652.
59. Ennis M. Histamine release from human pulmonary mast cells // *Agents. Actions*. 1982. V. 12. P. 60–63.
60. Peachell P.T., Morcos S.K. Effect of radiographic contrast media on histamine release from human mast cells and basophils // *Br. J. Radiol*. 1998. V. 71. P. 24–30.
61. Cogen F.C., Norman M.E., Dunsy E. et al. Histamine release and complement changes following injection of contrast media in humans // *J. Allergy. Clin. Immunol*. 1979. V. 64. P. 299–303.
62. Laroche D., Aimone-Gastin I., Dubois F. et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material // *Radiology*. 1998. V. 209. P. 183–190.
63. Wittbrodt E.T., Spinler S.A. Prevention of anaphylactoid reactions in high-risk patients receiving radiographic contrast media // *Ann. Pharmacother*. 1994. V. 28. P. 236–241.
64. Evan P.W. Treatment of anaphylactic reactions // *Prescribes' J*. 1997. V. 37. P. 125–132.
65. Bertrand P.R., Soyer P.M., Rouleau P.J. et al: Comparative randomized double-blind study of hydroxyzine versus placebo as premedication before injection of iodinated contrast media // *Radiology*. 1992. V. 184. P. 383–384.
66. Greenberger P.A., Patterson R., Tapio C.M. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases // *Arch. Intern. Med*. 1985. V. 145. P. 2197–2200.
67. Marshall J.D. Jr., Lieberman P.L. Comparison of three pretreatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media // *Ann. Allergy*. 1991. V. 67. P. 70–74.
68. Mayumi H., Kimura S., Asano M. et al: Intravenous cimetidine as an effective treatment for systemic anaphylaxis and acute allergic skin reactions // *Ann. Allergy*. 1987. V. 58. P. 447–451.
69. Hatrick A.G., Jarosz J.M., Irvine A.T. Gadopentate dimeglumine as an alternative contrast agent for use in interventional procedures // *Clin. Radiol*. 1997. V. 52. P. 948–952.
70. Weinmann H.J., Press W.R., Gries H. Tolerance of extracellular contrast agents for magnetic resonance imaging. *Invest. Radiol*. 1990. V. 25. P. S49–S50.
71. Weinmann H.J. Gadolinium chelates: physico-chemical properties, formulation and toxicology. In: Dawson P., Cosgrove D., Grainger R.G. (eds) *Textbook of contrast media*. ISIS Medical Media Ltd.. Oxford. 1999.
72. Storm E., Israel A. Photon cross sections from 1 keV to 100 meV for elements Z=1 to Z=100. *Nuclear Data Tables 7*, sect. A:565. Academic Press, New York. 1970.
73. Thomsen H.S., Dorph S., Larsen S. et al. Urine profiles and kidney histology following intravenous injection of an ionic and a nonionic radiologic and magnetic resonance contrast medium in normal rats // *Acad. Radiol*. 1994. V. 1. P. 128–135.

74. Thomsen H.S., Dorph S., Larsen S. et al. Urine profiles and kidney histology after intravenous injection of ionic and nonionic radiologic and magnetic resonance contrast media in rats with cisplatin nephropathy // *Acad. Radiol.* 1995. V. 2. P. 675–682.
75. Bettmann M.A. Causes of complications of iodinated contrast agents // *Advances in X-ray Contrast.* 1997. V. 4. P. 48–53.
76. Courvoisier S., Bitcher A.J. Delayed-type hypersensitivity to a nonionic, radiopaque contrast medium // *Allergy.* 1998. V. 53. P. 1221–1224.
77. Romano A., Artesani M.K., Andriolo M. et al. Effective prophylactic protocol in delayed hypersensitivity to contrast media: report of a case involving lymphocyte transformation studies with different compounds // *Radiology.* 2002. V. 225. P. 466–470.
78. Webb J.A.W., Stacul F., Thomsen H.S. et al. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media // *Eur. Radiol.* 2002.

Глава 7. Профилактика нефротоксического действия контрастных веществ

Увеличение числа диагностических и лечебных процедур, требующих использования рентгеноконтрастных веществ способствует увеличению числа проявлений нефропатии.

Максимально допустимая для пациента доза контрастного вещества, равная $\{5 \text{ мл} \times [\text{вес тела (кг)}/\text{уровень сывороточного креатинина (мкмоль на литр)} \div 88,4]\}$ увеличивает потребность в гемодиализе двенадцатикратно [1]. Следовательно, максимально допустимые дозы применять не следует, а количество используемого контрастного вещества должно быть минимальным [2].

Предотвращение нефротоксического действия контрастного вещества основано на противодействии сложным патофизиологическим механизмам [3, 4], в первую очередь на снижении осмолярности контрастных веществ, противодействии медуллярной вазоконстрикции в почках и гипоксическому стрессу фармакологическими веществами, и кроме всего прочего, на усилении кровотока в мозговом слое почки за счет внутривенного введения солевого раствора [3, 4].

В целом можно согласиться с Barrett [5], что *нет необходимости изучать уровень сывороточного креатинина перед внутрисосудистым введением контрастного вещества у пациентов без факторов риска развития почечной недостаточности*. В то же время *уровень сывороточного креатинина в обязательном порядке необходимо исследовать у пациентов с высокой степенью риска развития побочных реакций*. Знание уровня креатинина необходимо, чтобы у пациентов с азотемией можно было провести дополнительные исследования перед введением контрастного вещества [6].

Однако уровень сывороточного креатинина перед проведением КТ-исследования оценивают не всегда. Например, имеются данные, что уровень сывороточного креатинина оценивали перед исследованием у 13–20% всех пациентов и у 60% пациентов с сахарным диабетом [7], что само по себе свидетельствует о низком значении этого теста в повседневной практике [8]. Как результат, Европейское общество урогенитальной радиологии дало рекомендации, чтобы ведущие клиницисты привлекались для выявления пациентов с высоким риском развития нефропатии на основании изучения исто-

рии болезни пациента и данных об измерениях уровня сывороточного креатинина в течение 6 месяцев перед рентгеноконтрастным исследованием [9].

Факторами, способствующими развитию нефротоксического действия контрастных веществ, являются состояние пациента и свойства используемого контрастного вещества.

7.1. Факторы, связанные с пациентом

Наиболее важным фактором является *имеющаяся почечная недостаточность в сочетании с сахарным диабетом*. Риск нефропатии, обусловленной введением контрастного вещества, прямо пропорционален исходному уровню сывороточного креатинина, который увеличивается при наличии диабетической нефропатии [5, 10–19]. *Сахарный диабет без нарушения функции почек не является фактором риска* [19]. Нарушение функции почек пролонгирует период полувыведения контрастного вещества, приводя к длительному его пребыванию в такой нездоровой почке [20].

Застойная сердечная недостаточность в анамнезе является отдельным фактором риска, особенно у пациентов с диабетом или болезнями почек [21, 22], что, возможно, связано с действием низкого сердечного выброса на почечный кровоток, наличием гипертензии [23], острым инфарктом миокарда, развившимся в течение 24 часов перед исследованием с введением контрастного вещества [22], гемодинамической нестабильностью.

Дегидратация также является фактором риска, поскольку связана со сниженной перфузией почек, которая способствует развитию ишемического инсульта, обусловленного действием контрастного вещества [5, 12, 14, 17–19].

Пожилой возраст в связи со снижением массы почек, их функции и перфузии также является фактором риска развития нефротоксического действия контрастного вещества [12].

Значение артериальной гипертензии, гиперурикемии или протеинемии как факторов, усиливающих нефротоксичность контрастных веществ, пока не ясно [24, 25].

Множественная миелома рассматривалась в прошлом как фактор риска, способствующий проявлению нефротоксичности контрастного вещества. Однако если избежать дегидратации, введение контрастного вещества у пациентов с миеломой редко приводит к острой почечной недостаточности [5, 12–14, 17–19, 24].

7.2. Факторы, не связанные с пациентом

Большие дозы йодистых контрастных веществ, введение йодистого контрастного вещества в почечную артерию, конкурентное использование нефротоксичных лекарств, таких как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства [24, 25] и аминогликозиды, потенцируют нефротоксическое действие контрастного вещества [12, 17].

Тип йодистого контрастного вещества также является важным предрасполагающим фактором его нефротоксического воздействия. Высокоосмолярные контрастные вещества более нефротоксичны, чем низкоосмолярные контрастные вещества, особенно у пациентов с почечной недостаточностью [24–30].

Объем введенного контрастного препарата коррелирует с риском нефропатии [1, 22, 31]. Так, *при коронарной ангиографии* каждые введенные 100 мл контрастного вещества связаны с увеличением риска нефропатии на 12% [22].

Представляют интерес данные Morcos S.K. et al. [25] в отношении консенсуса ESUR по дозе вводимого рентгеноконтрастного вещества. При использовании контрастного вещества с концентрацией 300 мг/мл, при нормальном уровне сывороточного креатинина одновременно можно ввести до 400 мл контрастного вещества, при уровне сывороточного креатинина, 130–300 мкмоль/л – 150 мл, а если уровень сывороточного креатинина превышает 300 мкмоль/л – одновременно можно ввести не более 100 мл контрастного вещества. Для нас, специалистов по компьютерной томографии, это чрезвычайно важные данные. Так, *если вводить контрастное вещество в дозе 1 мл/кг веса, то фактически мы можем использовать контрастное усиление при КТ-исследовании, в том числе в амбулаторных условиях, без необходимости изучать функцию почек пациента до проведения рентгеноконтрастного исследования.*

Большие дозы контрастных веществ и их многократные инъекции в течение 72 часов увеличивают риск развития нефротоксического действия контрастного вещества [12, 26].

Путь введения контрастного вещества также играет важную роль. Внутривенная концентрация контрастного вещества намного больше при внепочечном внутриартериальном введении, чем после его внутривенного введения [20]. *Контрастное вещество менее нефротоксично, если оно вводится внутривенно, чем когда его вводят внутриартериально* [12, 17, 20]. Этот факт является одной из причин, почему мы отдаем предпочтение внутривенному пути введения контрастного вещества (при спиральной КТ с болюсным контрастным усилением).

Нефротоксичность контрастных веществ остается одной из важных причин почечной недостаточности, приобретаемой больными в результате пребывания в стационаре [13, 24, 33]. В литературе имеется целый спектр данных о применении мер профилактики нефротоксичности контрастных веществ. С 1970-х гг. много сделано для ее снижения, однако *эффективность профилактических мер в связи с обилием средств профилактики и схем их применения остается спорным вопросом* [25].

Использование неионных контрастных веществ вместо ионных вносит вклад в снижение частоты нефротоксичности контрастных веществ [34], в том числе у пациентов с имеющейся почечной недостаточностью [27–30, 35, 36], так как высокоосмолярные контрастные вещества являются более нефротоксичными, чем низкоосмолярные или изоосмолярные контрастные вещества, и поэтому от применения высокоосмолярных контрастных ве-

ществ следует воздерживаться [25]. Во многих странах Европы высокоосмолярные контрастные вещества внутрисосудисто уже давно не применяются [35].

У пациентов с высоким риском общая доза контрастного вещества должна быть сведена до минимума, использовать нужно низко- и изоосмолярные контрастные вещества. У всех пациентов должна быть обеспечена адекватная гидратация.

Предложены различные схемы профилактики развития нефротоксического действия контрастных веществ, включающие гидратацию с гипотоничным солевым раствором [37], введение блокаторов кальциевых каналов [37], предсердных натрийуретиков [38] и теofilлина [39].

Если инъекция контрастного вещества обусловлена клинической необходимостью, нужно удостовериться, что пациент хорошо гидратирован. *Гидратация пациента является одним из факторов, обеспечивающих лучшую переносимость контрастных веществ.* Целенаправленная гидратация солевым раствором снижает проявления острой почечной недостаточности, связанной с введением контрастного вещества и почечной дисфункции, вызванной контрастными веществами [40].

Изучены различные протоколы гидратационной терапии [41, 42].

Изотоничный солевой раствор более эффективен в предотвращении нефропатии, обусловленной воздействием контрастного вещества, чем полуизотоничный солевой раствор [41]. Mueller et al. [41] показали, что случаев нефропатии было существенно меньше среди пациентов, получающих изотоничный солевой раствор, чем среди тех, кто получал гипотоничный (0,45%) солевой раствор (0,7% и 2,0% соответственно).

Гидратация с бикарбонатом натрия существенно эффективнее, чем гидратация с хлоридом натрия (1,7% и 13,6% случаев нефропатии соответственно) [42]. Однако в отношении роли бикарбоната натрия в предотвращении нефропатии, вызванной контрастными веществами, требуются дальнейшие исследования [2].

Считалось, что не имеет значения, принимается жидкость перорально (когда это возможно) или внутривенно [43]. Однако недавние исследования свидетельствуют о том, что внутривенная гидратационная терапия предпочтительнее пероральной [40]. *Расширение внеклеточного пространства за счет внутривенного введения изотоничного раствора (0,9% раствор NaCl) 100 мл/ч, начиная за 4 часа до введения контрастного вещества и продолжающегося в течение 24 часов после этого, и использование низкоосмолярных контрастных веществ – наиболее эффективные мероприятия для снижения проявлений нефротоксичности контрастных веществ [25, 37, 45].* В жарком климате объем жидкостей должен быть увеличен [25].

Стандартный протокол гидратации солевым раствором признан эффективным при уменьшении риска развития нефропатии и его следует использовать рутинно [41–43, 46].

Однако в последние годы сложилось общее мнение, что простой терапии жидкостями для предотвращения нефротоксического действия контраст-

ных веществ недостаточно [25, 47], и в схемы профилактики добавляют различные лекарственные средства, снижающие проявления нефротоксичности контрастных веществ.

Количество фармакологических средств для возможного предотвращения нефропатии ограничено. Был предложен ряд фармакологических веществ для ликвидации или минимизации снижения скорости кровотока, вызванной контрастными веществами: допамин, антагонисты эндотелина и аденозина, блокаторы кальциевых каналов, фенолдопам мезилат и др. К сожалению, ни одно из этих средств само по себе не оказывает существенного, клинически значимого действия [44].

Допамин

Введение контрастного вещества сопровождается усилением почечной продукции допамина, который в этом состоянии может выступать как компенсаторный натрийуретический гормон [48]. Однако клинические опыты с использованием допамина и предсердного натрийуретического пептида для предотвращения нефротоксического действия контрастного вещества дали противоречивые результаты [17, 19, 49–53]. Поскольку эти лекарственные вещества вызывают усиление почечной перфузии преимущественно в кортикальном слое, способствуя шунтированию крови далеко от уязвимого почечного мозгового слоя [53], обкрадывание кровотока в мозговом слое почки может усилить в нем гипоксический инсульт, вызванный контрастным веществом [53, 54].

Малые дозы допамина используют для поддержания почечной перфузии и функции у пациентов с почечной недостаточностью, имеющих циркуляторную и гемодинамическую нестабильность [2]. По мнению Hans et al. [55], допамин защищает от снижения почечной функции, обусловленного воздействием контрастного вещества, у пациентов с начальным исходным уровнем сывороточного креатинина более 170 мкмоль/л.

Однако в исследованиях по оценке эффективности низких доз допамина по предотвращению нефропатии, вызванной контрастными веществами, были получены противоречивые результаты [56–59]. Эти различия могут быть связаны с одновременной активацией допаминовых рецепторов 2-го типа, которые в противоположность допаминовым рецепторам 1-го типа уменьшают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации [60].

В целом не отмечено какого-либо дополнительного действия допамина по сравнению с воздействием одного лишь солевого раствора при предотвращении нефротоксичности контрастного вещества, а Abizaid et al. [61] даже установили, что после развития острой почечной недостаточности, вызванной контрастным веществом, допамин оказывал отрицательное воздействие на процесс выздоровления.

Антагонисты эндотелина

Эндотелин-1, потенциальный эндогенный вазоконстриктор, также играет роль в развитии нефропатии, вызванной контрастными веществами. Ан-

тагонисты эндотелина могут быть рассмотрены как средства профилактики нефротоксического действия контрастных веществ. Считается, что использование селективных антагонистов ЭТ-А-рецепторов может оказывать некоторое защитное действие против нефротоксического действия контрастного вещества [62].

Однако имеются клинические исследования по применению антагонистов неселективных рецепторов эндотелина, в которых показано, что этот класс лекарственных веществ не подавляет нефротоксичность контрастного вещества [63] и даже обладает противоположным действием [64].

Комплексное использование неселективных антагонистов эндотелиновых рецепторов и внутривенной гидратационной терапии усиливает нефротоксичность контрастных веществ по сравнению с лечением одной лишь гидратацией [63]. Похожие несоответствия были описаны и в отношении предсердного натрийуретического пептида [38].

Антагонисты аденозина

Аденозин может играть важную роль в патогенезе нефротоксического действия контрастного вещества. Контрастные вещества стимулируют внутрипочечную секрецию аденозина, который связывается с почечными аденозиновыми рецепторами и действует как потенциальный вазоконстриктор, снижая скорость почечного кровотока и способствуя усиленному образованию свободных радикалов кислорода. Он также метаболизируется до ксантина и гипоксантина [65].

В некоторых исследованиях отстаивается точка зрения, что использование антагонистов аденозиновых рецепторов, таких как теofilлин, который имеет некоторое протективное действие против нефротоксического действия контрастного вещества [66, 67], предотвращает его развитие. Например, приводятся данные, что при рутинной коронарной ангиографии с высокоосмолярными контрастными веществами их нефротоксичность может проявляться у 31% пациентов, страдающих диабетом, профилактика теofilлином существенно снижает риск ее проявлений [65].

Однако в исследованиях по оценке антагонистов аденозина (аминофиллин и теofilлин) были получены противоречивые результаты [39, 61, 65, 69]. Поэтому эти антагонисты не следует рутинно использовать для предотвращения нефропатии, вызванной контрастными веществами [2, 24, 38, 68].

Блокаторы кальциевых каналов

Вазоконстрикция, вызываемая эндотелином, также может быть предотвращена блокаторами кальциевых каналов [70]. Эффективность блокаторов кальциевых каналов связана с их положительным действием на почечную гемодинамику и цитопротективным действием на почечные клетки [71]. В экспериментах на собаках показано, что блокаторы кальциевых каналов блокируют внутрипочечную вазоконстрикцию, вызванную рентгеноконтрастными веществами [71], но это действие зависит от дозы использованного препарата [72]. Малые дозы (< 10 мг/кг веса тела) блокатора кальциевых

каналов дилтиазема не обеспечивают хорошей защиты от снижения почечной функции, вызванного воздействием контрастного вещества.

Перспективные рандомизированные клинические исследования показали, что трехдневное лечение блокаторами кальциевых каналов (20 мг в день нитрендипина перорально начиная за день до введения контрастного вещества) устраняет снижение скорости клубочковой фильтрации и уменьшает энзимию, так же как протеинурию, связанную с нефротоксическим действием контрастного вещества [71, 73]. С другой стороны, одноразовая доза 10 мг или 20 мг нитрендипина перорально за час до введения контрастного вещества не могла предотвратить развития его нефротоксического действия [74, 75].

Отношение к блокаторам кальциевых каналов как к препаратам, обладающим защитным воздействием на почки и предотвращающим возникновение ишемических инсультов, вызванных контрастными веществами, неоднозначное. По одним данным, оно такое же, как и у антагонистов ЭТ-А-рецепторов [72], по другим [71, 77], при оценке блокаторов кальциевых каналов фелодипина, нитрендипина и нифедипина были получены противоречивые результаты. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для изучения эффективности этого класса лекарственных препаратов в предотвращении нефротоксического воздействия контрастных веществ [72].

Хотя и имеются данные, что антагонисты кальциевых каналов – верапамил и дилтиазем – уменьшают вазоконстрикцию в почках при введении контрастного вещества [78], их применение также не приносит оптимального результата [38].

Фенолдопам

Свойства фенолдопама были показаны в эксперименте на собаках и в нерандомизированных клинических исследованиях [79–82]. Фенолдопам мезилат является селективным агонистом допамин-1 рецепторов, вызывающим вазодилатацию системных, периферических и почечных артерий. Это уникальный вазодилататор, который селективно увеличивает скорость кровотока как в кортикальном, так и в мозговом слое. Препарат обладает многими положительными для почек свойствами, что позволило рекомендовать его использование для предотвращения нефропатии, вызванной контрастными веществами, включая уменьшение сопротивления почечных сосудов и усиление почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, экскреции натрия и воды [79].

Фенолдопам в сочетании с изотоничным физраствором уменьшал редуцию почечного кровотока, вызванную контрастным веществом, имелось также меньше случаев нефропатии, чем когда использовался только физраствор. Однако различия между группами не были значительными [83].

Преимущества фенолдопама не были подтверждены в больших мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях [84].

В двух недавних крупных исследованиях по сравнению фенолдопама с N-ацетилцистеином лечение фенолдопамом дало похожий, несущественно отличающийся от действия N-ацетилцистеина или даже меньший результат [85].

Stone et al. [84] в 2003 г. выполнили большое мультицентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование у 315 пациентов с исходной почечной недостаточностью для определения безопасности и эффективности фенолдопама мезилата в предотвращении нефропатии, вызванной контрастными веществами у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

В настоящее время это одно из немногих, если не единственное клинически значимое исследование этого потенциального антидота [86]. Результаты свидетельствуют, что специфический агонист допамина-1 фенолдопам мезилат является неэффективным в предотвращении дальнейших изменений почечной функции у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которым ввели контрастное вещество.

У некоторых пациентов могут проявляться умеренная гипотензия или тахикардия, вызванные самим антидотом [84]. Таким образом, для рутинного использования в настоящее время фенолдопам не может быть рекомендован [2].

N-ацетилцистеин

Недавно было показано, что нефротоксическое действие контрастных веществ может быть предотвращено профилактическим назначением антиоксиданта N-ацетилцистеина.

N-ацетилцистеин – недорогое, хорошо переносимое лекарство, без существенного побочного действия. Он уменьшает повреждающее воздействие на почки, нейтрализуя свободные радикалы кислорода, вызывающие токсическое повреждение почечных канальцев [87].

N-ацетилцистеин оказывает также прямое вазодилатационное воздействие на почки через усиление биологического действия окиси азота, которая является мощным и стабильным вазодилататором, улучшающим почечную гемодинамику [88].

Однако исследования действия N-ацетилцистеина у пациентов с хронической почечной недостаточностью показали противоречивые результаты [32, 89, 91, 92].

Исходя из предположения, что реактивная кислородная среда может быть вовлечена в патогенез острого снижения почечной функции, вызванной нефротоксическим действием контрастного вещества, Terpel et al. [87] провели исследование действия профилактического перорального приема антиоксиданта N-ацетилцистеина в проспективном с группой плацебо-контроля, рандомизированном исследовании, включающем 83 пациента с хронической почечной недостаточностью (концентрация креатинина в сыворотке была 106 мкмоль/л или клиренс креатинина был менее 50 мл/мин и лишь незначительные изменения статуса больного в течение недели перед

введением контрастного вещества). Всем пациентам выполнена КТ со «скромной» дозой 75 мл низкоосмолярного неионного контрастного вещества иопромида (300 мг/мл). N-ацетилцистеин назначали перорально в дозе 2400 мг в течение двух дней (600 мг дважды в день накануне и в день введения контрастного вещества). Полуизотоничный солевой раствор (0,45%) вводили в обеих группах внутривенно – 1 мл/кг веса тела за 12 часов до и через 12 часов после введения иопромида. Всем пациентам разрешали пить, если их мучила жажда. Пациентов, получающих маннитол, допамин, теofilлин или фуросемид во время исследования, не было. У 12% из 83 пациентов отмечено повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л в течение 48 часов после введения контрастного вещества, среди них – один из 41 пациента в N-ацетилцистеиновой группе (2%) и девять пациентов из 42 пациентов в контрольной группе (21%). Кроме того, уровень сывороточного креатинина увеличивался незначительно в течение 48 часов в контрольной группе с 212 до 226 мкмоль/л, принимая во внимание, что он существенно снижался в ацетилцистеиновой группе с 220 до 186 мкмоль/л. Различие между группами было очень значительным ($p < 0,001$). Это ожидаемый результат. Однако значит ли это, что N-ацетилцистеин и гидратацию следует применять рутинно? Этот вопрос не ясен, необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности ацетилцистеина в предотвращении нефротоксического действия контрастного вещества, особенно в тех случаях, когда используются большие дозы контрастного вещества, в том числе внутриартериально. Низкая стоимость N-ацетилцистеина, доступность, незначительное число побочных действий и легкость его применения делают это лекарственное вещество очень привлекательным для рутинного использования при предотвращении нефротоксического действия контрастного вещества [72].

Brophy D.F. [90] провел литературный поиск по MEDLINE (1966 – декабрь 2001) для выяснения роли N-ацетилцистеина в предотвращении нефропатии, обусловленной контрастными веществами. Несколько небольших исследований на животных показали, что N-ацетилцистеин существенно предотвращает развитие или снижает тяжесть острой почечной недостаточности. В двух клинических исследованиях было показано, что N-ацетилцистеин существенно снижает проявления нефропатии, вызванной контрастными веществами.

И хотя N-ацетилцистеин и теofilлин могут быть полезными, результаты различных исследований все же противоречивы [93, 94]. Allaqaband et al. [32] считают, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью назначение N-ацетилцистеина или фенолдопама не оказывает дополнительного защитного действия, чем только одна гидратация солевым раствором в предотвращении нефротоксического действия низкоосмолярного контрастного вещества у пациентов, которым выполняют инвазивные вмешательства на сердце и сосудах.

Метаанализ первых семи опубликованных исследований показал, что в сравнении только с одной лишь гидратацией перед исследованием, ги-

дратация в сочетании с введением N-ацетилцистеина снижала риск нефропатии на 56% среди пациентов с хронической почечной недостаточностью [95].

Авторы двух других метаанализов [96, 97] утверждают, что невозможно сделать какой-либо вывод в отношении N-ацетилцистеина, поскольку был различный дизайн сравниваемых исследований: анализ исследований, в которых указано на отрицательные результаты в отношении N-ацетилцистеина среди пациентов с низким общим риском нефропатий, вызываемых контрастными веществами, по сравнению с исследованиями, в которых выявлены положительные результаты [98].

Таким образом, *N-ацетилцистеин может быть полезен, в основном, у пациентов с высоким риском* [2] и у всех пациентов, кому полноценную гидратацию физраствором сделать невозможно. При необходимости, когда выполнение рентгеноконтрастного исследования требуется у пациентов с очень высоким риском (пациент в реанимации с тяжелой почечной дисфункцией), показано использование гемофильтрации для улучшения кратковременного и долгосрочного исхода лечения.

Goldenberg et al. [99] выполнили метаанализ, который показал, в целом достоинства N-ацетилцистеина имеются, но только у пациентов с более тяжелой почечной дисфункцией (уровень сывороточного креатинина > 221 мкмоль/л) или когда использовался нестандартный или незавершенный протокол гидратационной терапии. В противоположность, в исследованиях, в которых не выявлено действия N-ацетилцистеина пациенты имели менее тяжелую почечную недостаточность, и был использован стандартный 24-часовой протокол гидратации [32, 91, 99–101]. У пациентов, которым выполняли неотложные диагностические процедуры и у которых полный протокол гидратационной терапии был невозможен, прерванный режим гидратации в сочетании с пероральным [102] или внутривенным [103] применением N-ацетилцистеина был успешным в снижении частоты нефропатий, вызванных контрастными веществами.

Развитие нефропатии, вызванной контрастными веществами, по-видимому, зависит от количества контрастного вещества и от дозы N-ацетилцистеина [104]. N-ацетилцистеин предотвращал нефропатию у пациентов, получивших малое количество контрастного вещества [101], в другом случае он был эффективен при среднем или большом объеме [91]. В другом исследовании двойная доза N-ацетилцистеина плюс внутривенная гидратация физраствором, проведенная перед и после ангиографии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, существенно снижала частоту нефропатии, вызванной контрастными веществами по сравнению с одной дозой N-ацетилцистеина [104].

Неоднородные результаты при исследовании N-ацетилцистеина и отсутствие единого мнения о его эффективности, позволяют дать в настоящее время только общие рекомендации по его применению [2]. Он может быть использован для предотвращения нефропатии, вызванной контрастными веществами с высоким риском в качестве дополнения к прерванному

пероральному или внутривенному режиму у пациентов, требующих неотложных рентгеноконтрастных исследований [2]. Роль N-ацетилцистеина как дополнения к полномасштабной гидратационной терапии физраствором у пациентов с низким риском, с умеренной почечной недостаточностью более ограничена [2].

В целом доза и путь введения N-ацетилцистеина являются ключевыми факторами при получении ответа на вопрос: влияет ли он на предотвращение нефропатии, вызванной рентгеноконтрастными веществами [105].

В литературе приводятся некоторые схемы профилактики N-ацетилцистеином, среди них:

а) не использование или снижение количества контрастного вещества, улучшение предрасполагающих факторов, гидратация солевым раствором в течение 24 часа до и после введения контрастного вещества, 600 мг N-ацетилцистеина перорально дважды в день за 24 часа и в течение 24 часов после инъекции. Трехдневное лечение нитрендипином – 20 мг в день начиная за 1 день до исследования [90].

б) пероральный прием N-ацетилцистеина в дозе 600 мг дважды в день в сочетании с гидратацией [106].

в) пероральный прием N-ацетилцистеина, внутривенно теofilлин вместе с гидратационной терапией бикарбонатом натрия [107].

Другие средства профилактики нефротоксичности контрастных средств

Простагландин E1 обладает вазодилататорным действием, которое способствовать предотвращению нефропатии, вызванной контрастным веществом [2, 108].

Аскорбиновая кислота – рандомизированное исследование Spargias et al. [137] показало, что использование аскорбиновой кислоты связано с существенным снижением до 62% частоты нефропатии, вызванной контрастными веществами, среди пациентов с почечной недостаточностью, подвергнутых коронарной ангиографии с и без интервенционных процедур. Для оценки этого первоначального результата необходимы дальнейшие проспективные исследования [2].

Диурез, индуцированный **фуросемидом**, может привести к гиповолемии, которая усиливает риск повреждения почечных канальцев, вызванный контрастным веществом [37].

Маннитол активизирует осмотический диурез, который усиливает потребление кислорода почками и действует как потенциальный вазоконстриктор [2].

В целом исходя из последних данных все же не доказано, что использование фармакологических препаратов, таких как блокаторов кальциевых каналов, допамина, фенолдопама и предсердных натрийуретических пептидов, помогает предотвратить нефропатию, обусловленную воздействием контрастного вещества [109].

Также не доказано защитное действие активных петлевых диуретиков [17, 19, 37, 110, 111]. Solomon R. et al. [37] выполнили исследование, в котором в двух группах пациентов профилактические мероприятия при кардиоангиографии осуществлялись по разным схемам. Было показано, что гидратация пациента 0,45% солевым раствором обеспечивает лучшую защиту от проявлений нефротоксичности контрастного вещества, чем гидратация 0,45% солевым раствором в сочетании с маннитолом или фуросемидом. В некоторых исследованиях имеются данные, что фуросемид может даже усилить риск нефротоксического действия контрастного вещества [111].

Перед введением контрастных веществ во многих клиниках изучаются истории болезни пациентов на предмет заболеваний почек и оперативных вмешательств, включая наличие протеинурии, артериальной гипертензии, диабета, подагры, а также лечение в настоящий момент нефротоксичными лекарственными веществами [9]. Считается, что назначение нефротоксичных препаратов таких как маннитол, фуросемид следует приостановить хотя бы за 24 часа до введения контрастного вещества [25, 112].

В недавно опубликованных рекомендациях ESUR (табл. 7.1) по снижению риска развития нефротоксического действия контрастных веществ отражены основные его характеристики и меры профилактики [25].

Таблица 7.1. Руководящие принципы ESUR по предотвращению нефротоксичности контрастных веществ [25]

Определение	нефротоксичность контрастного вещества – это состояние при котором отмечается ухудшение почечной функции (повышение сывороточного креатинина более чем на 25% или 44 мкмоль/л), которое выявляется в течение 3 дней после внутрисосудистого введения контрастного вещества при отсутствии альтернативных этиологических факторов
Факторы риска нужно установить	<ul style="list-style-type: none"> – уровень сывороточного креатинина – обезвоживание, – застойную сердечную недостаточность, – возраст старше 70 лет, – параллельное применение нефротоксичных, лекарств (например, нестероидных противовоспалительных препаратов)
У пациентов с факторами (ом) риска	<ul style="list-style-type: none"> – удостоверится, что пациент хорошо гидратирован, давать, по крайней мере, 100 мл в час перорально легких напитков) или внутривенно (изотоничный раствор), в зависимости от клинической ситуации, в течение 4–24 часов после введения контрастного вещества. В жарком климате увеличивают объем жидкости: <ul style="list-style-type: none"> – использовать низко- или изоосмолярные контрастные вещества, прекратить использование нефротоксичных препаратов по крайней мере на 24 часа, – рассмотреть альтернативные технологии визуализации, не требующие использования йодистых контрастных веществ. – не применять высокоосмолярные контрастные вещества – не использовать большие дозы контрастных веществ – не использовать маннитол или диуретики, особенно петлевые диуретики – не выполнять большое количество исследований с контрастными веществами в течение короткого периода времени

7.3. Использование контрастных веществ у больных сахарным диабетом, получающих метформин (глюкофаг)

Пациенты с диабетической нефропатией, инсулин- и неинсулинзависимые имеют большой риск развития нефропатии, вызванной контрастными веществами [113]. Использование контрастных веществ у пациентов, получающих метформин, в настоящее время очень противоречиво [114–117]. *Какие-либо данные относительно взаимодействия контрастного вещества и метформина отсутствуют.*

Бигуаниды понижают уровень сывороточной глюкозы, уменьшая чувство голода, снижая желудочно-кишечную абсорбцию углеводов, ингибируя печеночный глюконеогенез и усиливая поглощение глюкозы клетками [118]. Они используются у пациентов, страдающих сахарным диабетом в трех возможных схемах лечения: как первичное лекарственное средство при лечении тучных больных, не контролирующих свою диету; как средство дополнительной терапии, когда одни лишь сульфаниламиды недостаточны, иногда в комбинации с инсулином [119].

Бигуанид метформин (диметилбигуанид) был внедрен в клиническую практику в 1957 г. Метформин и другие бигуаниды – фенформин и буформин – структурно связаны с гуанидинами. Первоначально бигуаниды всасываются тонкой кишкой. Эти лекарственные вещества минимально связываются с белками плазмы крови. К тому же они имеют высокое сродство с клетками желудочно-кишечного тракта, связывающимися протеины и подвергаются внутрипеченочной рециркуляции [120].

Различные бигуаниды имеют различные пути элиминации. Фенформин и буформин подвергаются печеночному метаболизму и почечной экскреции. Фенформин был изъят из клинического использования во многих странах в конце 1970-х, когда была установлена его связь с молочнокислым ацидозом. Это бросало тень на репутацию бигуанидов. Однако молочнокислый ацидоз не является большой проблемой при использовании метформина.

Метформин отличается химической структурой и фармакологическим профилем от фенформина и буформина [121]. Он не является нефротоксичным лекарственным веществом, выделяется в основном через почки. Примерно 90% метформина выделяется через почки в течение 24 часов.

Плохая почечная функция, высокий риск и дегидратация пациента усиливают риск еще больше. Так как йодистые контрастные вещества могут снижать почечную функцию, у пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 70 мл/мин, или сывороточный креатинин > 140 мкмоль/л) или редко – с печеночной недостаточностью, наступают снижение клиренса метформина, недостаточность печеночного метаболизма и экскреции фенформина, что приводит к слабой аккумуляции этих бигуанидов в тканях и вызывает риск угрожающего жизни молочнокислого ацидоза [114, 118, 122–126]. Несмотря на короткий период полувыведения

метформина (от 1,5 часов, в зависимости от почечной функции), он все еще остается в организме, когда проявляется действие контрастного вещества на почки. Действие на почки развивается немедленно после введения контрастного вещества, но может оставаться нераспознанным еще 24–48 часов [118]. *Поэтому на упаковках метформина отмечено, что прием этого препарата следует прекращать всем пациентам за 48 часов до выполнения любого рентгеноконтрастного исследования.*

Таким образом, *молочнокислый ацидоз более часто развивается у пациентов с измененной почечной функцией (при повышении уровня сывороточного креатинина), но и нормальная почечная функция, определяемая по нормальному уровню сывороточного креатинина, не исключает полностью возможности его развития* [127, 128].

Молочнокислый ацидоз рассматривается как метаболический ацидоз, вызываемый накоплением молочной кислоты в крови, когда ее уровень превышает 5 ммоль в сочетании с рН крови менее 7,25. Важным причинным фактором его развития является острая почечная недостаточность [125].

Молочнокислый ацидоз проявляется лишь тогда, когда нераспознаны одно или более противопоказаний к назначению метформина, в основном почечная недостаточность, приводящая к повышению концентрации метформина в плазме крови. Необходимо понимать, что рост концентрации лактата в крови у некоторых пациентов с кардиогенным шоком или другими заболеваниями снижает перфузию тканей и в некоторых сообщениях, метформин, вероятно, был причинным фактором, но не отвечал за молочнокислый ацидоз [126].

Достоверных данных о том, что йодистые контрастные вещества ускоряют развитие метформинобусловленного молочнокислого ацидоза у пациентов с нормальным уровнем сывороточного креатинина (< 130 мкмоль/л) нет [129]. Осложнения наблюдались почти всегда у неинсулинзависимых пациентов с нарушенной функцией почек до введения контрастного вещества [118]. Поэтому в этой группе пациентов следует принимать дополнительные меры предосторожности.

Молочнокислый ацидоз, связанный с приемом метформина, проявляется чрезвычайно редко – примерно 0,03 случая на 1000 пациентов в год [114]. С 1968 по 1991 г. в литературе отмечено всего 110 случаев молочнокислого ацидоза [130], из них только в 7 случаях пациенты получали йодистые контрастные вещества перед его развитием. Dachman [127] выявил 13 документированных случаев молочнокислого ацидоза после введения йодистых контрастных веществ у пациентов, получающих метформин. У большинства пациентов либо была почечная дисфункция перед процедурой, либо они продолжали принимать метформин, несмотря на развитие нефропатии, обусловленной контрастными веществами, в 12 из 13 случаев у пациентов был подъем уровня креатинина или снижение клиренса креатинина накануне введения контрастных веществ. В исследовании Nawaz S. et al. [115] показано, что у пациентов с нормальным сывороточным креатинином, принимающих метформин перед ангиографической процедурой, молочнокислый

ацидоз не развился. Это осложнение наблюдалось лишь у тех, у кого был повышен уровень сывороточного креатинина.

В Европе в настоящее время отменили прием метформина за 48 часов до и на 48 часов после введения контрастного вещества, а почечную функцию и уровень сывороточного креатинина оценивают до введения контрастного вещества [118].

В США использование метформина/фенформина противопоказано у пациентов с почечной недостаточностью. Перед внутривенным введением контрастного вещества тем, кто принимает метформин, рекомендуют прекратить его прием и измерить уровень сывороточного креатинина. Если уровень сывороточного креатинина нормальный, контрастное вещество вводится, и спустя 48 часов, если почечная функция остается нормальной (нормальный уровень сывороточного креатинина), прием метформина возобновляется [113].

7.4. Рекомендации по назначению исследований с контрастным веществом у пациентов, страдающих сахарным диабетом и принимающих метформин

1. Уровень сывороточного креатинина должен быть оценен у каждого пациента, которого лечат бигуанидами накануне внутрисосудистого введения контрастного вещества. При этом следует всегда использовать низкоосмолярные контрастные вещества.

2. Если сывороточный креатинин в норме, следует выполнить рентгенологическое исследование и введение метформина приостановить с момента исследования. Метформин не назначать в течение 48 часов, а возобновить его прием можно только, если почечная функция/сывороточный креатинин остаются в норме. Если отмечены нарушения почечной функции, прием метформина нужно прекратить и исследование с контрастным веществом отложить на 48 часов, а прием метформина можно возобновить только через 48 часов, если почечная функция/сывороточный креатинин не изменились.

Неотложные мероприятия с использованием рентгеноконтрастных средств.

1. Если сывороточный креатинин в норме – исследование с контрастным веществом должно проходить по плану.

2. Если почечная функция изменена (или неизвестна), врачу следует определить, насколько велик риск и какова польза от введения контрастного вещества.

3. Лучше использовать альтернативные технологии получения изображения.

4. Если введение контрастного вещества действительно необходимо – нужно прекратить прием метформина, обеспечить гидратацию пациента (по меньшей мере 100 мл/ч легких напитков или внутривенно солевой рас-

Таблица 7.2. ESUR рекомендации по использованию контрастных веществ у диабетиков, принимающих метформин [118]

У каждого больного сахарным диабетом, которого лечат бигуанидами, прежде, чем вводить контрастные вещества, следует измерять уровень сывороточного креатинина. У этих пациентов следует всегда использовать низкоосмолярные контрастные вещества.

Плановые исследования

Если сывороточный креатинин в норме – рентгенологическое исследование следует выполнять и введение метформина приостановить на время исследования. Использование метформина не возобновлять в течение 48 часов и возобновить его использование, если почечная функция/сывороточный креатинин в норме.

Если почечная функция нарушена – введение метформина приостановить и контрастное исследование отложить на 48 часов. Прием метформина возобновить только спустя 48 часов, если почечная функция/сывороточный креатинин не изменились

Неотложные случаи

Если сывороточный креатинин в норме, исследование может проводиться как это предусмотрено для плановых исследований

Если почечная функция ненормальная (или неизвестна), врач должен взвесить риск и те преимущества, которые можно получить при введении контрастного вещества. Следует рассмотреть возможность использования другой, альтернативной методики получения изображения. Если введение контрастных веществ действительно необходимо, следует применить нижеследующие мероприятия:

- приостановить терапию метформином;
- пациенту назначить гидратационную терапию (100 мл/час леких напитков или внутривенно солевой раствор в течение 24 часов перед введением контрастного вещества (в жарком климате следует увеличить объем жидкостей);
- мониторинг почечной функции (уровень сывороточного креатинина), сывороточной молочной кислоты и pH крови;
- выявление симптомов молочнокислого ацидоза (рвота, сонливость, тошнота, боли в эпигастрии, анорексия, увеличение частоты дыхания, летаргия, диарея, жажда). Исследования крови, свидетельствующие о молочнокислом ацидозе: pH < 7.25 и уровень молочной кислоты > 5 ммоль.

твор в течение 24 часов после введения контрастного вещества, в теплых странах – жидкости должно быть больше).

5. Необходимо осуществлять мониторинг почечной функции (сывороточный креатинин), сывороточной молочной кислоты, pH крови. Наблюдать за возможными проявлениями молочнокислого ацидоза (рвота, сонливость, тошнота, боли в эпигастрии, анорексия, летаргия, диарея, жажда). Результаты лабораторного исследования крови, свидетельствующие о *молочнокислом ацидозе* – pH < 7,25, уровень молочной кислоты > 5 ммоль [118].

Практические рекомендации по использованию метформина и йодистых контрастных веществ были недавно разработаны Комитетом по безопасности контрастных средств ESUR (табл. 7.2).

7.5. Профилактический гемодиализ как мера предотвращения нефротоксического действия контрастных веществ

Предложение о «профилактическом гемодиализе» для предотвращения нефропатии, вызванной воздействием контрастного вещества, было основано на том, что контрастные вещества можно вывести при гемодиализе [131]. Moon et al. [132] выполняли диализ пациентам с хронической почеч-

ной недостаточностью сразу же после ангиографии и не выявили повышения уровня сывороточного креатинина у этих пациентов. Они утверждали, что гемодиализ предотвращает нефропатию, вызванную воздействием контрастного вещества, но в их исследовании не было контрольной группы, в которой гемодиализ не делали. Lehnert et al. [133] распределили пациентов на две группы: одних после введения контрастного вещества лечили гемодиализом, а других – консервативной терапией. При этом преимущества гемодиализа выявлены не были. Несмотря на это, контрастное вещество должно быть быстро удалено из организма.

Таким образом, роль гемодиализа в предотвращении нефротоксического действия контрастных веществ пока не установлена. Стоимость гемодиализа и связанный с ним риск, включая необходимость канюляции вены и возможность кровотечения на фоне гепаринизации, могут быть оправданы, если гемодиализ предотвратит нефротоксическое действие контрастного вещества [134]. Профилактическое использование гемодиализа для предотвращения нефротоксического действия контрастных веществ у пациентов с почечной недостаточностью также предлагается, но не получило всеобщего одобрения. В отношении пациентов, которым проводят гемодиализ, до сих пор не ясно, следует ли согласовывать по времени внутривенное введение контрастных веществ с сеансом гемодиализа или нет. Комитет по безопасности контрастных веществ Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) оценил использование гемодиализа и перитонеального диализа при элиминации водорастворимых йодистых контрастных веществ и контрастных веществ на основе гадолиния у пациентов с терминальной стадией почечной болезни и значение гемодиализа в предотвращении нефротоксического действия контрастных веществ у пациентов с имеющейся почечной недостаточностью [134].

Тридцати пациентам со сниженной почечной функцией (со средней концентрацией сывороточного креатинина 212 ± 14 мкмоль/л) рандомизированно назначали либо гемодиализ через три часа, или консервативную терапию без гемодиализа после введения неионного мономерного контрастного вещества. Всем пациентам внутривенно вводили 0,9% физиологический раствор со скоростью 83 мл/ч, начиная за 12 часов до инъекции контрастного вещества (350 мг/мл, средняя доза – 3 мл/кг веса тела). В контрольной группе вводили только физраствор в течение 12 часов после рентгенологического исследования. Концентрация контрастного вещества в сыворотке крови и уровень сывороточного креатинина оценивались в течение 14 дней. Пациентов обеих групп лечили антагонистами кальциевых каналов (нитрендипин 10 мг) каждые 12 часов. Было 53% случаев нефротоксического действия контрастных веществ в группе с гемодиализом и в контрольной – 40%. Было сделано заключение, что *гемодиализ не снижает нефротоксического действия контрастных веществ* [135].

Morcos S.K. [24] выполнял пациентам гемодиализ в кратчайший, насколько это было возможно, период после введения контрастного вещества и пришел к выводу, что *слабое воздействие гемодиализа на предотвра-*

щение нефротоксичности связано с очень быстрым повреждением почек после введения контрастных веществ.

Vogt et al. [136] провели обследование 113 пациентов с хронической почечной недостаточностью и уровнем сывороточного креатинина, превышающим 200 мкмоль/л. У 55 больных был осуществлен гемодиализ, а у 58 пациентов после введения неионного мономерного контрастного вещества гемодиализа не было. Средняя доза контрастного вещества, введенного в группе без гемодиализа была 143 ± 15 мл, а в группе гемодиализа – 210 ± 19 мл. Исходный уровень сывороточного креатинина был 316 ± 16 мкмоль/л и 308 ± 15 мкмоль/л, соответственно. Всем пациентам инфузионно вводили физраствор. Гемодиализ начинался через 30–280 минут после рентгенологического исследования (среднее время – 120 минут). Нефротоксическое действие контрастного вещества отмечено в группе гемодиализа в 24% и в группе без диализа – в 16%. Наибольшее число случаев нефротоксичности в группе гемодиализа было расценено как связанное с большими дозами введенных контрастных веществ.

Наконец, считается, что и сам гемодиализ может вызывать нарушение почечной функции через активацию воспалительной реакции и выброс вазоактивных субстанций, что может способствовать острой артериальной гипотензии. Стратегия выполнения гемодиализа непосредственно после введения контрастных веществ у пациентов со сниженной почечной функцией не способствует уменьшению частоты осложнений, включая нефротоксическое действие контрастных веществ [134].

В целом нефротоксическое действие контрастных веществ является важной клинической проблемой и причиной возникновения острой почечной недостаточности, даже когда предприняты меры по снижению токсического воздействия контрастного вещества на почки. Может потребоваться длительная госпитализация, временный или постоянный диализ, в тяжелых случаях ситуация даже может завершиться летальным исходом [112]. Правильная подготовка пациента к рентгеноконтрастному исследованию и выбор адекватного рентгеноконтрастного вещества способствуют профилактике этих нежелательных ситуаций.

К сожалению, простых фармакологических соединений, которые бы улучшили результаты, наблюдаемые при использовании только гидратационной терапии, пока не найдено. Профилактика нефротоксического действия контрастных веществ может быть обеспечена соблюдением следующих правил:

а) не выполнять рентгеноконтрастные исследования пациентам с циркуляторным коллапсом, застойной сердечной недостаточностью до нормализации функций сердечно-сосудистой системы;

б) на 24 часа отложить рентгеноконтрастные исследования после инфаркта миокарда [2].

Как было отмечено выше, мы считаем, что наиболее безопасным при повторном рентгеноконтрастном исследовании является интервал семь дней,

обеспечивающий возвращение к исходным показателям состояния печени и почек (при их повреждениях, даже не проявляющихся клинически). В литературе рекомендуются более сжатые сроки: через 48 часов у пациентов без факторов риска развития нефропатии; через 72 часа – при сахарном диабете или имеющейся почечной дисфункции. При развитии нефропатии – повторные исследования отложить до возвращения сывороточного креатинина к исходному уровню [5, 14, 76].

Использование альтернативных технологий изображения, при которых нет необходимости вводить контрастные вещества, применение, насколько это возможно, наименьших количеств изоосмолярных или низкоосмолярных контрастных веществ (исключая высокоосмолярные контрастные вещества), усиленная гидратационная терапия и форсированный диурез в настоящее время являются ведущими мерами профилактики нефропатии, обусловленной введением рентгеноконтрастных веществ [107].

Литература

1. Freeman R.V., O'Donnell M., Share D. et al. Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose // *Am. J. Cardiol.* 2002. V. 90. P. 1068–1073.
2. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies // *CMAJ.* 2005. V. 172. P. 1461–1471.
3. Morcos S.K. Prevention of contrast media-induced nephrotoxicity after angiographic procedures // *J.Vasc. Interv. Radiol.* 2005. V. 16. P. 13–23.
4. Lin J., Bonventre J.V. Prevention of radiocontrast nephropathy // *Curr.Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005. V. 14. P. 105–110.
5. Barrett B.J. Contrast nephrotoxicity // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994. V. 5. P. 125–137.
6. Cohan R.H., Ellis J.H. Iodinated contrast material in urology. Choice of Agent and Management of Complications // *Urologic. Clinics of North. America.* 1997. V. 24. P. 1–27.
7. Lee J.K.T. Warshauer D.M., Bush W.H. et al. Determination of serum creatinine level before intravenous administration of iodinated contrast medium: a survey // *Invest. Radiol.* 1995. V. 30. P. 700–704.
8. Choyke P.L., Cady J., DePollar S.L., Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: Is it necessary in all patients? // *Techniques Urol.* 1998. V. 4. P. 65–69.
9. Thomsen H.S., Morcos S.K. and members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) in which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration? // *Eur. Radiol.* [serial online]. December 31. 2004.
10. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett B.J. et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study // *N.Engl.J. Med.* 1989. V. 67. P. 143–149.
11. Gussenhoven M.J., Ravensbergen J., van Bockel J.H. et al. Renal dysfunction after angiography: a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 1991. V. 32. P. 81–86.
12. Byrd L., Sherman R.L. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review // *Medicine.* 1979. V. 58. P. 270–279.

13. Deray G., Jacobs C. Radiocontrast nephrotoxicity: A review // *Invest. Radiol.* 1995. V. 30. P. 221–225.
14. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media // *Kidney Int.* 1989. V. 36. P. 730–740.
15. Brezis M., Epstein F.H. A closer look at radiocontrast-induced nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 1989. V. 320. P. 179–181.
16. Manske C.L., Sprafka J.M., Strony J.T., Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography // *Am. J. Med.* 1990. V. 89. P. 615–620.
17. Idee J.M., Beaufils H., Bonnemain B. Iodinated contrast media-induced nephropathy: pathophysiology, clinical aspects and prevention // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1994. V. 8. P. 193–206.
18. Porter G.A. Radiocontrast-induced nephropathy // *Nephrol. Dial. Transpl.* 1994. V. 9. P. 146–156.
19. Rudnick M.R., Berns J.S., Cohen R.M., Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a clinical review // *Am. J. Kidney Dis.* 1994. V. 24. P. 713–727.
20. Berg K.J., Jakobsen J.A. Nephrotoxicity related to X-ray contrast media // *Adv. X-ray Contrast.* 1993. V. 1. P. 10–18.
21. Gruberg L., Mehran R., Dangas G., Mintz G.S. et al. Acute renal failure requiring hemodialysis after percutaneous coronary intervention: in-hospital and one-year outcomes // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2001. V. 52. P. 409–416.
22. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // *Circulation.* 2002. V. 105. P. 2259–2264.
23. Iakovou I., Dangas G., Mehran R. et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention // *J. Invasive Cardiol.* 2003. V. 15. P. 18–22.
24. Morcos S.K. Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers // *Br. J. Radiol.* 1998. V. 71. P. 357–365.
25. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.W. and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) (1999) Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report // *Eur. Radiol.* V. 9. P. 1602–1613.
26. Rudnik M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial // *Kidney Int.* 1995. V. 47. P. 254–261.
27. Moore R.D., Steinberg E.P., Powe N.R. et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial // *Radiology.* 1992. V. 182. P. 649–655.
28. Barrett J.B., Parfrey P.S., Vavasour H.M. et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low-osmolality media // *Kidney Int.* 1992. V. 41. P. 1274–1279.
29. Katholi R.E., Taylor G.J., Woods W.T. et al. Nephrotoxicity of nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media: a prospective double blind randomized comparisons in human beings // *Radiology.* 1993. V. 186. P. 183–187.
30. Barrett B.J., Carlisle E.J. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media // *Radiology.* 1993. V. 188. P. 171–178.
31. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality // *Am. J. Med.* 1997. V. 103. P. 368–375.

32. Allaqaband S., Tumuluri R., Malik A.M. et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2002. V. 57. P. 279–283.
33. Morcos S.K., El Nahas A.M. Advances in the understanding of the nephrotoxicity of radiocontrast media // *Nephron.* 1998. V. 78. P. 249–252.
34. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure // *Kidney Int.* 1998. V. 53. P. 230–242.
35. Thomsen H.S., Dorph S. High-osmolar and low-osmolar contrast media. An update on frequency of adverse drug reactions // *Acta Radiol.* 1993. V. 34. P. 133–138.
36. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.-G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348. P. 491–499.
37. Solomon R., Werner C., Mann D. et al. Effects of saline, mannitol and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 331. P. 1416–1420.
38. Kurnik B.R., Allgren R.L., Center F.C. et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. V. 31. P. 674–680.
39. Erley C.M., Duda S.H., Rehfuss D. et al. Prevention of radio-contrast-media-induced nephropathy in patients with preexisting renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. V. 14. P. 1146–1149.
40. Trivedi H.S., Moore H., Nasr S. et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity // *Nephron. Clin. Pract.* 2003. V. 93. P. C29–C34.
41. Mueller C., Buerkle G., Buettner H.J. et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty // *Arch. Intern. Med.* 2002. V. 162. P. 329–336.
42. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V. et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2004. V. 291. P. 2328–2334.
43. Taylor A.J., Hotchkiss D., Morse R.W., McCabe J. Preparation for Angiography in Renal Dysfunction. A randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction // *Chest.* 1998. V. 114. P. 1570–1574.
44. Stone G.W., Katholi R.E., Katzberg R.W. et al. Contrast induced nephropathy: pathophysiology and strategies for prevention. In: Key opinion leaders [CD-ROM]. Lamhertville, NJ: Center for Advanced Medical Education, 2004.
45. Thomsen H.S. Contrast nephropathy. In: Thomsen H.S., Muller R.N., Mattrey R.F. (eds) *Trends in contrast media.* Springer, Berlin Heidelberg New York. 1999. P. 103–116.
46. Stevens M.A., McCullough P.A., Tobin K.J. et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. V. 33. P. 403–411.
47. Oliveira D.B.G. Prophylaxis against contrast-induced nephropathy // *Lancet.* 1999. V. 353. P. 1638–1639.
48. Santos J., Araujo V., Serrao P. et al. An increase in renal dopamine production after the administration of radiographic contrast agents // *Rev. Port. Cardiol.* 1998. V. 17. P. 1007–1011.
49. Erley C.M., Burgert K., Langanke J. et al. A novel animal model of radiocontrast-induced nephropathy (RCN) // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995. V. 5. P. 426.

50. Bentley M.D., Fiksen-Olsen M.J., Romero J.C. Effect of atriopeptin II on contrast medium-induced changes in renal blood flow // *Kidney Int.* 1989. V. 36. P. 13–19.
51. Kurnik B.R.C., Weisberg L.S., Cuttler I.M., Kurnik P. Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure // *J. Lab. Clin. Med.* 1990. V. 116. P. 27–35.
52. Hans B., Hans S.S., Mittal V.K. et al. Renal functional response to dopamine during and after arteriography in patients with chronic renal insufficiency // *Radiology.* 1990. V. 176. P. 651–654.
53. Weisberg L.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R. Risk of radio-contrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus // *Kidney Int.* 1994. V. 45. P. 259–265.
54. Heyman S.N., Rosen S., Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney // *Exp. Nephrol.* 1994. V. 2. P. 153–157.
55. Hans S.S., Hans B.A., Dhillon R. et al. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with preexisting renal insufficiency // *Am. Surg.* 1998. V. 64. P. 432–436.
56. Hans S.S., Hans B.A., Dhillon R. et al. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with preexisting renal insufficiency // *Am. Surg.* 1998. V. 34. P. 1682–1688.
57. Kapoor A., Sinha N., Sharma R.K. et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure: a randomized study // *Int. J. Cardiol.* 1996. V. 53. P. 233–236.
58. Gare M., Haviv Y., Ben-Yehuda A. et al. The renal effects of low-dose dopamine in high risk patients undergoing coronary angiography // *J Am Coll Cardiol.* 1999. V. 34. P. 1682–1688.
59. Abizaid A.S., Clark C.E., Mintz G.S. et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency // *Am. J. Cardiol.* 1999. V. 83. P. 260–263.
60. Juste R.N., Moran L., Hooper J., Soni N. et al. Dopamine clearance in critically ill patients // *Intensive Care Med.* 1998. P. 1217–1220.
61. Abizaid A.S., Clark C.E., Mintz G.S. et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency // *Am. J. Cardiol.* 1999. V. 83. P. 260–263.
62. Idee J.M., Bonnemain B. Reliability of the experimental models of iodinated contrast media-induced acute renal failure. From methodological considerations to pathophysiology // *Invest. Radiol.* 1996. V. 31. P. 230–241.
63. Wang A., Holcslaw T., Bashore T.M. et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism // *Kidney Int.* 2000. V. 57. P. 1657–1680.
64. Benigni A., Remuzzi G. Endothelin antagonists // *Lancet.* 1999. V. 353. P. 133–138.
65. Kapoor A., Kumar S., Gulati S. et al. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study // *Nephrol Dial. Transplant.* 2002. V. 17. P. 1936–1941.
66. Arakawa K., Suzuki H., Naitoh M. et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium // *Kidney Int.* 1996. V. 49. P. 1199–1206.
67. Katholi R.F., Taylor G.J., McCann W.P. et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline // *Radiology.* 1995. V. 195. P. 17–22.
68. Barrett B.J., Parfrey P.S. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 331. P. 1449–1450.
69. Huber W., Ilgmann K., Page M. Effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study // *Radiology.* 2002. V. 223. P. 772–779.

70. Kiowski W., Luscher T.F., Linder L., Buhler F.R. Endothelin-1-induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelin-derived relaxing factor // *Circulation*. 1991. V. 83. P. 469–475.
71. Neumayer H.H., Junge W., Kufner A., Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial // *Nephrol. Dial. Transpl.* 1989. V. 4. P. 1030–1036.
72. Wang Y.X., Jia Y.F., Chen K.M., Morcos S.K. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers // *Br. J. Radiol.* 2001. V. 74. P. 1103–1108.
73. Khoury Z., Schlicht J.R., Como J. et al. The effect of prophylactic nitrendipine on renal function in patients administered contrast media // *Pharmacotherapy*. 1995. V. 15. P. 59–65.
74. Carraro M., Mancini W., Artero M. et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. V. 11. P. 444–448.
75. Neumayer H.H., Gellert J., Luft F.C. Calcium antagonists and renal protection // *Ren. Fail.* 1993. V. 15. P. 353–358.
76. Cox C.D., Tsikouris J.P. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature // *J. Clin. Pharmacol.* 2004.
77. Spangberg-Viklund B., Berglund J., Nikonoff T. et al. Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1996. V. 30. P. 63–68.
78. Bakris G., Burnett J. A role for calcium in radiocontrast induced reduction in renal hemodynamics // *Kidney Int.* 1985. V. 27. P. 465–468.
79. Bakris G.L., Lass N.A., Clock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: a role for dopamine-1 receptors // *Kidney Int.* 1999. V. 56. P. 206–210.
80. Annapoorna K., Sharma S. Managing the high risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radio-contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2001. V. 2 .Suppl. 1. P. 19–25.
81. Kini A.A., Mitre C.A., Kamran M. et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam // *Am. J. Cardiol.* 2002. V. 89. P. 999–1002.
82. Madyoon H., Croushore L., Weaver D., Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2001. V. 53. P. 341–345.
83. Tumlin J.A., Wang A., Murray P.T., Mathur V.S. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy // *Am. Heart. J.* 2002. V. 143. P. 894–903.
84. Stone G., McCullough P., Tumlin J. et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2003. V. 290. P. 2284–2291.
85. Briguori C., Colombo A., Airoldi F. et al. N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. V. 18. P. 762–765.
86. Katzberg R.W. Contrast medium-induced nephrotoxicity: which pathway? // *Radiology*. 2005. V. 235. P. 752–755.

87. Tepel M., van Der Giet M., Schwarzfeld C. et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. P. 180–184.
88. Drager L.F., Andrade L., Barros de Toledo J.F. et al. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. V. 19. P. 1803–1807.
89. Shyu K.J., Cheng J.J., Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. V. 40. P. 1383–1388.
90. Brophy D.F. Role of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy // *Ann. Pharmacother.* 2002. V. 36. P. 1466–1470.
91. Boccacalandro F., Amhad M., Smalling R.W., Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2003. V. 58. P. 336–341.
92. Miner S.E., Dzavik V., Nguyen-Ho P. et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up // *Am. Heart J.* 2004. V. 148. P. 690–695.
93. Nallamothu B.K., Shojania K.G., Saint S. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis // *Am. J. Med.* 2004. V. 117. P. 938–947.
94. Ix J.H., McCulloch C.E., Chertow G.M. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. V. 19. P. 2747–2753.
95. Birck R., Krzossok S., Markowetz F. et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis // *Lancet.* 2003. V. 362. P. 598–603.
96. Kshirsagar A.V., Poole C., Mottl A. et al. N-Acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. V. 15. P. 761–769.
97. Pannu N., Manns B., Lee H., Tonel H.M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy // *Kidney Int.* 2004. V. 65. P. 1366–1374.
98. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K., Rudnick M. N-Acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. V. 15. P. 251–260.
99. Goldenberg I., Shechter M., Matetzky S. et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. A randomized controlled trial and review of the current literature // *Eur. Heart. J.* 2004. V. 25. P. 212–218.
100. Durham J.D., Caputo C., Dokko J. et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography // *Kidney Int.* 2002. V. 62. P. 2202–2207.
101. Briguori C., Manganelli F., Scarpato P. et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. V. 40. P. 298–303.
102. Ochoa A., Pellizzon G., Addala S. et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention // *J. Interv. Cardiol.* 2004. V. 17. P. 159–165.
103. Baker C.S., Wragg A., Kumar S. et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAP-PID study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. V. 41. P. 2114–2118.
104. Briguori C., Colombo A., Violante A. et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity // *Eur. Heart. J.* 2004. V. 25. P. 206–211.

105. Shalansky S.J., Pate G.E., Levin A., Webb J.G. N-acetylcysteine for prevention of radio-contrast induced nephrotoxicity: the importance of dose and route of administration // *Heart*. 2005. V. 91. P. 997–999.
106. Tepel M., Zidek W. Acetylcysteine and contrast media nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002. V. 11. P. 503–506.
107. van den Berk G., Tonino S., de Fijter C. et al. Bench-to-bedside review: Preventive measures for contrast-induced nephropathy in critically ill patients // *Crit. Care*. 2005. V. 9. P. 361–370.
108. Koch J.A., Plum J., Grabensee B. et al. A new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radio-contrast media? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. V. 15. P. 43–49.
109. Cavusoglu E., Chhabra S., Marmur J.D. et al. The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Minerva Cardioangiol.* 2004. V. 52. P. 419–432.
110. Morcos S.K., Brown P.W.G., Oldroyd S. et al. Relationship between the diuretic effect of radiocontrast media and their ability to increase renal vascular resistance // *Br. J. Radiol.* 1995. V. 68. P. 850–853.
111. Golman K., Cederholm C. Contrast medium-induced renal failure, can it be prevented? // *Invest. Radiol.* 1990. V. 25. P. S127–128.
112. Thomsen H.S. Contrast-medium-induced nephrotoxicity: are all answers in for acetylcysteine? // *Eur. Radiol.* 2001. V. 11. P. 2351–2353.
113. Thomsen H.S., Bush W.H. Jr. Adverse effects of contrast media. Incidence, prevention and management // *Drugs Safety*. 1998. V. 19. P. 313–324.
114. Dachman A.H. New contraindication to intravascular iodinated contrast material // *Radiology*. 1995. V. 197. P. 545.
115. Nawaz S., Cleveland T., Gaines P.A., Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review // *Clin. Radiol.* 1998. V. 53. P. 342–344.
116. Rasuli P. New contradiction to intravascular contrast material // *Radiology*. 1996. V. 290. P. 289.
117. Rotter A. New contraindication to intravascular iodinated contrast material // *Radiology*. 1995. V. 197. P. 545–546.
118. Thomsen H.S., Morcos S.K., ESUR Contrast Media Safety Commtee. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin dependent diabetics after administration of contrast media // *Eur. Radiol.* 1999. V. 9. P. 738–740.
119. Monson J.P. Selected side effects. II. Metformin and lactic acidosis // *Prescrib J.* 1993. V. 33. P. 170–173.
120. Baily C.J., Turner R.C. Metformin // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 334. P. 574–579.
121. Dunn C.J., Peters D.H. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Drugs*. 1995. V. 49. P. 721–749.
122. Sirtori C.R., Pasik C. Re-evaluation of biguanide. metformin: mechanism of action and tolerability // *Pharmacol. Res.* 1998. V. 30. P. 187–228.
123. LaLau J.D., Lacroix C., DeGagney B., Fournier A. Metformin-associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. A critical analysis of its pathogenesis and prognosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994. V. 9. Suppl. 9. P. 126–129.
124. Wilborn B.E., Myrhed M. Metformin-associated lactic acidosis lactic acidosis in Sweden // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993. V. 44. P. 589–591.

125. Assan R., Heuclin C., Ganeval D. et al. Metformin-induced lactic acidosis in the presence of acute renal failure // *Diabetologia*. 1997. V. 13. P. 211.
126. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 334. P. 574–579.
127. Dachman A.H. Answer // *Radiology*. 1996. V. 201. P. 289.
128. Westberg G. Metformin (Glucophage) och röntgenkontrastmedel orsakade njurinsufficiens // *Info från Lakemedelsverket*. 1996. V. 3. P. 170–171 (in Swedish).
129. Morcos S.K. and Thomsen H.S. Adverse reactions to iodinated contrast media // *Eur. Radiol.* 2001. V. 11. P. 1267–1275.
130. Sirtori C.R., Pasik C. Re-evaluation of biguanide metformin: mechanism of action and tolerability // *Pharmacol. Res.* 1994. V. 30. P. 187–228.
131. Schindler R., Stahl C., Venz S. et al. Nephrology Dialysis Transplantation Removal of contrast media by different extracorporeal treatments // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. V. 16. P. 1471–1474.
132. Moon S.S., Back S.E., Kurkus J., Nilsson E.P. Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. *Nephron*. 1995. V. 70. P. 430–437.
133. Lehnert T., Keller E., Gondolf K. et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. V. 13. P. 358–362.
134. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.W. and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Dialysis and contrast media // *Eur. Radiology*. 2002.
135. Dehnarts T., Keller E., Gondolf K. et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. V. 13. P. 358–362.
136. Vogt B., Ferrari P., Schonholzer C. et al. Preemptive haemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful // *Am. J. Med.* 2001. V. 111. P. 692–698.
137. Spargias K., Alexopoulos E., Kyrzopoulos S. et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention // *Circulation*. 2004. V. 110. P. 2837–2842.

Глава 8. Некоторые аспекты оптимизации протоколов рентгеноконтрастных КТ-исследований

В этой главе рассматриваются диагностически значимые вопросы, знание ответов на которые позволит шире взглянуть на возможности КТ с контрастным усилением и КТА, в том числе и в не широко используемых в отечественной компьютерной томографии областях. Мы не ставили своей целью описание КТ-семиотики конкретных нозологических форм, основное внимание обращено на описание протоколов КТ-исследований. Однако в ряде случаев описание сравнительных КТ-характеристик ряда заболеваний было использовано для того, чтобы подчеркнуть особенности рекомендуемых в литературе протоколов.

8.1. Брюшная полость

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что КТ брюшной полости без внутривенного контрастирования во многих случаях, если не сказать в большинстве из них, малоэффективна. Для контрастного усиления при послойной КТ большой анатомической зоны требовалось большое количество контрастного вещества (150–175 мл), которое вводили с низкой скоростью [1, 2].

Спиральная КТ впервые была описана в 1989 году Kalender et al. [3]. Техническое совершенствование аппаратов проходило стремительно, вскоре это позволило проводить многофазное КТ-исследование при длительности исследования в одну фазу 15–30 с. Стало возможным выполнять эффективную дифференциальную диагностику по данным, получаемым в оптимальные для этих целей фазы контрастного усиления [2, 4, 5].

Ионные контрастные вещества, непредсказуемые в отношении развития побочных реакций, поначалу также использовались при спиральной КТ, однако с внедрением в клиническую практику неионных контрастных веществ их стали все шире внедрять при спиральной КТ, что значительно расширило ее диагностические возможности [6] и диапазон клинического применения.

С целью стандартизации протоколов проведения КТ уже в феврале 1995 г. в Берлине была проведена встреча, организованная университета-

ми Регенсбурга и Марбурга, на которой было отмечено, что спиральная КТ является важным методом диагностики заболеваний головы и шеи, грудной и брюшной полостей, и при правильной методике исследования диагностические возможности спиральной КТ этих областей сравнимы с МРТ.

В 2000 году был проведен опрос 70 членов общества КТ/МРТ из 36 лечебных учреждений [7], в ходе которого было установлено, что во время КТ брюшной полости и таза внутривенное контрастное усиление применяют при выполнении 90% исследований, а неионные контрастные вещества при этом используются в 68%. Внутривенно контрастные вещества вводят в 100% случаях для диагностики опухолей, за исключением одного учреждения, где не использовалось внутривенное контрастное усиление для оценки стадии лимфомы. 50% учреждений используют двух- и трехфазное сканирование печени при оценке рака молочной железы. Для всех диагностических протоколов общими были коллимация рентгеновского пучка и индекс реконструкции – 7 мм, кроме обследования почек (5 мм) и надпочечников (4 мм). При спиральной КТ контрастное вещество ректально вводят наиболее часто для стадирования рака толстой кишки (39% институтов). Был сделан вывод: *существует разнообразие числа протоколов, используемых для спиральной КТ брюшной полости и малого таза, но при этих исследованиях неионные контрастные вещества, вводимые со скоростью 3 мл/с при коллимации рентгеновского пучка 7 мм, все же используются наиболее часто.*

Valls et al. [8], проанализировав результаты селективного использования неионных контрастных веществ, пришли к выводу, что *не менее 30% пациентов в обязательном порядке нуждаются в использовании при их обследовании низкоосмолярных контрастных веществ, а в целом все зависит от финансовых возможностей и политики лечебного учреждения.*

Протокол введения контрастного вещества должен быть связан с параметрами сканирования таким образом, чтобы соответствовать следующим критериям: должно быть достаточное контрастирование сосудов, органов или патологических структур, чтобы их можно было отличить от смежных тканей. Следует использовать минимальное количество контрастного вещества для минимизации его побочного действия и снижения стоимости исследования. К тому же необходимо гарантировать безопасный и легкий способ применения контрастного вещества. Протокол исследования должен обеспечивать минимальное чувство дискомфорта пациента. Нужно подготовить также стандартизацию протокола введения контрастного вещества, позволяющую сравнивать результаты исследований различных пациентов [9].

Преждевременное начало КТ-исследования брюшной полости может уменьшить выявляемость образований в печени, особенно на фоне неконтрастированных печеночных вен [10]. Как большой объем контрастного вещества [11], так и быстрое его введение [12, 13] увеличивают усиление плотности печеночной паренхимы, при этом объем контрастного вещества является наиболее значимым параметром [11].

Итак, какие параметры КТ-исследования брюшной полости (печени) и какие концентрации, объемы контрастного вещества и с какой скоростью

следует использовать для достижения оптимального диагностического результата? Приведенные ниже примеры научных исследований, выполненных в последнее десятилетие, позволяют получить ответы на эти и ряд других вопросов.

Hanninen E.L. et al. [14] вводили 180 мл иопромида 370 мг/мл и 300 мг/мл при спиральной КТ для оценки количественных и качественных параметров исследования. Было установлено, что кривая «время – плотность» и среднее значение контрастного усиления печени в портальную венозную фазу и кривая «время – плотность» над аортой в артериальную фазу и в портально-венозную фазу статистически достоверно выше при концентрации йода 370 мг/мл. Однако статистически достоверных различий в повышении плотности очаговых образований печени не было. При гепатоцеллюлярном раке среднее усиление в артериальную фазу было существенно выше при концентрации 370 мг/мл, чем при 300 мг/мл. Количественные характеристики контрастирования были выше при концентрации йода 370 мг/мл. Вывод: снижение концентрации йода существенно влияет на контрастное усиление аорты и печени и может сказаться на выявлении очаговых образований печени во время трехфазной спиральной КТ.

Graf et al. [15] сравнивали результаты использования при спиральной КТ неионного димера иодиксанола и неионного мономера иопромида. Протоколы их исследования: 150 мл иодиксанола 320 мг/мл – всего 48 г, 150 мл иодиксанола 300 мг/мл – всего 45 г, 150 мл иопромида 300 мг/мл – всего 45 г. Старт спиральной КТ через 30 с от начала введения контрастного вещества, второе сканирование – через 70 с. *Иодиксанол в концентрации 320 мг/мл и 300 мг/мл обеспечивал существенно более сильное контрастирование печени во время фазы воротной вены* (через 70 с от начала введения контрастного вещества), чем иопромид (соответственно 75 ед.Н, 69 ед.Н и 62 ед.Н). Никаких существенных различий плотности аорты (144 ед.Н, 140 ед.Н и 122 ед.Н) и воротной вены (147 ед.Н, 147 ед.Н, 118 ед.Н) во время первой фазы контрастного усиления (через 30 с от начала введения контрастного вещества) выявлено не было. Во время второй фазы контрастного усиления плотность печеночной паренхимы была достоверно выше ($p = 0,0001$) при контрастировании иодиксанолом в обеих концентрациях, а также достоверно выше при концентрации визипака 320 мг/мл, чем при концентрации 300 мг/мл ($p = 0,016$).

За более чем 10-летний период применения спиральной компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением в нашем институте разработаны и оптимизированы многие протоколы КТ-исследований. Сотрудниками отделения впервые в стране выполнены диссертационные исследования (1997 и 1998 гг.) [19, 78] по спиральной КТ, основанные на особенностях применения контрастного усиления при хирургических заболеваниях, а также было проведено сравнение двух неионных контрастных препаратов: димера визипака 270 (иодиксанола) и мономера ультрависта 300 (иопромида) при проведении спиральной КТ брюшной полости [5, 16–18].

Сравнительному анализу были подвергнуты два наиболее часто используемых нами протокола спиральной КТ: методика так называемой двойной спирали и КТ-исследование в порталную фазу контрастного усиления.

По методике двойной спирали два сканирования планировались одновременно: одно – с задержкой начала сканирования 20–25 с (для получения артериальной фазы контрастного усиления), а второе – с задержкой 80 с от начала введения контрастного вещества (для получения венозной фазы контрастного усиления). Задержку сканирования для получения венозной фазы исследования рассчитывали по формуле:

$$t_v = 80 - t_a - R,$$

где t_v – искомое время задержки сканирования для венозной фазы, t_a – время задержки для артериальной фазы, R – длительность артериальной фазы сканирования, равная произведению количества ротаций трубки во время артериальной фазы сканирования на время одной ротации [5, 19].

При необходимости визуализации ветвей воротной вены исследование выполнялось на 40–45-й с от начала болюсного введения контрастного вещества. При диагностике хирургических заболеваний выполнение КТ-исследований по такой методике целесообразно, так как позволяет на одной серии сканов оценить патологические изменения и степень вовлечения в них сосудов, а также выполнить 3D-реконструкции достаточно высокого качества с одномоментным построением изображений артерий и вен [20]. В докторской диссертации Гужевой Е.Б., выполненной в отделении лучевой диагностики нашего института, проанализированы четыре серии рентгеноконтрастных исследований (табл. 8.1–8.6) [17].

В первой серии (табл. 8.2) при одних и тех же объемах контрастного препарата несколько лучшая визуализация артериальных сосудов происходит в артериальную фазу при использовании неионного димерного контрастного средства (визипака), при одинаковом контрастировании паренхимы печени неионными мономером и димером. В эту же фазу при использовании неионного димерного контрастного вещества отмечается его большее накопление в поджелудочной железе, что, возможно, связано с интенсив-

Таблица 8.1. Характеристика проведенных исследований с использованием рентгеноконтрастных веществ

Серия исследований	Число исследований n = 184	Рентгеновские контрастные средства (РКС)	Количество РКС, мл	Фаза исследования
I	20 19	Ультравист 300 Визипак 270	100 100	Артериальная и венозная фазы
II	15 15	Ультравист 300 Визипак 270	100 100	Фаза воротной вены
III	16 18	Ультравист 300 Визипак 270	50 50	Фаза воротной вены
IV	24 25 32	Ультравист 300 Визипак 270 Омнипак 240	100 100 100	Фаза воротной вены

Таблица 8.2. Сравнение данных (ед.Н), полученных в I серии исследований

Сосуды и органы брюшной полости	Бесконтрастная фаза исследования	Артериальная фаза (25 с)				Венозная фаза (80 с)			
		Визипак 270		Ультравист 300		Визипак 270		Ультравист 300	
		абс.	градиент	абс.	градиент	абс.	градиент	абс.	градиент
Аорта	37,1	236,6	199,5	212,3	175,2	122,0	84,9	118,4	81,3
НПВ	34,3	70,2	35,9	81,9	47,6	95,1	60,8	99,9	65,6
Ствол воротной вены	33,0	80,2	47,2	78,0	45,0	115,5	82,5	122,2	82,2
Паренхима печени	52,1	58,3	6,2	59,1	7,0	84,1	32,0	92,3	40,2
Паренхима ПЖ	33,3	78,8	45,5	73,0	39,7	68,2	34,9	66,2	32,9

Примечание. В таблице даны средние значения плотностей в ед.Н.

Среднее количество вводимого препарата – 92,8 мл (80–100 мл).

Средняя скорость введения – 3,2 мл/с (3,0–3,4 мл/с).

ным притоком контрастного вещества по хорошо развитой сосудистой сети, кровоснабжающей этот орган.

В венозную фазу сохраняется высокое содержание контрастного препарата в артериальном русле при использовании димерного контрастного препарата, а контрастирование нижней полой вены (НПВ) и паренхимы поджелудочной железы (ПЖ), как при использовании неионных димерного, так и мономерного контрастных препаратов, практически одинаковое. В то же время накопление контрастного препарата паренхимой печени и содержание его в воротной вене в венозную фазу выше при использовании мономерного контрастного препарата ультрависта [17].

Во II серии при использовании этих же препаратов (табл. 8.3), но в фазу воротной вены отмечалось лучшее контрастирование сосудов, особенно

Таблица 8.3. Сравнение данных (ед.Н), полученных во II серии исследований

Сосуды и органы брюшной полости	Фаза бесконтрастного исследования	Фаза воротной вены			
		Визипак 270		Ультравист 300	
		абс.	градиент	абс.	градиент
Аорта	35,1	123,3	88,2	146,2	111,1
НПВ	32,3	92,3	60,0	102,8	70,5
Ствол воротной вены	35,0	109,6	74,6	117,2	82,2
Паренхима печени	56,1	73,7	17,6	73,8	17,7
Паренхима ПЖ	32,3	67,6	35,4	70,9	38,7

Примечание. В таблице даны средние значения плотностей в ед.Н.

Объем вводимого препарата – 93 мл (80–110 мл).

Средняя скорость введения – 3,2 мл/с (3,0–3,4 мл/с).

Таблица 8.4. Сравнение данных (ед.Н), полученных в III серии исследований

Сосуды и органы брюшной полости	Фаза безконтрастного исследования	Фаза воротной вены			
		Визипак 270		Ультравист 300	
		абс.	градиент	абс.	градиент
Аорта	33,1	110,6	77,5	115,3	82,2
НПВ	34,6	97,8	63,2	87,1	52,5
Ствол воротной вены	33,9	109,1	75,2	112,1	78,2
Паренхима печени	51,1	81,1	30,0	79,6	28,5
Паренхима ПЖ	34,6	67,6	33,0	68,3	33,7

Примечание. В таблице даны средние значения плотностей в ед.Н.

Объем вводимого препарата – 53 мл (50–70 мл).

Средняя скорость введения – 3,5 мл/с (3,0–4,0 мл/с).

воротной вены и НПВ, при использовании неионного мономерного контрастного вещества. В то же время в аорте содержание неионного мономерного контрастного препарата было значительно ниже, чем содержание неионного димера. Однако контрастирование аорты мономерным препаратом в фазу воротной вены было достаточным для выполнения объемной реконструкции самой аорты и крупных висцеральных ветвей. Насыщение паренхимы печени и поджелудочной железы мономерным и димерным неионными контрастными препаратами в фазу воротной вены было практически одинаковым [17].

В III серии (табл. 8.4) при использовании небольших объемов тех же контрастных препаратов в фазу воротной вены разница в контрастировании как сосудов, так и паренхимы органов была незначительной и практического значения не имела [17].

В IV серии проведен сравнительный анализ эффективности трех неионных рентгеноконтрастных веществ (табл. 8.5) в фазу воротной вены. Результаты контрастирования неионными мономерными и димерным контрастными веществами были практически такими же, как и во II серии. При сравнении неионных мономерных препаратов между собой лучшая визуализация сосудистого русла отмечается при использовании омнипака 240. Этот факт интерпретировать достаточно сложно из-за кажущегося противоречия, когда при равных объемах получены более высокие значения плотности при использовании препарата с меньшим содержанием йода. Возможно, причиной является то, что вязкость препарата с меньшим содержанием йода меньше. Повышенная текучесть болюса контрастного вещества по кровеносному руслу способствует более быстрому, а главное, полному его перемещению из периферических вен в магистральные сосуды, благодаря чему и были зафиксированы такие значения плотности [17].

Проведенный анализ данных КТ-исследований в фазу воротной вены (табл. 8.6) показал, что контрастирование ствола воротной вены и паренхи-

Таблица 8.5. Сравнение данных (ед.Н), полученных в IV серии исследований

Сосуды и органы брюшной полости	Фаза безконтрастного исследования	Фаза воротной вены					
		Визипак 270		Ультравист 300		Омнипак 240	
		абс.	градиент	абс.	градиент	абс.	градиент
Аорта	34,3	123,9	89,6	146,8	112,5	154,0	119,7
НПВ	33,0	97,8	59,0	102,8	69,8	107,2	74,2
Ствол воротной вены	35,7	109,6	73,9	117,2	81,5	129,6	93,9
Левая ветвь воротной вены	33,3	106,5	73,2	109,4	76,1	114,6	81,3
Правая ветвь воротной вены	35,0	108,7	73,7	117,2	82,2	121,1	86,1
Паренхима печени: 2-й + 3-й сегменты правая доля	49,8	78,3	28,5	74,2	24,4	82,2	32,4
	50,8	78,4	28,6	76,7	25,9	80,5	29,7

Примечание. В таблице даны средние значения плотностей в ед.Н.

визипака 270, ультрависта 300 и омнипака 240.

Объем вводимого препарата – 88,4 мл (80–105 мл).

Средняя скорость введения – 3,0 мл/с (2,5–3,5 мл/с).

мы печени при использовании неионного мономера (ультрависта) выше, чем интенсивность контрастирования неионным димером.

Таким образом, в артериальную фазу контрастного усиления при КТ-исследовании брюшной полости градиенты плотности при введении неионного димера составляют от 6 до 200 ед.Н, мономерных контрастных ве-

Таблица 8.6. Градиенты плотности (ед.Н) при КТ-исследовании в фазу воротной вены

Варианты градиента плотности	Ультравист	Визипак	ρ
Воротная вена (бесконтрастная фаза)	35,7	36,7	0,33
Печень (бесконтрастная фаза)	55,2	56,2	0,53
Воротная вена (фаза контрастирования)	115,4	104,4	0,006
Печень (фаза контрастирования)	82,5	79,6	0,20
Печень/воротная вена (бесконтрастная фаза)	19,4	19,5	0,94
Печень/воротная вена (фаза контрастирования)	32,9	25,2	0,02
Печень/воротная вена (фаза контрастирования) – Печень/воротная вена (бесконтрастная фаза)	13,4	5,7	0,03
Воротная вена (фаза контрастирования) – воротная вена (бесконтрастная фаза)	79,6	67,7	0,004
Печень (фаза контрастирования) – печень (бесконтрастная фаза)	27,2	23,2	0,09

Примечание.

Плотность воротной вены в бесконтрастную фазу выше 29 ед.Н.

Плотность печени в бесконтрастную фазу выше 40 ед.Н.

ществ – от 26 до 153 ед.Н; в венозную фазу градиент плотности, достигаемый при введении неионного димера, составляет от 32 до 85 ед.Н; при использовании мономеров – от 8 до 20 ед.Н; в фазу воротной вены градиент плотности варьирует от 19 до 88 ед.Н и от 29 до 72 ед.Н соответственно.

Свойство неионного димера наиболее интенсивно контрастировать аорту и ее ветви целесообразно использовать для визуализации артериальных сосудов при КТА, особенно для 3D-реконструкций артериальных сосудов и аневризматических расширений в них, а также при аномалиях развития сосудов и при необходимости определения соотношений артерий и новообразований. Высокая плотность контрастирования сосудов позволяет эффективно выполнять трехмерные реконструкции изображений в автоматическом режиме, даже на рабочих станциях односрезовых спиральных томографов [20].

В то же время для методики виртуальной хирургии по данным КТ [20] *при объемной реконструкции органов и сосудов* более важно выявить соотношение новообразований и органов с артериями и с системой воротной вены. Нижняя полая вена практически всегда видна на всем протяжении, так как проведенное контрастирование позволяет четко дифференцировать ее от паренхимы печени. Визуализация висцеральных венозных ветвей имеет меньшее значение, так как они сопровождают артерии и их ход можно представить по ходу артериальных сосудов. Следовательно, *для целей виртуальной хирургии наиболее важно выполнить КТ-исследование в фазу контрастирования воротной вены*, что позволяет получить трехмерные реконструкции достаточно высокого качества при одномоментном моделировании изображений артерий и вен. *Достичь одномоментного, приемлемого для целей трехмерного моделирования контрастного усиления сосудов можно при использовании только неионных мономеров* при практически равноценном контрастировании паренхимы органов (печень, поджелудочная железа) обоими типами неионных контрастных веществ, что дает возможность выполнить объемную реконструкцию сосудов в автоматическом или полуавтоматическом режимах при достаточной визуализации сосудов на фоне контрастированной паренхимы органов.

Один из выводов диссертационного исследования Гужевой Е.Б. [17], что введение контрастного вещества в объеме более 120 мл даже пациентам с массой тела более 100–120 кг нецелесообразно, так как увеличение объема контрастного вещества существенно не влияет на характеристики визуализации патологических процессов. В то же время небольшие дозы контрастного вещества – 1–1,5 мл/кг веса (50–90 мл), введенные со скоростью 3–4 мл/с, при массе тела пациента от 40 до 70 кг позволяют достичь достаточно хорошей визуализации сосудов и органов и могут применяться на практике.

Если печень оценивается вне окна оптимального усиления, печеночные образования становятся более трудными для выявления, при этом страдает и трактовка выявленных симптомов. В нашем институте *при интерпретации компьютерных томограмм для лучшей визуализации контрастирован-*

ных сосудов используется ширина окна в пределах 170–180 ед.Н, а уровень окна – 70–80 ед.Н.

Выбор адекватного окна для визуализации при спиральной КТ требует понимания того, как изменение параметров инъекции повлияет на усиление печеночной паренхимы. Во время традиционной КТ требуется 90–120 с для исследования печени, и за это время успевает наступить равновесная фаза. В то время как при спиральной КТ возможно осуществить сканирование всей печени за 30 с, а при мультиспиральной КТ, в зависимости от количества детекторов, еще быстрее.

Значительные трудности возникают при дифференциальной диагностике очаговых образований печени на фоне жировой дистрофии. Собственно наличие жировой дистрофии, при которой не видна сосудистая сеть печени, является прямым показанием к контрастному усилению, если речь идет о возможном первичном или вторичном ее поражении.

Характеризовать опухоли печени возможно при быстром сканировании на одной задержке дыхания в артериальную и портальную венозную фазы [21]. Следовательно, добиться хороших результатов диагностики можно только с использованием болюсного контрастного усиления.

Так как в норме 75% кровоснабжения печени происходит через систему воротной вены, максимальное контрастирование печеночной паренхимы достигается именно в эту фазу контрастного усиления, и ее часто используют для выявления метастазов в печень, которые в эту фазу исследования уже становятся гиподенсными.

При КТ-исследовании брюшной полости контрастное вещество сначала (около 25-й с от начала введения контрастного вещества) достигает системы воротной вены, интенсивность контрастирования в портальную фазу длится в течение 45 с. Пик контрастирования печени обычно заканчивается через несколько секунд после прекращения инъекции [11]. Портальная венозная фаза будет оптимальной на 70-й с и длится до появления признаков равновесной фазы (когда плотности печени и образования практически равны), в течение этой фазы выявляются гиповаскулярные образования [22]. В портальную венозную фазу контрастного усиления большинство образований в силу своей природы гиповаскулярны и поэтому гиподенсны по сравнению с паренхимой печени [1]. Преимущественно печеночная артериальная фаза (15–20 с после введения контрастного вещества) необходима для визуализации гиперваскулярных образований, которые контрастируются до появления пика контрастирования печени [23–25]. При этом технология болюс-трека весьма эффективна [22], у разных производителей она называется по-разному, в частности SmartPrep (GE), Care (Siemens).

Вае К.Т. et al. [26] в эксперименте на свиньях оценили влияние скорости введения контрастного вещества на время и величину пика контрастного усиления. Контрастное вещество вводили со скоростью 0,5–10 мл/с. *Время пика контрастного усиления аорты было равно сумме длительности инъекции и времени прохождения болюса контрастного вещества от места инъекции до аорты.* Время пика усиления печеночной паренхимы было

суммой длительности инъекции и времени наступления времени фазы равновесия. *Величина пика контрастного усиления возрастала с увеличением скорости инъекции, при этом увеличение плотности аорты и печени было различным.*

Vogl et al. [27] оценивали артериальную фазу контрастного усиления при введении 100 мл контрастного вещества (10 пациентов) с задержкой 15 с при скорости инъекции 4 мл/с и портально-венозную фазу – 100 мл контрастного вещества (10 пациентов), задержка – 35 с, скорость инъекции – 4 мл/с, вслед за артериально-венозной фазой (85 мл контрастного вещества), задержка – 70 с, скорость введения – 1 мл/с и проведение послойной КТ верхнего этажа брюшной полости (10 пациентов), задержка – 30 с, скорость введения – 1 мл/с, объем – 200 мл контрастного вещества. Результат этого исследования: наибольшая плотность аорты в 1-й группе (артериальная фаза, $p < 0,001$), в портально-венозную фазу спиральной КТ плотность печеночной паренхимы была ниже, чем в артериально-венозную фазу спиральной КТ и при послойной КТ ($p < 0,001$). Как в артериально-венозную фазу, так и при послойном сканировании достигался одинаковый уровень контрастирования аорты (216 ± 10 ед.Н и 217 ± 23 ед.Н соответственно) и печени (110 ± 3 ед.Н и 112 ± 16 ед.Н соответственно), но в артериально-венозную фазу спиральной КТ плотность НПВ была меньшей, чем при послойной КТ (138 ± 9 ед.Н и 162 ± 21 ед.Н соответственно) ($p < 0,002$). Был сделан вывод: при спиральной КТ лучше достигается контрастное усиление печени, чем при послойной КТ. Исползованный Vogl et al. [27] протокол свидетельствует о том, что рентгеноконтрастные исследования при КТ возможны не только на спиральном компьютерном томографе.

Спиральная КТ по сравнению с динамической КТ позволяет уменьшить объем используемого контрастного вещества. Small W.C. et al. [28] обследовали 20 здоровых мужчин, которых распределили на 4 группы по 5 человек. Контрастное вещество (омнипак 300) в объеме 75–100–125–150 мл вводили каждому со скоростью 3–4–5–6 мл/с. До и после инъекции измеряли плотность паренхимы печени. Результаты оценивали в раннюю секцию сканирования (32–34 с), среднюю (41–43 с) и позднюю секцию спиральной КТ от начала введения контрастного вещества (51–53 с). Наиболее быстро печень повышала свою плотность при скорости введения контрастного вещества 5 мл/с. Усиление контрастирования печени было наибольшим в позднюю порцию спирального сканирования (51–53 с) – 73 ед.Н для 125 мл и 79 ед.Н для 150 мл – при скорости 5 мл/с. Однако здесь следует напомнить, что в 1994 г. еще были спиральные компьютерные томографы с порционным сканированием, что было обусловлено использованием рентгеновских трубок с малой теплоемкостью, для которых было характерно длительное время их охлаждения. Особенности технологического процесса получения изображения требовали разработки соответствующих протоколов сканирования и введения контрастного вещества.

К счастью, в настоящее время спиральных компьютерных томографов с очень низкой теплоемкостью рентгеновской трубки, эксплуатируемых

в нашей стране, практически не осталось. На современных односрезовых, а в последнее время и на мультidetекторных компьютерных томографах все исследование осуществляется в течение одной задержки дыхания, а на мультidetекторных компьютерных томографах за одну задержку дыхания можно провести сканирование сразу двух и более анатомических областей, например грудной и брюшной полостей.

Вае К.Т et al. [29] оценили влияние замедленного сердечного выброса на результаты КТ с болюсным контрастным усилением. Восемью свиньям весом 20–30 кг была выполнена КТ с введением контрастных веществ со скоростью 2 мл/с до и после фармакологического уменьшения сердечного выброса (концентрация – 82 мг/мл, 2 мл/кг веса) был сделан вывод: *снижение сердечного выброса приводит к удлинению времени поступления болюса в аорту и к увеличению пика насыщения аорты и печеночной паренхимы.*

Отношение к монофазному и двухфазному протоколу введения контрастного вещества различное. Так, по мнению Foley W.D. et al. [30], монофазный протокол обеспечивает более высокий пик контрастного усиления аорты (180 ± 47 ед.Н), чем двухфазный (150 ± 24 ед.Н). При этом пик печеночного усиления 64 ± 15 ед.Н одинаков. Noeffel C. et al. [31] изучили 5 различных протоколов, где менялась скорость, объем и задержка сканирования. Наилучшие показатели контрастного усиления паренхимы печени (статистически достоверные различия) были при двухфазном протоколе контрастного усиления, когда вводили 100 мл иогексола 300 со скоростью 1,5 мл/с сразу же после 25 мл контрастного вещества, введенного со скоростью 2 мл/с. При этом общая йодная нагрузка была равна 37,5 г, а задержка сканирования равнялась 70 с.

Megibow A.J. et al. [32] поставили цель: *определить оптимальную минимальную дозу для внутривенного введения контрастного вещества при спиральной КТ, чтобы при сохранении качества изображения уменьшить стоимость исследования.* Они вводили иопромид 300 мг/мл из расчета 1,25, 1,5, 1,75, 2,0 мл/кг веса больного (всего 463 пациента). Рентгенологи, оценивая приемлемость изображения, не знали об объеме введенного контрастного вещества. Измеряли плотность печени, поджелудочной железы, аорты и почек. *Когда доза введенного контрастного вещества превышала 1,5 мл/кг достоверных различий в приемлемости изображений не было.* Был сделан вывод: *доза, рассчитанная на основе веса пациента (1,5 мл/кг) при введении низкоосмолярного контрастного вещества обеспечивает качественное изображение и позволяет экономить средства, затрачиваемые на рентгеноконтрастные исследования.* Megibow A.J. et al. [32] приводят такой пример: использование контрастного вещества из расчета 1,5 мл/кг веса пациента позволило сэкономить \$9927,16 для 303 пациентов по сравнению с использованием стандартного протокола, когда пациенты оплачивали 150 мл контрастного вещества.

Gocke P. et al. [33] *рекомендуют вводить 120 мл контрастного вещества со скоростью 3,0 мл/с.* Они считают, что для оценки контрастирования печени нужно стартовать с 50-й секунды, а низ живота и таз исследовать без

какой-либо задержки. Это позволяет получать соответствующее контрастирование главных сосудов брюшной полости.

Freeny et al. [34] пришли к выводу, что уменьшение объема контрастного вещества при КТ брюшной полости с 150 до 100 мл приводит к значительному снижению контрастного усиления печени. Поскольку выявление поражения печени при КТ основано на различии показателей плотности между очаговым образованием и нормальной паренхимой, такая стратегия может потенциально привести к невыявлению малых образований.

Комментируя эту позицию Freeny et al. следует сказать, что объемы вводимого контрастного вещества, а значит, и время существования болюса в кровеносном русле всегда были сопряжены с техническими характеристиками компьютерного томографа при сборе первичной информации. Высокая теплоемкость рентгеновской трубки уже при последних модификациях односрезовых спиральных компьютерных томографов позволяла одномоментно (без прерывания сканирования для охлаждения рентгеновской трубки) осуществлять продолжительное сканирование. При этом длительность введения болюса контрастного вещества и длительность сканирования были сопоставимы, что позволило в дальнейшем идти по пути снижения продолжительности болюса (что особенно наглядно демонстрируется при методиках МДКТ), а значит, и *уменьшения вводимых объемов контрастного вещества без потери диагностически значимой информации.*

Влияет ли направление сканирования на плотность контрастирования печени? O'Riordan et al. [35] измеряли плотность печени во время артериальной и портальной фаз контрастного усиления при кранио-каудальном и каудо-краниальном направлениях сканирования. Обследовали 20 человек при колоректальном раке. Обе фазы (10 человек) выполнены при сканировании в кранио-каудальном направлении, и у 10 человек – при сканировании в каудо-краниальном направлении. Измеряли плотность аорты, периферических и центральных отделов печени на каждом срезе. У 10 человек те же измерения выполнены на бесконтрастных компьютерных томограммах. Как в периферических, так и в центральных зонах интереса плотность в течение артериальной фазы прогрессивно повышалась безотносительно направления сканирования. Во время воротной (портальной) фазы плотность печени стабильна при кранио-каудальном направлении, но снижалась при сканировании в каудо-краниальном направлении ($p < 0,05$). Плотность центральной зоны печени была ниже, чем периферическая плотность неконтрастированной печени и контрастированной печени в течение обеих фаз контрастного усиления при каудо-краниальном направлении сканирования. Авторы не отметили существенного различия контрастирования различных отделов печени во время артериальной фазы при кранио-каудальном направлении сканирования и считают, что направление сканирования не влияет на показатели плотности печени в течение артериальной фазы контрастного усиления. Кранио-каудальное сканирование обеспечивает более стабильное усиление в течение портальной фазы. Различия

в плотности между центральными и периферическими зонами печени, вероятно, не связаны с введением контрастного вещества.

Kim T. et al. [36] изучали влияние скорости внутривенного введения контрастного вещества на характеристики артериальной фазы контрастного усиления. 100 пациентов были разделены на 4 группы по 25 человек, которым 90 мл контрастного вещества вводили со скоростью 2–3–4–5 мл/с. КТ выполняли на уровне средней части ствола воротной вены до инъекции (нативное исследование) и каждые 2 секунды (с 12-й по 60-ю с) – после инъекции. Показатели контрастного усиления были рассчитаны как разница плотности между неконтрастным и контрастным изображениями аорты и печеночной паренхимы. Длительность артериальной фазы была определена как интервал от момента, когда плотность аорты повышалась на 10 ед.Н, завершалась артериальная фаза, когда значение плотности печени увеличивалось на 20 ед.Н. Они установили, что быстрые скорости введения увеличивают максимальное контрастирование аорты. Быстрые скорости введения контрастного вещества уменьшают временной интервал от момента инъекции до начала и конца артериальной фазы. Быстрые скорости инъекции непосредственно не уменьшают длительности артериальной фазы. Быстрые скорости инъекции могут обеспечить лучшие результаты при использовании КТ для изучения гиперваскулярных опухолей печени.

Garcia P.A. et al. [37] также сравнивали максимальное усиление печеночной паренхимы при различных скоростях введения контрастного вещества: 45 пациентов распределили на 5 групп: 2 мл/с и 3 мл/с (57 ед.Н и 58 ед.Н), 2 мл/с и 4,5 мл/с (48 ед.Н и 47 ед.Н), 3 мл/с и 4,5 мл/с (55 ед.Н и 58 ед.Н), 3 мл/с и 6 мл/с (55 ед.Н и 54 ед.Н) и 4,5 мл/с и 6 мл/с (62 ед.Н и 61 ед.Н). Время пикового насыщения паренхимы было короче при быстрых скоростях инъекции, во всех группах максимальная интенсивность была близка к показателям плотности в сравнительном исследовании. Таким образом, большая скорость инъекции уменьшает время достижения пика контрастного усиления паренхимы печени, но не влияет на характеристики максимального усиления [37].

Корреляция КТ-симптомов солидных новообразований и их ультраструктуры. Достичь полной дифференциации вида опухоли только по ее рентгеновской плотности и интенсивности контрастного усиления при КТ удается не всегда. Как правило, диагноз опухоли верифицируется при гистологическом исследовании биопсийного или операционного материала. До настоящего времени не совсем ясно, почему в одни опухоли контрастное вещество проникает более, а в другие – менее интенсивно. Световая микроскопия опухолей не позволяет получить ответ на этот вопрос. Можно предполагать, что различная степень проникновения контрастного вещества в ткань опухоли обусловлена состоянием кровеносных капилляров и цитоплазматических мембран клеток, деструкцией клеточных соединений и изменением межклеточных пространств. Состояние этих структур в полной мере может быть определено и проанализировано методом электронной микроскопии. В нашем институте было проведено исследование по выяв-

лению корреляционных связей КТ-симптомов солидных новообразований брюшной полости и их ультраструктуры [38]. Был изучен операционный материал, полученный при удалении опухолевидных образований у 9 больных со следующими диагнозами: очаговая узловая гиперплазия (3 больных); метастазы высоко- и низкодифференцированной аденокарциномы в печень (5 больных); гепатоцеллюлярный рак (1 больной). На основании КТ-исследований с контрастным усилением все результаты по интенсивности контрастирования опухолей были условно разделены на две группы.

К первой группе отнесены больные, у которых в очаговых образованиях печени наиболее четко и выражено проявилось контрастное усиление: 120–140 ед.Н на фоне нормальной паренхимы печени 80 ед.Н (градиент плотности не менее 40 ед.Н). КТ-картина таких образований описывалась как гиперконтрастное образование (контрастирование по всей площади сечения с соединительнотканым рубцом в центре и четкими контурами или равномерно гиперинтенсивное по всей площади сечения). При гистологическом исследовании препаратов от трех больных этой группы был поставлен диагноз очаговая узловая гиперплазия.

Ко второй группе было отнесено шесть больных, у которых проявление контрастного усиления в опухолевидном образовании печени было выражено в наименьшей степени – 30–60 ед.Н. При контрастном усилении отмечено неравномерное контрастирование в большей части по периферии опухоли, местами – по контуру, с визуализацией гиперденсного ободка. При гистологическом исследовании кусочков опухолей от больных второй группы были определены следующие диагнозы: в пяти случаях – метастазы высококодифференцированной аденокарциномы и в одном случае, где контрастное усиление было наименее выражено, – гепатоцеллюлярный рак.

При электронно-микроскопическом и гистологическом исследовании очаговых образований из первой группы, то есть *гиперваскулярных образований*, отмечается увеличение числа кровеносных капилляров, их просвета и числа расширенных пор в стенке капилляров, нарушение межклеточных контактов и расширение межклеточных пространств, а также нарушение целостности наружных мембран опухолевидных клеток. Отмеченные изменения являются морфологическим отображением повышенной проницаемости сосудов, что может обуславливать активное проникновение контрастного вещества в опухоль.

При исследовании опухолей из второй группы, то есть *гиповаскулярных образований*, отмечается снижение числа капилляров, заполнение межклеточных пространств фибриллярными структурами и железистыми включениями, что может служить морфологическим обоснованием низкого уровня проникновения контрастного вещества в опухоль [38].

КТ-семиотика гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) при спиральной КТ хорошо освещена в литературе [2, 5, 39]. Классические проявления гепатоцеллюлярного рака при спиральной КТ – это гиперваскулярные образования в артериальную фазу, которое становится изо- или гиподенсным в портальную венозную фазу [39]. Однако *могут быть и особенности контрастирова-*

ния, связанные со структурой опухоли. Объем контрастного вещества, необходимый для достижения адекватного контрастирования печени при КТ, во многом определяется весом пациента [40-42].

Choi et al. [43] сравнили у 48 пациентов трехфазную спиральную КТ (артериальная – 30 с, портальная венозная – 65 с и отсроченная фаза – 360 с, введение контрастного вещества в вену кисти со скоростью 3 мл/с) с результатами ангиографии и введением масляного раствора – 120 мл иогликата меглюмина (Райвист, Schering), а также с данными йодисто-масляной КТ через 2 недели после инфузии йодированного масла. *Артериальная фаза контрастного усиления при КТ превосходила портальную венозную и отсроченную фазы в выявлении очаговых образований печени. Достоверных отличий между портальной венозной и отсроченной фазами не выявлено. Choi et al. [43] пришли к выводу, что двухфазную спиральную КТ, включающую артериальную и портальную венозную фазы, целесообразно использовать для рутинного скрининга гиперваскулярного ГЦР.*

Однако небольшие (менее 20 мм) ГЦР, метастазы и гемангиомы часто бывают неотличимы не только при нативном КТ-исследовании, но и в ранние фазы контрастного усиления. Поэтому для дифференциальной диагностики, с нашей точки зрения, важна отсроченная фаза контрастного усиления, которая в литературе имеет различные названия, в том числе фаза равновесия.

Для того чтобы выявить оптимальный протокол введения контрастного вещества при диагностике *малого ГЦР на фоне цирроза*, Mutsuzaki et al. [44] вводили 100 мл иопамидола 300 со скоростью 2 мл/с или 4 мл/с, осуществляя сканирование в артериальную, портальную венозную фазы и фазу равновесия. Оценивали плотность аорты и печени, и каждой опухоли в отдельности. Было задействовано 4 протокола: инъекция со скоростью 2 мл/с и задержкой 30 с, инъекция со скоростью 2 мл/с и задержкой 35 с, инъекция со скоростью 4 мл/с и задержкой 20 с, инъекция со скоростью 4 мл/с и задержкой 25 с. Установлено, что пик усиления аорты и печени при скорости 4 мл/с наступал раньше (на 24-й с и 61-й с соответственно), чем при 2 мл/с (на 36-й с и 90-й с соответственно). Пик контрастирования аорты был выше при скорости 4 мл/с, чем при 2 мл/с (330 ед.Н и 186 ед.Н, соответственно). Градиент «печень – опухоль» был выше в артериальную фазу при обоих протоколах и существенно ниже в воротную венозную фазу, чем в артериальную фазу или фазу равновесия. *Контрастирование опухоли было существенно выше на сканах, полученных с использованием протокола 4 мл/с с задержкой 25 с, чем при задержке 20 с. Только или лучше видны в артериальную фазу 35 из 109 ГЦР, 4 опухоли лучше всего были видны в фазу равновесия и 1 опухоль лучше всего была видна в портально-венозную фазу. Вывод Mutsuzaki et al. [44]: комбинация артериальной и равновесной фаз при введении контрастного вещества со скоростью 4 мл/с улучшает уровень выявляемости ГЦР.*

Ruppert-Kohlmaier et al. [45] описали *дифференциальные критерии контрастного усиления фокальной нодулярной гиперплазии печени (ФНГ) и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР)*. Достоверных различий плотности между

ФНГ и ГЦР в нативную фазу нет ($51,2 \pm 5,9$ и $56,3 \pm 7,8$ ед.Н), в артериальную фазу (20 с) плотность ФНГ достоверно выше ($117,9 \pm 15,1$ ед.Н), чем плотность ГЦР ($80,1 \pm 10,5$ ед.Н), в портально-венозную фазу (70 с) различий нет ($112,1 \pm 20,4$ и $110,2 \pm 12,9$ ед.Н). *Рубец и центральные сосуды преобладают в ФНГ.*

В артериальную фазу КТ-исследования метастазы в 75% случаев образуют яркий гиперконтрастный ободок по периферии опухоли, сохраняющийся и в венозную фазу контрастного усиления. В результате контрастирования контуры образования становятся более четкими, лучше видна зона некроза, не накапливающая контрастное вещество. В венозную фазу, когда наступает максимальное контрастирование печеночной паренхимы, на фоне паренхимы метастазы видны как гиподенсные структуры (пик их контрастирования уже прошел в артериальную фазу).

Mehnert F. et al. [46] сравнили соотношение плотности «печень – метастаз» в зависимости от времени задержки сканирования. Они обследовали 40 пациентов с гиповаскулярными метастазами на этапах контроля лечения. Сравнивали задержку 65 с ($n = 20$) и автоматический болюс-трек ($n = 20$). Вводили 120 мл контрастного вещества со скоростью 3 мл/с. Для болюс-трека использовали порог паренхиматозного усиления, равный 40 ед.Н. *Статистических различий в значениях среднего усиления паренхимы печени не было.* В то же время у 4 из 20 пациентов из группы, в которой использован болюс-трек, пороговый уровень контрастирования 40 ед.Н достигнут не был. *При автоматическом болюс-треке статистически достоверно ($p < 0,0001$) выше различия плотности между паренхимой печени и очаговым образованием.* В отличие от других подобных исследований существенного повышения плотности паренхимы при использовании болюс-трека выявлено не было.

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР), растущий из желчных протоков, быстро обтурирует их, вызывая их расширение, видимое даже без контрастного усиления. В ранние фазы контрастирования ХЦР быстро и неравномерно контрастируется по всей площади опухоли. *Характерным для ХЦР признаком является задержка опухоли контрастного вещества в отсроченную фазу, что обусловлено обилием в его структуре соединительной ткани.* Гиперденсность ХЦР в отсроченную фазу требует дифференциальной диагностики с гемангиомами, поэтому при диагностике важно учитывать результаты исследования в нативную фазу и в ранние фазы контрастного усиления.

КТ-печеночную ангиографию применяют для дифференциальной диагностики опухолей печени, в том числе с псевдообразованиями в области ямки желчного пузыря. Yamagami et al. [47] выполнили КТ-артериальную портографию у 34 пациентов до и после введения простагландина E1 в верхнебрыжеечную артерию. Интервал между исследованиями (до и после введения лекарственного препарата) был равен 10 минутам. На КТ-печеночной ангиографии, полученной на 15-20-й минуте после введения простагландина E1, размер и плотность псевдообразования изменились

у 69% больных (размер уменьшился с 14,1 до 8,8 мм), а плотность псевдообразования снизилась с 211,3 ед.Н до 163,8 ед.Н, в то время как размеры и контуры контрастируемых зон опухоли не изменились. Был сделан вывод: выявленные признаки обусловлены тем, что *отток венозной крови из желчного пузыря легко изменяется под влиянием усиленного венозного кровотока по воротной вене*. Авторы рекомендуют вводить простагландин E1 в верхнебрыжеечную вену для дифференциальной диагностики опухолей и псевдообразований во время КТ-печеночной ангиографии.

На первый взгляд, очевидным кажется предположение, что с появлением МДКТ диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний брюшной полости упрощаются и ускоряются. Однако уже сама по себе МДКТ сопряжена с рядом проблем. Приведенные ниже примеры характеризуют эти проблемы и указывают на пути их решения.

В 1998 году появился первый 4-срезовый мультidetекторный компьютерный томограф (МДКТ) [48-52]. В настоящее время в клинической практике используются 8-, 16-, 32- и 64-срезовые МДКТ. Стало реальным получение компьютерно-томографического среза в течение менее одной секунды [53], а благодаря изотропному сканированию появилась возможность строить мультипланарные изображения без потери пространственного разрешения, что отразилось на качестве трехмерных реконструкций.

При МДКТ изображение печени можно получить за 5 с и выполнить два КТ-исследования печени в течение 20 с [54].

Проведенные исследования по оценке пика контрастирования брюшной полости показали, что *пик контрастирования аорты наступает практически сразу после завершения инъекции контрастного вещества*, поскольку время достижения пика контрастного усиления примерно равно сумме длительности инъекции и времени перемещения болюса от места инъекции в аорту [26]. По данным Itoh et al. [54], *время пикового контрастирования аорты при фиксированной временной задержке примерно равно 7 с после завершения введения контрастного вещества*. Они сравнили два протокола введения контрастного вещества (30 с и 21 с) и выявили не только более выраженное контрастное усиление аорты, но и менее интенсивное контрастирование воротной вены и печеночной паренхимы. Это доказывает, что *укорочение длительности введения контрастного вещества способствует получению более «чистой» артериальной фазы без «примешивания» усиления воротной вены*, а МДКТ позволяет выполнять исследование печени практически в «чисто» артериальную фазу.

Поскольку время пикового контрастирования аорты варьирует от пациента к пациенту, считается, что требуются методики, индивидуализирующие время задержки, такие как болюс-трек и инъекция тестового болюса контрастного вещества [22, 55-57]. Itoh et al. [58] при МДКТ печени у пациентов без нарушений гемодинамики использовали технологию «болюс-трек» или применяли эмпирически выбираемую временную задержку (30 с). Контрастное вещество вводилось более 30 с (0,07 мл/кг веса тела). Среднее время, определяемое по технологии «болюс-трек», было 29,6 с.

Различий между группами выявлено не было ни по какому из сравниваемых параметров – интенсивность контрастного усиления, градиент плотности между образованием и паренхимой печени. Был сделан вывод: *при использовании автоматического болюс-трека в позднюю артериальную и портальную венозную фазы при МДКТ печени у пациентов без гемодинамических нарушений степень контрастного усиления аорты, воротной вены, печени и поджелудочной железы или выявление очаговых образований на фоне печеночной паренхимы существенно не повышается.*

В целом считается, что у пациентов без циркуляторных нарушений такие методики, как «болюс-трек» и «инъекция тестового болюса контрастного вещества» не улучшают качество получаемых изображений в артериальную фазу контрастного усиления при МДКТ [59, 60].

Благодаря быстрому сканированию при МДКТ стало возможным четко выделить каждую фазу контрастного усиления и получать изображения с контрастным усилением, характерным только для этой фазы, без наслоений признаков контрастирования, характерных для последующих фаз контрастного усиления.

Foley et al. [55] показали, что при МДКТ в течение одной задержки дыхания реально выполнить два исследования, а старт третьей фазы контрастного усиления осуществить на 60 с от начала введения контрастного вещества. Они предложили выделять три фазы контрастного усиления при МДКТ: печеночную артериальную, позднюю артериальную фазу или портальную венозную приточную и печеночную венозную, во время которой достигается максимальное контрастирование печеночных вен и печени [53, 55], заменив ими преимущественно печеночную артериальную и портальную венозную фазы, оценка которых используется при спиральной КТ.

Murakami et al. [61] используют при МДКТ две артериальные фазы, необходимые, по их мнению, для улучшения выявления гиперваскулярного гепатоцеллюлярного рака и уменьшения визуализации ложноположительных образований в печени.

Преимущества МДКТ можно подчеркнуть уже тем, что при спиральной КТ требуется в среднем 20 с для КТ-исследования печени, а каудальные отделы (особенно при кранио-каудальном направлении сканирования) при этом часто визуализируются одновременно как в позднюю артериальную, так и в раннюю портальную венозную приточную фазы [39]. Печеночная артериальная фаза (10–20 с после введения контрастного вещества) при МДКТ характеризуется контрастным усилением печеночной артерии. В позднюю артериальную фазу (25–30 с) наблюдается контрастное усиление печеночной артерии и частичное контрастное усиление воротной вены. Печеночная венозная фаза характеризуется контрастированием печеночных вен в области купола печени и контрастным усилением ветвей воротной вены [62].

Гиперваскулярные образования, особенно первичные опухоли или метастазы лучше видны в позднюю артериальную фазу. Однако *некоторые образования могут быть видны либо в печеночную артериальную фазу, либо в позднюю артериальную фазу* [62].

Francis I.R. et al. [63] изучили раннюю артериальную, позднюю артериальную и портальную венозную фазы контрастного усиления при МДКТ для решения вопроса о максимальном контрастном усилении чревного ствола, воротной вены и печеночной паренхимы, а также, чтобы понять, *какая из фаз контрастного усиления обеспечивает максимальный градиент плотности между опухолью и паренхимой печени при фиксированном времени задержки*. Всем пациентам вводили 150 мл контрастного вещества со скоростью 4 мл/с. Ранняя артериальная фаза начиналась на 20-й с, а поздняя артериальная фаза – на 35-й с, портальная венозная фаза – на 60-й с. *Максимальное контрастирование чревного ствола было отмечено в позднюю артериальную фазу*. В портальную венозную фазу наблюдалось максимальное контрастирование воротной вены и нормальной печеночной паренхимы. Максимальный градиент плотности между гиповаскулярными опухолями и паренхимой печени отмечен в портальную венозную фазу. Существенных различий в градиенте плотности между гипervasкулярными образованиями и паренхимой печени не выявлено ни в одну из фаз контрастного усиления. Был сделан вывод: *ранняя артериальная фаза не улучшает выявляемость опухолей при МДКТ с фиксированным временем задержки, а максимальное контрастирование сосудов и паренхимы печени достигается в позднюю артериальную и портальную венозную фазы контрастного усиления* [63].

Laghi et al. [64] выполняли МДКТ в раннюю артериальную, позднюю артериальную и портальную венозную фазы. Чувствительность и предсказуемость положительного результата при выявлении гепатоцеллюлярного рака были 48,5% и 96,4% для ранней артериальной фазы, 87,1% и 94% – для поздней артериальной фазы и 87,1% и 94,0% – для всех трех фаз. Когда сравнили информативность двух артериальных фаз с информативностью одной лишь поздней фазы, то установили, что *исследование в раннюю артериальную фазу не улучшило чувствительность и предсказуемость положительного результата при выявлении гепатоцеллюлярного рака*. При анализе комбинации поздней артериальной и портальной венозной фазы были получены наибольшие показатели чувствительности.

Комплексное исследование (из 5 научных центров Европы), в котором изучались возможности мультиспиральной КТ при обследовании пациентов с подозрением на гепатоцеллюлярный рак, показало, что при введении иодиксанола 320 мг/мл (1.5 мл/кг веса тела) со скоростью 3 мл/с и 5 мл/с больше образований размером менее 1 см в диаметре выявляется при контрастном усилении со скоростью 5 мл/с. *Поздняя артериальная фаза позволяла выявить существенно больше образований, чем ранняя артериальная фаза*. Никаких существенных различий по дискомфорту пациентов ($p = 1,0$) и побочными реакциями, связанными с введением контрастного вещества ($p = 0,62$) при скорости 3 мл/с и 5 мл/с, выявлено не было [65].

Считается, что при МДКТ-исследовании печени более важна концентрация контрастного вещества, а не его объем [62], поскольку МДКТ сканирование осуществляется быстрее и большие объемы при этом не нужны.

Если для исследования печени с контрастным усилением необходимо 37–48 г йода, это количество может быть введено в организм при различных комбинациях объема и концентрации контрастного вещества (табл. 8.7) [62].

Контрастирование печени усиливается при увеличении скорости введения контрастного вещества [54].

Большая концентрация контрастного вещества позволяет доставить в исследуемый орган то же количество граммов йода в секунду с меньшей скоростью. Например, введение 150 мл 300 мг/мл со скоростью 5 мл/с равно дозе 1,5 г/с, которую можно ввести при таких характеристиках контрастного вещества – 100 мл, 370 мг/мл, 4 мл/с [54, 62].

Furuta A. et al. [66] оценили степень контрастного усиления печени и качество изображения при циррозе печени и хроническом гепатите у пациентов, которым выполняли многофазную МДКТ по меньшей мере дважды с использованием стандартной (300 мг/мл) и повышенной (370 мг/мл) концентрации йода в контрастном веществе (100 мл). После введения контрастного вещества изображения получали в артериальную фазу – 30 с, портальную фазу – 60 с и в позднюю фазу – на 180 с. Средние значения усиления паренхимы были существенно выше при использовании 370 мг/мл в портальную и позднюю фазы. А в артериальную фазу различий между группами не было.

Squilaci et al. [67] оценили две различные концентрации контрастных веществ (300 и 370 мг/мл) и два протокола сканирования при МДКТ (первый протокол – 3 мл/с и второй – 2 мл/с и 4 мл/с). Изображения оценивали в артериальную фазу. Лучшие результаты получены при использовании контрастного вещества 370 мг/мл. Причем при скорости 2 мл/с получено плохое качество изображения, существенных различий качества изображения при скорости 4 мл/с и 3 мл/с не выявлено. Suzuki et al. [68] также изучили контрастное усиление веществами с концентрацией 300 и 370 мг/мл с применением технологии «болюс-трек». В обеих группах введено по 600 мг/кг за 30 с. Существенных различий между группами при оценке контрастирования аорты, воротной вены и печеночной паренхимы во все фазы выявлено не было, за исключением усиления плотности воротной вены в позднюю артериальную фазу. У женщин контрастирование аорты и воротной вены было лучше, чем у мужчин. Сделан вывод: при одинаковой дозе йода и длительности инъекции концентрация используемого вещества, вероятно, не влияет на эффективность контрастного усиления аорты, воротной вены и печени, за исключением контрастирования воротной вены в позднюю артериальную фазу. И поэтому при планировании протоколов контрастного

Таблица 8.7. Объемы контрастного вещества, которые могут быть использованы при его различной концентрации [62]

Объем (мл)	Концентрация (мг/мл)	Йод (г)
150	300	45
125	320	48
125	350	43,7
125	370	46,3
100	350	43,8
100	370	37

усиления концентрация йода является вторичным фактором по отношению к вводимой дозе контрастного вещества.

В последнее время обсуждается вопрос использования при МДКТ контрастных веществ с повышенной концентрацией йода [69-71]. Группа ученых из трех институтов (Германия, Франция) доложили на Европейском конгрессе радиологов 2005 года свои результаты по оптимизации протокола мультidetекторной КТ. Используя технику двухфазного контрастного усиления, они вводили внутривенно контрастные вещества в трех концентрациях: 300, 350 и 400 мг/мл. Общая доза (36 г йода) была одинаковой во всех группах. Контрастное вещество вводили со скоростью 4 мл/с в артериальную фазу и 2 мл/с – в портальную венозную фазу. Плотность нормальной паренхимы в артериальную фазу составляла 61,3 ед.Н, 64,8 ед.Н и 72,7 ед.Н при введении иомепрола 300, 350 и 400 ($p = 0,01$). Самая высокая концентрация обеспечивала наибольшую плотность нормальной печеночной ткани [72]. Иомепрол, содержащий 400 мг/мл, и иомепрол, содержащий 300 мг/мл (Иомерон, Бракко), использовали для диагностики гепатоцеллюлярного рака при введении общей дозы 45 г йода с фиксированной скоростью 4 мл/с. Плотность образования и соотношение плотности между очаговым образованием и паренхимой печени в артериальную фазу было существенно выше при использовании более высокой концентрации контрастного вещества ($p = 0,0016$ и $p = 0,0005$ соответственно), не было существенных различий этих параметров в портальную фазу. Число образований, выявленных в артериальную фазу, увеличилось с 37 (иомепрол 300) до 42 (иомепрол 400), в воротную фазу число выявленных образований было 34 и 36 соответственно [73].

Гиперваскулярный компонент опухоли, выявляемый в артериальную фазу, существенно зависит от техники выполнения КТ. Lee et al. [39] использовали МДКТ со следующими параметрами: коллимация – 5 мм, интервал реконструкции – 2,5 мм, скорость движения стола – 11,25 мм/вращение, питч – 3, 120 кВ, 190–370 мА, скорость введения контрастного вещества (до 200 мл) – 5 мл/с. И если в среднем при спиральной КТ, по данным Loyer et al. [74], плотность гепатоцеллюлярного рака в артериальную фазу равна 61 ед.Н, а в портальную венозную – 90 ед.Н, что связано со скоростью введения контрастного вещества 2,5 мл/с, то при МДКТ эти показатели уже равны 111 ед.Н и 106 ед.Н соответственно [39]. Внутриопухолевые сосуды при спиральной КТ видны в 29% [75], в то время как МДКТ более чем в 50%. Причины таких различий в том, что при спиральной КТ артериальную фазу контрастного усиления часто выполняют на 55-й с после инъекции, то есть тогда, когда контрастное вещество уже вымывается из опухоли, особенно при низкой скорости его введения [39].

В настоящее время оценено использование преследователя болюса при МДКТ брюшной полости. Schoellnast H. et al. [76] изучали влияние солевого преследователя болюса контрастного вещества на улучшение контрастного усиления паренхимы и сосудов при МДКТ при введении низкой дозы (только 100 мл контрастного вещества 300 мг/мл или в сочетании с 20 мл

солевого раствора) контрастного вещества и пришли к выводу, что *использование преследователя болюса значительно улучшает интенсивность контрастирования паренхимы и сосудов*. Dorio P.J. et al. [77] сравнили контрастирование опухолей печени при КТ с контрастным усилением с использованием 150 мл контрастного вещества или 100 мл контрастного вещества плюс 50 мл солевого раствора. На основании полученных результатов был сделан вывод: *использование 100 мл контрастного вещества в сочетании с солевым раствором не снижает качество контрастирования, а использование солевого раствора помогает снизить риск развития нефротоксичности контрастного вещества и себестоимость исследования*.

Awai K. et al [79] сравнили *одно- и двухфазный протоколы введения контрастного вещества при МДКТ*. Вводили иопамидол 300 мг/мл из расчета 1,7 мл/кг веса. В 1-й группе скорость была 2 мл/с, задержка – 70 с, во 2-й группе сначала вводили 80% объема контрастного вещества в течение 40 с, затем оставшиеся 20% вводили в течение 20 с, используя задержку 80 с. Сканирование осуществляли на одной задержке дыхания от верхушек легких до тазового дна. Контрастирование инфраренального отдела нижней полой вены ($p < 0,01$) и печени ($p < 0,01$) было лучшим при использовании второго протокола. Awai K. et al [79] рекомендуют предложенный ими второй протокол *для скрининговых исследований* как наиболее оптимальный.

Imbriaco M. et al. [80] проводили исследования на 4-срезовом МДКТ *в каудо-краниальном направлении от уровня нижнего края печени до диафрагмы* с задержкой 60 с после введения 150 мл контрастного вещества со скоростью 3 мл/с. Они считают, что такая методика обеспечивает оптимальный градиент между опухолью и паренхимой поджелудочной железы, и максимальное контрастирование паренхимы поджелудочной железы, и усиление перипанкреатических сосудов. Она также позволяет визуализировать печень и верхние отделы брюшной полости во время портальной фазы контрастного усиления для идентификации метастазов в печень и перитонеальное распространение опухоли.

У пациентов с первичными и метастатическими образованиями в печени целесообразно знать ангиоархитектонику для выбора оптимального варианта хирургического лечения [81]. Такая информация также нужна для оценки состояния печени при родственной трансплантации. В этой связи важно оценить три печеночные сосудистые системы: артериальную, портальную венозную и печеночную венозную [82]. Особенно важно оценить не только индивидуальные особенности печеночной артериальной системы, но и кровоснабжение каждого сегмента печени, особенно IV сегмента. Болюсное контрастное усиление способствует получению корректной информации.

Kamel et al. [83] провели измерение объема печени на мультисрезовом КТ после внутривенного введения 180 мл контрастного вещества в портальную венозную фазу (60 с). По данным двух исследователей, проводивших измерения вручную с имитацией линии разреза, как при хирургической

операции, объем печени был 1807 мл и 1788 мл, соответственно правой (990 и 1007 мл) и левой (817 и 781 мл) долей.

В качестве примера протоколов КТА печени приводим рекомендации для 4- и 16-срезового МДКТ (табл. 8.8) [81].

Основная причина *КТ-исследования почек* – это исключение почечноклеточного рака (ПКР). В большинстве случаев ПКР проявляется огромной степенью васкуляризации и артерио-венозных шунтов, что помогает дифференцировать ПКР от других опухолей почек.

Sussman et al. [84] отметили, что из-за более высокой концентрации неионных контрастных веществ в моче собирательной системы почек, они могут вызывать больше артефактов, чем ионные контрастные вещества, когда КТ выполняется во время экскреторной фазы контрастного усиления почек (обычно между 2–3-й минутами после начала введения контрастного вещества), что может затруднить интерпретацию изменений в смежных структурах почечной паренхимы. Почечная паренхима обычно может быть хорошо оценена во время экскреторной фазы. Однако остальные органы брюшной полости и близлежащие абдоминальные сосудистые структуры лучше видны перед наступлением почечной экскреторной фазы. Поэтому почечная паренхима часто оценивается во время кортикомедуллярной фазы почечного усиления (между 70–80-й с от начала инъекции). К сожалению, кортикомедуллярные нефрограммы иногда сложно интерпретировать, а опухоли почек сложно выявить во время кортикомедуллярной фазы сканирования (особенно если они локализуются в слабо контрастируемом мозговом слое почки).

Таблица 8.8. Протоколы печеночной КТА [81]

Параметры	16-срезовая МДКТ	4-срезовая МДКТ
Коллимация детекторов (мм)	0,63 или 0,75	1,25
Питч	Около 1	Около 1,5
Скорость стола по оси Z (мм/с)	Около 20 или 24	Около 15
кВ	120	120
мА	Фиксированные или автоматический контроль экспозиции	Фиксированные или автоматический контроль экспозиции
Общая доза йода (г)	45	45
Концентрация контрастного вещества (мг/мл)	370	370
Объем контрастного вещества (мл)	120	120
Скорость инъекции (мл/с)	4	4
Время аортальной фазы (ед.Н)	150	150
Время венозной фазы (ед.Н)	70	70
Интервал реконструкции аксиальных изображений (без перекрывания изображений) (мм)	1,25 или 1,5	1,25
Интервал реконструкции для 3D-изображений (с 50% перекрыванием изображений) (мм)	0,63 или 0,75	1,25

Для лучшей оценки почечной паренхимы (при контрастном усилении ионными или неионными контрастными веществами) почки следует сканировать во время фазы нефрограммы. Birnbaum et al. [85] выполнили спиральную КТ почек у 75 пациентов для оценки длительности нефрографической фазы контрастного усиления: 25 пациентам 150 мл 60% йодистого контрастного вещества (иогексол или иоталамата меглюмина) вводили со скоростью 2 мл/с, 25 пациентам 150 мл контрастного вещества – со скоростью 3 мл/с, 25 пациентам 100 мл 60% контрастного вещества – со скоростью 3 мл/с. Нефрографическую фазу оценивали визуально – это должна быть гомогенная нефрограмма в течение мониторируемой серии сканов, начиная с 40-й секунды после инъекции. *Нефрографическая фаза длится от 60 до 136 секунд (89 ± 17 с): 1-я группа – 103 ± 12 , 2 с, 2-я группа – 91 ± 16 сек, 3-я группа – 75 ± 9 секунд ($p < 0,001$).* Следовательно, *нефрографическая фаза зависит от методики введения контрастного вещества и характеристик пациента.*

Таким образом, КТ-исследование почек необходимо выполнять в бесконтрастную (нативную) фазу, в кортикомедуллярную и нефрографическую фазы контрастного усиления. Нефрографическая фаза – наиболее «чувствительная» при выявлении опухолей, а кортикомедуллярная фаза – главная для визуализации почечных вен при возможном распространении опухоли и оценке паренхиматозных органов для исключения метастазов [86].

Изоосмолярные неионные димеры вызывают меньший осмотический диурез, чем низкоосмолярные контрастные вещества, и как следствие, более плотное контрастирование выделительного тракта при урографии. Большее контрастирование выделительной системы после введения неионных димеров было показано у пациентов с нормальной почечной функцией [87–89], что является следствием увеличения канальцевой реабсорбции свободной воды и поэтому меньшего растяжения собирательной системы [90].

В исследовании Rasmussen et al. [91] при изучении контрастирования почек во время КТ показано, что максимальная плотность пиелограммы при использовании иодиксанола (визипака) и иопромида (ультрависта) наступает на 6-й минуте. Анализ диагностического качества 6-минутных рентгенограмм показал существенное преимущество использования иодиксанола по сравнению с иогексолом [90].

При диагностике состояний чашечно-лоханочной системы и для лучшей визуализации чашечек предпочтительнее использование иодиксанола, особенно у пациентов с макрогематурией [92]. Исследование Stacul et al. [92] подтвердило теоретические предположения, что неионные димеры вызывают меньший осмотический диурез, чем неионные мономеры, и соответственно обеспечивают большее поглощение рентгеновских лучей и лучшую визуализацию мочевых путей. *Верхние отделы мочевых путей лучше визуализировать при использовании неионных димеров (иодиксанола), а нижние – при использовании неионных мономеров, которые обеспечивают лучшую визуализацию уретры и большее растяжение мочевого пузыря, что достигается за счет большего осмотического диуреза, вызываемого неионным мономером (иопромидом).*

В 1996 году Hara et al. [93] описали методику КТ-колонографии. Внутривенное введение контрастного вещества улучшает визуализацию кишечной стенки, особенно когда кишка недостаточно полно очищена от каловых масс [94]. Из-за боязни побочных реакций (в частности, нефротоксичности контрастных веществ) КТ с контрастным усилением при обследовании толстой кишки используют недостаточно [95]. Однако у некоторых пациентов, например, с потерей веса, повышенным уровнем опухолевых маркеров, анемией или при положительных результатах исследования кала на скрытую кровь внутривенное контрастное усиление при КТ-колонографии необходимо использовать в обязательном порядке [96].

КТ-колонография с контрастным усилением является методикой высокого разрешения [95]. Исследование выполняют, по возможности, на животе. Вводят 120 мл контрастного вещества с как можно более высокой концентрацией йода (например, 370–400 мг/мл) в передне-локтевую вену со скоростью 4 мл/с, задержка сканирования – 35 с. Чтобы уменьшить вязкость, связанную с высокой концентрацией йода, контрастное вещество необходимо подогреть до температуры тела (если не используется автоматический болюсный иньектор). Исследование проводят в кранио-каудальном направлении с задержкой дыхания 32 с и меньше. Измеряют плотность толстой кишки в гаустрах, в которых стенка наиболее толстая [95]. Во время контрастного усиления неизменная стенка толстой кишки имеет плотность 63 ± 24 ед.Н, плотность полипа менее 10 мм равна 116 ± 41 ед.Н, для полипа более 10 мм и рака характерна плотность 108 ± 29 ед.Н.

Luboldt et al. [95] приводят аргументы в пользу широкого использования контрастного усиления с целью диагностики и дифференциальной диагностики опухолей толстой кишки, которая нам представляется убедительной. Смертность на 100 000 человек населения в возрастной группе 65 лет и старше при раке печени и желчных путей – 2,3 случая, почек – 46,1, поджелудочной железы – 59,1, желудка – 44,1, при раке толстой кишки – 287,8 [97]. Katayama et al. [98] сообщили об одном случае смерти без ясной причины после введения контрастного вещества и о шести из 168 363 случаев, когда потребовалось вмешательство анестезиолога и/или госпитализация пациента. Таким образом, *по сравнению с распространенностью побочных реакций (3,6 на 100 000), выполнение КТ-колонографии без контрастного усиления опасно из-за большой вероятности недооценки опухолевого поражения* [95].

8.2. Легкие

Диагностика узловых образований легких с помощью КТ с контрастным усилением в литературе описана достаточно подробно, так как контрастное усиление позволяет провести дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных образований. Swensen et al. [99] использовали КТ с контрастным усилением у 356 пациентов с узловыми образованиями легких от 5 до 40 мм в диаметре. Около половины из них были злокаче-

ственными. Было установлено, что злокачественные образования повышают плотность в среднем на 38,1 ед.Н, а доброкачественные только на 10,0 ед.Н ($p < 0,001$). Используя уровень 15 ед.Н, они установили, что злокачественные образования контрастируются с чувствительностью 98% и специфичностью 58%.

Однако оценка контрастирования узловых образований при КТ-исследованиях грудной полости не получила широкого распространения, возможно, из-за сложностей выявления малых образований при многофазном сканировании и все-таки слабо выраженном контрастировании малых образований.

Так, целесообразно ли использовать контрастное усиление при стандартных исследованиях? Loubeyre P. et al. [100] обследовали 120 пациентов – 60 человек в возрасте 40 лет с опухолями и 60 пациентов в возрасте 70 лет, которые были разделены на три группы – в зависимости от концентрации использованного контрастного вещества: 250, 300 и 350 мг/мл. Оценивали изображение по шкале: плохо, достаточно, хорошо, прекрасно, а также измеряли плотность аорты и легочной артерии. *Хорошее контрастирование всех сосудов отмечено только при использовании контрастного вещества с концентрацией йода 350 мг/мл, визуализация сосудов как у сорокалетних, так и у семидесятилетних статистически не различается, но лучше в группе в возрасте 70 лет.* Авторы установили, что чем лучше контрастирование артерий, тем лучше показатели субъективной оценки изображения по шкале. Был сделан вывод: *в повседневной КТ грудной клетки хорошего контрастирования центральных сосудов можно достичь при малых объемах (80 мл) и при высокой концентрации йода (350 мг/мл) в неионных контрастных веществах.*

Следует отметить, что Loubeyre P et al. [100] даже в названии своей статьи используют определение «малое количество» для 80 мл контрастного вещества. Они применяют и рекомендуют использовать большие объемы контрастных веществ. Справедливости ради нужно согласиться с ними, а для торакальных КТ-исследований нужно иметь запас контрастных веществ с высокой концентрацией йода.

В нашем отделении в 1997 г. было выполнено диссертационное исследование по оценке возможностей спиральной КТ с болюсным контрастным усилением [78], где было показано, что спиральная КТ с внутривенным болюсным контрастным усилением (80–100 мл неионного контрастного вещества 300–370 мг/мл, скорость – 3 мл/с) позволяет дифференцировать опухоль и ателектаз легкого, выявить деструкцию в опухоли и ее эндобронхиальный компонент. В то же время спиральная КТ с болюсным контрастным усилением не имеет существенных преимуществ по сравнению с КТ при визуализации лимфоузлов корней легких и средостения. В условиях современной хирургической клиники целесообразно проведение компьютерно-томографического исследования, особенно спиральной КТ с внутривенным контрастным усилением, после рентгенографии в двух проекциях. В зависимости от ведущего рентгенологического синдрома и клинических

проявлений, такое исследование необходимо дополнять КТ мозга, брюшной полости и малого таза, УЗИ брюшной полости и малого таза, фибробронхоскопией.

Naage P. et al. [101] использовали два протокола КТ-исследования грудной клетки – введение 60 мл (370 мг/мл) контрастного вещества, а затем введение 30 мл физраствора, второй протокол – введение только 75 мл того же контрастного вещества. Контрастирование верхней полой вены было более интенсивным без использования физраствора, а контрастирование легочного ствола и восходящей аорты при использовании обоих протоколов было практически одинаковым. Введение физраствора существенно снижает количество окружающих артефактов. Оценка медиастинальных структур и структур корней легких существенно не отличалась. Сделан вывод: *при использовании преследователя болюса можно на 20 % уменьшить объем вводимого контрастного вещества (до 60 мл) с той же интенсивностью контрастирования.*

В другом исследовании Loubeyre P. et al. [189] были изучены результаты КТ у 200 пациентов с опухолями и воспалительными заболеваниями, больные распределены на две группы по 100 человек в каждой. В первой группе вводили 60 мл неионного контрастного вещества (250 мг/мл – 3 мл/с), во второй – 80 мл того же контрастного вещества со скоростью 4 мл/с. Не применяли болюс физраствора или болюс-триггеринг. Оценивали корень легкого и средостение, используя качественные показатели (4 градации) и количественные (плотность). *Не выявлено достоверных различий в контрастном усилении легочных вен, высоко достоверные различия выявлены в контрастном усилении легочных артерий.* Таким образом, *для общей оценки грудной клетки хорошее контрастирование центральных сосудов достигают при малых объемах и высокой концентрации йода в неионном контрастном веществе [189].*

КТ широко используется для обследования пациентов с подозрением на синдром верхней полой вены (ВПВ) при оценке причины синдрома, распространенности процесса, а также места и степени венозной обструкции [102–113]. *При этом может наблюдаться интенсивное очаговое контрастное усиление печени, связанное с обструкцией ВПВ [105–113]. Эти зоны локализуются в передних отделах печени между правой и левой ее долями.*

Аналогичные проявления наблюдаются при радионуклидном исследовании печени у пациентов с обструкцией ВПВ (симптом «горячего пятна») [105–108]. Одно из возможных объяснений этого феномена – переток крови в параумбиликальные вены и левую воротную вену по lig.teres, по поверхностной торакоабдоминальной и эпигастральной венам [105, 109].

Когда блокирована верхняя полая вена, развиваются различные коллатеральные пути к правой половине сердца. Четыре главных пути хорошо известны: путь парная–полунепарная вена, по внутренней маммарной вене, латеральной грудной и поверхностной торакоабдоминальной вене и по позвоночному венозному сплетению [103, 114]. Парная – полунепарная вены и позвоночная венозная система сообщаются с нижней полой веной (НПВ).

Внутренняя маммарная и латеральная грудная вены сообщаются с поверхностными эпигастральными и параумбиликальными венами, которые, в свою очередь, сообщаются с портальной венозной системой. Хотя и не всегда это может привести к увеличению потока крови по НПВ и печени в случаях обструкции устьев медиастинальной или грудной вен [105–113]. Поток крови направляется к квадратной доле, что при КТ проявляется как патологическое контрастирование печеночной паренхимы [108–112].

Характерные КТ-проявления важно выявить для дифференциальной диагностики обтурации ВПВ и метастазов, а также инвазии опухоли в печень, особенно у пациентов со злокачественными опухолями легких. *Патологическое контрастное усиление печени в сочетании с гиперденсным изображением коллатеральных сосудов свидетельствует о псевдопоражении печени при обтурации ВПВ.*

Baba et al. [115] рекомендуют следующий протокол КТ-исследования: контрастное вещество (омнипак 300) вводят внутривенно автоматическим инъектором со скоростью 3 мл/с в правую передне-локтевую вену. Параметры сканирования: толщина среза – 10 мм, шаг стола – 10 мм, питч – 1, 120 кВ, 220 мА. Кранио-каудальное направление сканирования от дуги аорты до уровня основания печени, задержка – 30 с.

Очевидно, что контрастное усиление играет главную роль в торакальной КТ. Прогресс в технологиях можно продемонстрировать на следующем примере. Так, если для визуализации основных ветвей легочной артерии в начале 1990 годов использовалась односрезовая спиральная КТ с коллимацией рентгеновского пучка 5 мм, то в 2000 году стало возможным применение 4-срезового мультidetекторного КТ (МДКТ) с коллимацией 1 мм, что позволило уже визуализировать большинство ветвей легочной артерии.

Уже 16-срезовые МДКТ обеспечивают покрытие грудной клетки в течение 10 секунд с субмиллиметровым разрешением, а сочетанное исследование грудной и брюшной полостей можно осуществить менее чем за 20 с. В принципе этого достаточно для большинства клинических ситуаций. Новые 64-срезовые МДКТ снижают время сканирования менее чем до 5 и 10 с соответственно даже при более тонкой коллимации. Вместе с тем такое быстрое сканирование требует дополнительной корректировки времени сканирования после введения контрастного вещества и может приводить к неоптимальным результатам, если сканирование осуществлено быстрее скорости потока крови с контрастным веществом [116].

В многочисленных современных публикациях описывается диагностика *тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)* с использованием спиральной КТ [117–120]. КТА стала революционным этапом в диагностике ТЭЛА, и если при спиральной КТА можно четко идентифицировать эмболы в центральной, сегментарных и субсегментарных артериях (но только в артериях не ниже 4-го порядка) [117, 121], то при МДКТА стало возможным выявлять эмболию ветвей легочной артерии 5-го и даже 6-го порядков [122].

При односрезовой спиральной КТ с выделением 3-миллиметрового слоя субсегментарные артерии видны у 37–39% пациентов [123]. При этом воз-

можно различить кальцинированные тромбы и внутрисосудистые эмболы. Диагноз в целом основывается на интерпретации аксиальных срезов, хотя в определенных ситуациях могут быть полезными МIP-изображения. Исследование реально выполнить без задержки дыхания пациента, то есть даже при критическом состоянии больного. При МДКТ с толщиной выделяемого слоя 1,25 мм визуализация возможна уже у 71–75% пациентов [122], а с возможностью выделения 0,75 мм слоя визуализация повышается еще больше.

Ключевым при диагностике ТЭЛА является выбор временной задержки между началом введения контрастного вещества и началом сканирования.

Сканирование осуществляют от верхнего края дуги аорты каудально до уровня нижней легочной вены. В идеале необходимо использовать 3-миллиметровые срезы с питчем 1,5–2, что позволяет провести исследование в течение 20–25 с с покрытием большого объема. Использование 3-миллиметровых срезов с увеличенным питчем вызывает меньший парциальный объемный эффект, чем использование 5 мм срезов с питчем 1. Хотя, если пациент очень крупный, лучше использовать 5-миллиметровые срезы, чтобы уменьшить «шум» пикселов. У пациентов, которые не могут надолго задержать дыхание, используют 5-миллиметровый срез и питч 5, при этом за 10 с можно покрыть достаточно большой объем. Используя введение 100–140 мл контрастного вещества в концентрации 150–240 мг/мл при скорости 3–5 мл/с, можно добиться удовлетворительных результатов. Обычно достаточно задержки 15 с [124].

Методология диагностики тромбоэмболии постоянно совершенствуется. Так, Vogel et al. [125] для улучшения диагностики тромбоэмболии легочной артерии вводили солевой раствор сразу после болюса контрастного вещества. Обследовано 90 пациентов с подозрением на острую или хроническую легочную эмболию. Было использовано каудо-краниальное направление сканирования. 60 пациентам 120 мл контрастного вещества (300 мг/мл) введено со скоростью 3 мл/с, с задержкой 25 с, 30 пациентам вводили 120 мл контрастного вещества в сочетании с 60 мл физраствора, который вводили со скоростью 2 мл/с. Полосовидные артефакты от контрастного вещества высокой плотности в ВПВ разделили на 4 градации и измеряли на 4 уровнях. Вывод исследования: *при введении 120 мл контрастного вещества (300 мг/мл) со скоростью 3 мл/с артефактов примерно в 2 раза больше, чем при введении 120 мл контрастного вещества в сочетании с 60 мл физраствора.*

В исследовании Hartmann et al. [126] сравнивали использование фиксированной задержки 20 с и методики оценки «времени прохождения контрастного вещества». При односрезовой спиральной КТ исследователи не нашли различий между этими двумя группами и считают, что для диагностики тромбоэмболии легочной артерии приемлема задержка 20 с. Однако даже при 4-срезовой МДКТ с фиксированной временной задержкой в 5% визуализация сегментарных и субсегментарных ветвей может быть затруднена [122]. Kirchner et al. [126] использовали 4-срезovou МДКТ и методику «бо-

люс-трек» у 179 пациентов: они вводили контрастное вещество (300 мг/мл) со скоростью 2 мл/с. Чаще всего для запуска сканирования используется пороговый уровень 100 ед.Н. При этом у большинства пациентов задержка составляет 21 с, но колеблется в диапазоне 12–48 с [122], отражая индивидуальные особенности кровообращения. *В отличие от исследования печени для КТ-исследования грудной полости с контрастным усилением достаточно получения однофазного изображения.*

Обычно на 4- и 16-срезовых МДКТ используют 1–1,25 мм коллимацию рентгеновского пучка [122]. Изображения реконструируют с интервалом 1,5–5 мм. Вводят 100–150 мл контрастного вещества с концентрацией 240–300 мг/мл со скоростью 3–5 мл/с. Naidich [122] считает, что скорость введения контрастного вещества может быть и большей, как это делают в ряде клиник Европы. Например, во Франции при диагностике ТЭЛА вводили контрастное вещество в концентрации 120 мг/мл со скоростью 6–7 мл/с [117], но для обычных клинических исследований все же предпочтительнее именно малые скорости, поскольку *при большой скорости и малой концентрации выявляются тромбы центральной локализации, но плохо видна периферия легочного сосудистого русла.*

Wildberger et al. [127] впервые использовали 4-срезковую МДКТ для получения *перфузионно-взвешенных цветных карт легочной паренхимы*. Они вводили 120 мл контрастного вещества и использовали задержку 30 с, толщину срезов 1,25 мм и реконструировали их с толщиной 0,8 мм. Затем были построены трехмерные изображения сегментов легких. *У пациентов при отсутствии ТЭЛА перфузионные изображения были гомогенными. У 2 пациентов с тромбоэмболией было выявлено снижение плотности дистальнее уровня окклюзии ветви легочной артерии.*

Другим новым направлением исследований является *сочетание легочной ангиографии с легочной венографией* [128–132].

При исследовании легких на 64-срезовом МДКТ достигается прекрасное качество изображения, однако и оно может быть улучшено в ближайшем будущем за счет улучшения пространственного разрешения до примерно 0,4 мм. Оценка мелких структурных элементов воздушного дерева, возможно, также может быть улучшена. Но скажется ли это на качестве диагностики, пока не ясно. В настоящее время диагностика очаговых образований в легких достигла высокого уровня, однако большее разрешение, возможно, поможет дифференциальной диагностике, а также при оценке объема очаговых образований. При этом следует отметить, что для повышения разрешения потребуется увеличение размера матрицы изображения (768 × 768 или 1024 × 1024), поскольку размер пиксела при исследовании грудной клетки в настоящее время обычно в пределах 0,7 мм, когда используется матрица 512 × 512 [116].

Реальным результатом применения таких технологий 8-, 16-, 32-, а теперь и 64-срезовых МДКТ стало существенное снижение числа нечитательных легочных КТ-ангиограмм (примерно 5–10%) [123, 133].

В табл. 8.9 приведены общие параметры КТА грудной полости [122].

Таблица 8.9. Общие параметры для КТА грудной полости [122]

Технические параметры	4-срезовый МДКТ	16-срезовый МДКТ
кВ	120	120
мАс	80–240	80–240
Время вращения гентри (с)	0,5	0,5
Коллимация	4 × 1 мм	16 × 0,75 мм и 16 × 1,5 мм
Интервал реконструкции (мм)	1, 1,25, 2, 3, 4, 5	0,75, 1, 2, 3, 4, 5 (16 × 0,75) или 2, 3, 4, 5 (16 × 1,5)
Питч	Вариабелен, определяется исследуемым объемом	Вариабелен, определяется исследуемым объемом
Алгоритм реконструкции	Медиастинальный	Медиастинальный
Концентрация йода (мг/мл)	240–300	240–300
Объем контрастного вещества (мл)	125–150	80–25
Скорость введения (мл/с)	3–5	3–5
Время задержки	Используется тест-болюс и болюс-трек или задержка 15–25 с	Используется тест-болюс и болюс-трек или задержка 15–25 с

8.3. Аорта, ее ветви и сердце

КТА в большинстве случаев используется для исследования грудной и брюшной полостей [134]. Контрастное КТ-исследование брюшной аорты и подвздошных артерий начинают с нативного сканирования для оценки протяженности зоны исследования.

Скорость инъекции варьирует от 3 мл/с до 6 мл/с, наибольшую скорость используют для визуализации малых сосудов, например почечных артерий. *Малые скорости применяют для визуализации аорты* [135, 136]. Сканирование следует начинать, когда плотность сосудов в зоне интереса становится оптимальной. У многих пациентов для контрастирования абдоминальной аорты будет оптимальным использование задержки 25 с, особенно при малых скоростях введения контрастного вещества. Очень важно собрать данные на пике контрастирования сосудов. Однако van Hoo et al. [137] при высокой скорости введения контрастного вещества выявили различное время достижения пика контрастирования у пациентов со слабым сердечным выбросом. У таких пациентов задержку введения контрастного вещества следует подбирать индивидуально [137, 138].

Управляя временем после введения контрастного вещества, можно получить изображения артериальной или венозной фазы. *Стеноз сосудов можно не выявить, если имеется низкий мягкотканый контраст между сосудами и окружающими тканями. Это наблюдается, если диаметр сосудов меньше эффективной толщины среза или если контрастирование сосудов неадекватно из-за низкой интенсивности болюса* [124].

Для 30-секундного спирального сканирования используют коллимацию 2 мм с питчем 1,5 или коллимацию 3 мм с питчем 1. Сканирование начинают от уровня чревного ствола в каудальном направлении на 9 см для визуализации всех возможных добавочных почечных артерий [135, 136, 139].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики стенозов почечных артерий является ангиография. КТА является чувствительной и точной методикой идентификации выраженных стенозов главных почечных артерий [140–146]. Фантомные исследования показали, что при коллимации 1 мм слишком много «шума», поэтому используют коллимацию 2 мм и питч 1,5–2, что оптимально для покрытия заданной зоны [147]. Коллимация 3 мм и питч 1 также обеспечивают хорошее пространственное разрешение. Вводят 100–150 мл контрастного вещества со скоростью 2,5–3 мл/с, при этом сердечный выброс оценивать не следует. Быстрая скорость введения может вызвать сильный шум и перекрыть изображение сосудов, поэтому важно использовать правильное время задержки.

Коллимацию 5 мм и питч 2 используют для оценки подвздошных артерий. 100–150 мл контрастного вещества вводят с низкой скоростью 2,5–3 мл/с, а сканирование начинают после задержки 25–30 с [135, 136, 139].

Addis et al. [148] при визуализации сосудов и степени их стеноза изучили 5 методов реконструкции данных КТ-ангиографии (аксиальные срезы, MIP, MPR, SSD и объемная реконструкция). Срезы были толщиной 2 мм, интервал между срезами – 1 мм, питч 1, 120 кВ, 200 мА. Для сосудов более 4 мм все КТ-ангиографические методики давали диагностическую ошибку менее 2,5%. Объемная реконструкция имела тенденцию быть более точной в измерении сосудов 2–4 мм и статистически была более точной при диаметре сосудов 0,5–1,0 мм ($p < 0,001$).

При сравнении КТА и традиционной ангиографии было установлено, что КТА – менее инвазивное диагностическое исследование, позволяющее получить у амбулаторных больных за 30–60 минут достоверную диагностически значимую информацию [149].

Низкая скорость – 2,0 мл/с обеспечивает более высокое контрастирование аорты, чем скорости, – 3,0 и 4,0 мл/с. Различия при 2,0 мл/с и 4,0 мл/с статистически достоверны [33]. Максимальное усиление сосудов таза было достигнуто, когда третья фаза контрастного усиления начиналась сразу после завершения второй. Добавление любой задержки (20–40 с) приводит к снижению контрастирования сосудов таза, с существенным снижением контрастирования аорты и бедренных артерий. Вывод, сделанный Goske P. et al. [33]: для рутинной абдоминальной и тазовой спиральной КТ целесообразно вводить 120 мл контрастного вещества со скоростью 3,0 мл/с.

Platt et al. [150] во время абдоминальной КТА у 125 пациентов изучали плотность до и каждые 3 секунды между 21-й и 60-й секундами от начала введения контрастного вещества, оценивая значение пика усиления аорты и время, необходимое для его достижения. Порог усиления аорты был

150–200 ед.Н. У 25 пациентов вводили 150 мл неионного контрастного вещества со скоростью 3 мл/с, у 100 пациентов – 140 мл контрастного вещества со скоростью 4 мл/с. Тест-болюс 15 мл контрастного вещества для расчета задержки сканирования использован у 46 пациентов. Учитывали возраст, пол и вес пациента, скорость инъекции, результаты тестовой инъекции. У всех 125 пациентов усиление аорты в каждой временной точке было выше чем 150 ед.Н. *Вес пациента и контрастное усиление аорты находились в обратной зависимости ($r^2 = -0,62$).*

Вае К.Т et al. [151] использовали экспериментальную модель на свиньях [152] при оценке алгоритма инъекции для однородного пролонгированного сосудистого усиления. Четырём свиньям была выполнена КТ. Изучали одно-, двух- и мультифазные схемы введения контрастного вещества, а также длительность инъекции, пик усиления аорты и однородность контрастного усиления (ее оценивали во временном интервале, когда плотность была не ниже 90% пикового усиления). *По сравнению с однофазной инъекцией двухфазная инъекция обеспечивает более длительное контрастное усиление, но вызывает два пика усиления с точкой минимума (провалом) между ними, так называемая двугорбая кривая. Многофазная инъекция позволяет получить более однородное и пролонгированное контрастное усиление.*

Fleischmann D. et al. [153] также изучали однофазную и индивидуализированную двухфазную инъекцию контрастного вещества при КТА. 32 пациента были распределены на две группы: в 1-й группе (16 пациентов) контрастное вещество в объеме 120 мл вводили со скоростью 4 мл/с, во 2-й группе двухфазное введение сочеталось с индивидуальной математически подобранной задержкой. Они ввели понятие «отклонение плато значений усиления», которое рассчитывается как стандартное отклонение ослабления значений «время – плотность», наблюдаемых в течение 30-секундного периода сканирования. По данным Fleischmann D. et al. [153], 2-я группа больных получала 70–165 мл контрастного вещества (в среднем 115 мл), которое вводили со скоростью 4,1–10 мл/с (средняя скорость – 6,8 мл/с) за первые 4–6 с, затем скорость была 2,0–4,8 мл/с (средняя скорость – 3,1 мл/с) в течение остальных 24–26 с. Отклонение плато было существенно меньше во 2-й группе (19 ед.Н) по сравнению с 1-й группой (38 ед.Н) ($p < 0,001$). Таким образом, *индивидуальное двухфазное контрастное усиление обеспечивает более однородное контрастирование аорты и подвздошных артерий.*

Исследование грудной аорты продолжительностью менее чем 30 с является идеальным для обеспечения однородности и хорошего контрастирования просвета аорты при выявлении ее расслоения и его распространения на брыжеечные артерии или при визуализации окклюзии ложного просвета [154]. *Несмотря на корректно выбранное время сканирования, дифференциация между тромбозом и замедленным кровотоком в ложном просвете аневризмы может быть затруднена [155].*

Во многих учреждениях КТА является методикой выбора при планировании и методом контроля интервенционных вмешательств после установки стентированных протезов. Прямое измерение диаметра возможно и в метал-

лических стентах, которые также напрямую можно визуализировать. Качество КТА может быть снижено из-за пульсационных артефактов от восходящей аорты [155].

Чтобы не просмотреть гематому высокой плотности, необходимо выполнять нативные сканы восходящей аорты и тестовое сканирование – для индивидуального подбора задержки времени, поскольку сердечный выброс у этих пациентов может быть уменьшен. При подозрении на тупую травму аорты КТ выполняют для исключения возможной гематомы средостения. В последнее время стали выполнять КТА для оценки возможного разрыва аорты [155].

В зависимости от протяженности зоны исследования, используют различные протоколы. *Идеально применять 3 миллиметровые срезы и питч 1,5–2, тогда возможно осмотреть всю грудную аорту в течение одного спирального сканирования.* Если пациент крупный, используют коллимацию 5 мм и питч 1, при этом также возможны хорошие результаты. Если необходимо осмотреть грудную и брюшную аорты, используют коллимацию 5 мм и питч 2, тогда можно выполнить исследование на одной порции вводимого контрастного вещества (100–150 мл со скоростью 3 мл/с). Хотя в нижних отделах брюшной аорты контрастирование будет плохим, диагностика все же возможна. Пациенты обычно не могут задержать дыхание более чем на 50 с, и при этом возникают двигательные артефакты. *Если нужна детальная информация о почечных артериях, лучше выполнять два спиральных КТ-исследования: одно – грудной полости, второе – брюшной.* Это потребует введения контрастного вещества дважды, однако результаты двух сканирований можно объединить в одну мультипланарную реконструкцию [124]. Для инъекции контрастного вещества следует использовать правую руку, так как это уменьшает число артефактов при сканировании верхнего средостения. *Если обследуется только грудная аорта, сканирование следует осуществлять в каудо-краниальном направлении* [124]. Пульсационные артефакты могут быть существенной проблемой особенно при исследовании восходящей аорты и дуги аорты и послужить причиной ложноположительной диагностики расслоения аорты. Эти артефакты уменьшаются при использовании компьютерных томографов с субсекундным временем сканирования.

Несмотря на множество диагностических исследований, КТ остается методом выбора у *многих пациентов с неврологическими заболеваниями*, у которых внутривенное введение контрастного вещества при КТ обычно является безопасной процедурой [156].

После перенесенных субарахноидальных кровоизлияний для поиска аневризм Вилизиева круга КТА предпочтительнее, чем МРА, благодаря ее превосходству в пространственном разрешении и возможности выявлять при КТ кальцинацию в аневризме и костные ориентиры. МРА имеет преимущества при маленьких аневризмах, прилежащих к основанию черепа и сливающихся с костью или с контрастированным кавернозным синусом [157].

В экспериментальном исследовании на крысах Michelet [158] показал, что иодиксанол не вызывает никаких тяжелых повреждений ГЭБ. А в целом

экспериментальные исследования на крысах показали, что *неионные контрастные вещества вообще не оказывают влияния на прогноз острой ишемии мозга* [159].

Doerfler et al. [160] провели сравнительную оценку иодиксанола и иогексола при КТ головы. Подогретое до температуры тела контрастное вещество (100 мл, визипак 270 или омнипак 300) вводили вручную в правую или левую переднее-локтевую вену. Никакой премедикации или введения лекарственных препаратов во время исследования не было. Выполняли КТ-срезы до и после контрастного усиления, толщина срезов – 4–8 мм. Компьютерные томограммы оценивали при уровне окна 35 и ширине 130/80. Эффективность контрастного усиления оценивали по качеству изображений. При использовании иодиксанола качество было равным или несколько лучше, чем при введении иогексола, однако различия статистически достоверными не были.

Liu et al. [161] изучали MIP на фантомах, имитирующих стенозы сосудов от 0 до 100%. Контрастное усиление при плотности от 150 ед.Н до 350 ед.Н измеряли в 14 окнах на 13 уровнях. Они ввели коэффициент D (плотность контрастного вещества). Плотность контрастного вещества, ширина и уровень окна были связаны между собой простым уравнением:

$$W:/D: = [-2 \times (L:/D:)] + 1,3 \text{ (при } -0,2 < L:/D: < 0,5)$$

и

$$W:/D: = [3,3 \times (L:/D:)] - 1,3 \text{ (при } 0,5 < L:/D: < 1,0).$$

При плотности сосудов 250–350 ед.Н наилучшее поперечное изображение и наилучшие MIP-изображение получают в окне $W = 96$ ед.Н при уровне $L = 150$ ед.Н. Таким образом, *правильный выбор уровня и ширины окна при КТ-ангиографии снижает вариабельность измеренных показателей* [161].

КТА демонстрирует хорошие результаты при стенозах сонных артерий [162]. Однако ишемические изменения мозга при этом на КТ выявляются хуже, чем при МРТ. КТ остается методом выбора при выявлении субарахноидальных кровотечений. КТА являются простым способом выявления интракраниальных аневризм [163]. При визуализации сонных артерий Link et al. [164] считают, что необходима коллимация 2 мм и питч 1, а сканирование нужно проводить от уровня позвонков C5-C6 до уровня основания черепа, вводя 100 мл контрастного вещества со скоростью 3 мл/с, с задержкой 18 с. Плотность сонных артерий достигает 150–200 ед.Н.

КТА шеи эффективна при подозрении на повреждение сосудов шеи. Munera F. et al. [165] вводили 100 мл неионного контрастного вещества со скоростью 4,5 мл/с, с задержкой 11 с, коллимацией 3 мм и питчем 1,3–2,0.

Keberle M. et al. [166] изучали 4 протокола КТ-исследования шеи: 125 мл контрастного вещества вводили со скоростью 2,5 мл/с, 100 мл – со скоростью 2,0 мл/с, 90 мл – со скоростью 1,5 мл/с, 70 мл – со скоростью 1,0 мл/с. Сделан вывод: за исключением протокола 70 мл – 1,0 мл/с, остальные протоколы приемлемы и позволяют получить максимальное контрастирование, начиная с 52 с. *Введение 90 мл контрастного вещества со скоростью 1,5 мл/с является наиболее оптимальным протоколом для диагностики опухолей шеи.*

В нашем институте при диагностике опухолей шеи используются две методики КТ-исследования с контрастным усилением изображения: спиральная компьютерная томография (СКТ) и динамическая компьютерная томография (ДКТ) с внутривенным введением контрастного вещества [167]. В любом случае контрастное вещество должно вводиться с помощью автоматического инъектора. Введение контрастного вещества «от руки» ушло в прошлое, так как не позволяет добиться желаемого результата, а получаемые при такой «методике контрастного усиления» данные только вводят врачей в заблуждение.

Протяженность зоны исследования шеи при планировании СКТ с внутривенным контрастным усилением сокращается. Поскольку уже по нативным сканам можно оценить состояние переднего средостения, а при отсутствии патологии его исключают из дальнейшего исследования.

За начальный уровень сканирования при СКТ принимают нижний полюс щитовидной железы, а конечным уровнем служит уровень основания черепа. Исследование выполняется в артериальную, венозную и отсроченную фазы контрастного усиления. Для этого внутривенно автоматическим инъектором через бронюлю, установленную в одну из вен локтевого сгиба, вводится 80–100 мл неионного рентгеноконтрастного вещества со скоростью 3 мл/с. *Минимальная доза контрастного вещества рассчитывается по формуле:*

$\text{вес больного} \times 1 \text{ мл КВ/кг}$

В артериальную фазу сканирование идет от уровня щитовидной железы к основанию черепа (по ходу контрастирования артериальных сосудов). Задержка сканирования от начала внутривенного введения контрастного вещества составляет 25 с. Шаг стола – 5 или 10 мм, индекс реконструкции – 4 или 8 мм. Данные параметры могут меняться в зависимости от типа компьютерного томографа.

В венозную фазу сканирование осуществляется в обратном направлении (по ходу кровотока по венам). *Желательно, чтобы временного интервала между артериальной и венозной фазами не было.* Однако на ряде эксплуатируемых в нашей стране аппаратов он существует, так как требуется время для охлаждения рентгеновской трубки: например, на томографе Tomoscan SR 7000 этот интервал составляет 20 с. В нашем исследовании венозная фаза сканирования выполнялась на 50–60-й секундах от начала введения контрастного вещества.

В отсроченную фазу нет необходимости выполнять КТ-исследование шеи в полном объеме. Достаточно 2 сканов в зоне патологического образования. Отсроченная фаза выполняется на 5-й минуте после реконструкции всех КТ-изображений в артериальную и венозную фазы.

Динамическая компьютерная томография (ДКТ) также выполняется после внутривенного введения контрастного вещества автоматическим инъектором. Доза вводимого препарата может быть меньше (50 мл), чем при СКТ. Стол с пациентом устанавливают в гентри на уровень, где патологическое образование имеет наибольший диаметр или где нет помех от металлических зубов. Сканирование начинают через 25 секунд от начала введе-

ния контрастного вещества. Всего выполняют 6 сканов по схеме: 3 скана с интервалом 3–5 с, 2 скана с интервалом 10 с, 1 скан через 2 минуты. Методика позволяет изучить прохождение болюса контрастного вещества через патологическое образование и оценить степень и характер накопления в нем контрастного вещества. При этом расход контрастного вещества и облучение больного меньше. *Данная методика наиболее целесообразна на пошаговых компьютерных томографах.*

Шея исследуется при 120 кВ и 250 мА с матрицей изображения 512 × 512 и больше. Оценка полученного изображения шеи выполняется в мягкотканном окне 300/40: жировых структур 400/-10, костных структур позвоночника, основания черепа, ключиц, ребер и подъязычной кости – в окне 1000–1500/200–250 [167].

Groell R. et al. [168] при исследовании головы и шеи вводили 100 мл контрастного вещества (300 мг/мл) со скоростью 1,5, 2, 3, 4 мл/с, с задержкой сканирования 35 с. Они установили, что при скорости 2 мл/с наблюдается самая длительная общая достаточная продолжительность контрастирования сосудов (артерий и вен (27 ± 4 с)). Скорость инъекции существенно не влияла на интенсивность контрастирования кивательной мышцы. При скорости 1,5 мл/с наблюдается наименьшее контрастирование подчелюстной железы и наибольшее контрастирование щитовидной железы. Однако существенной разницы с данными протокола 2 мл/с не отмечено. Был сделан вывод, что при исследовании головы и шеи оптимально использовать 100 мл контрастного вещества (300 мг/мл), которое вводят со скоростью 2 мл/с.

Schuknecht V. [169] рекомендует следующий протокол МДКТ-исследования головы и шеи (табл. 8.10) [169].

Внутривенное введение контрастного вещества при *электронно-лучевой КТ* позволяет одновременно изучать коронарные артерии и миокард [170]. Rienmuller R. et al. [170] исследовали коронарные артерии при электронно-лучевой компьютерной томографии сердца, 11 пациентам вводили иодиксанол 270 и иогексол 300. Оценивали время поступления контрастного вещества в зону интереса, среднее время достижения пика контрастного усиления на легочном стволе, время транзита контрастного вещества от легочного ствола до аорты, среднее и максимальное значения плотности в левом желудочке и в миокарде; в соответствии с индексом массы тела рассчитывали средние различия ед.Н в левом желудочке и миокарде, дли-

Таблица 8.10. Протокол МДКТ исследования головы и шеи на 16-срезовом МДКТ [169]

Диапазон сканирования	От дуги аорты до Вилизиева круга (каудо-краниальное направление)
Коллимация/реконструкция среза	16 × 0,75/0,75/0,5 мм приращение
Скорость стола/время вращения	18 мм (= питч 1,5)/0,5 с
Концентрация йода	400 мг/мл (Iomeron 400, Bracco)
Скорость введения	4 мл/с
Солевой преследователь болюса	20 мл физраствора, скорость введения 4 мл/с

тельность визуализации коронарных артерий; характеризовали диагностическое качество визуализации коронарных артерий (по шкале). Хотя в иодиксаноле концентрация йода была меньшей, чем в иогексоле, статистически достоверных различий контрастирования выявлено не было. Вывод: *неионный димер иодиксанол можно использовать с целью снижения количества вводимого йода в контрастном веществе без потери качества диагностического изображения и его информативности.*

Особенно широкое распространение технология МДКТ получила при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, где КТ-ангиография заменила традиционную ангиографию во многих сосудистых бассейнах тела. МДКТ эффективна при диагностике аневризм, расслоения аорты, при выявлении врожденных заболеваний аорты. КТА используют для определения места, куда необходимо устанавливать стент при расслоении аорты [171]. При исследовании грудной аорты рутинно используют толщину 5 мм [122], а в отдельных случаях – при идентификации бронхиальных, межреберных или аномальных сосудов – применяют толщину 1–3 мм. Оценке изображения помогает стандартная MPR или реконструкция по кривой.

При исследованиях сердца современная МДКТ позволяет визуализировать 93% общей протяженности коронарных артерий без артефактов от движения [172], а чувствительность и специфичность при определении внутрипросветных обструктивных заболеваний равна 95% и 86% соответственно [173].

Современные 16-срезовые МДКТ системы позволяют исследовать сердце с высоким пространственным и временным разрешением. Однако их возможности ограничены необходимостью длительной задержки дыхания, при нестабильности ритма сердечных сокращений и присоединением венозной фазы контрастирования при изучении коронарных артерий.

Чтобы снизить влияние этих факторов нужно увеличить покрытие зоны исследования за одно вращение трубки при высоком пространственном и временном разрешении. Современные МДКТ, недавно внедренные в практику, обеспечивают 40 мм покрытие за одно вращение при обеспечении 0,35 мм микровоксельного разрешения. Такие сканеры обеспечивают улучшенное временное разрешение – 0,35 с/вращение.

Becker C.R. et al. [174] используют 4-срезовый и 16-срезовый МДКТ для коронарографии и оценки состояния стентов (16-срезовый МДКТ). При коронарной КТА оптимальным сосудистым усилением будет усиление 200–300 ед.Н при введении контрастного вещества 300 мг/мл со скоростью 2,5 мл/с. Средние значения плотности левого желудочка при введении контрастного вещества низкой концентрации (300 мг/мл) со скоростью 3,5 мл/с или высококонцентрированного контрастного вещества (400 мг/мл) с низкой скоростью (2,5 мл/с) примерно равны 200 ед.Н. При введении высококонцентрированного контрастного вещества (400 мг/мл) с высокой скоростью (3,5 мл/с) плотность повышается до 350 ед.Н, что может «перекрывать» изображение кальцинированных коронарных артерий и затруднять их выявление. Becker C.R. et al. [174] считают, что *для достиже-*

ния плотности левого желудочка в пределах 200–300 ед. Н необходимо вводить примерно 1 г йода в секунду. Кроме скорости введения на интенсивность контрастирования левого желудочка и коронарных артерий влияют вязкость контрастного вещества, тип и локализация периферического доступа в венозную систему, через который осуществляется введение контрастного вещества, а также объем циркулирующей крови, который находится в прямой зависимости от веса тела, сердечного выброса и использования солевого преследователя болюса контрастного вещества.

Недавно появившийся 64-срезовый МДКТ обеспечивает субмиллиметровую толщину среза, большие покрытие и скорость по сравнению с используемыми ранее системами. Наиболее перспективной областью применения 64-срезовых МДКТ являются исследования сердца. На 64-срезовом МДКТ сердце обследуется за 6–12 с с субмиллиметровым разрешением в течение 5 сердечных сокращений при сниженном числе артефактов от движения и при улучшенном качестве изображения. Возможность использования 4D-изображений позволяет изучать сердце в движении, сердечную функцию, функцию клапанов, а быстрое сканирование – миокард, оценивая изменения его перфузии в ранние периоды инфаркта миокарда. Во многих научных центрах разрабатываются протоколы для оценки острого коронарного синдрома, что может кардинально изменить подходы к оказанию экстренной помощи пациентам.

По сравнению с продолжительностью сканирования при использовании 16-срезового МДКТ, когда на исследование требуется 20 с и более, 64-срезовые МДКТ можно применить при нарушениях сердечного ритма и выполнять исследования у тучных пациентов, которые в состоянии задержать дыхание не более чем на 5 с. Соответственно становится проще и оценка коронарных шунтов. Более короткое время сканирования обеспечивает получение изображений «изолированной» артериальной фазы без наслаения венозной, что приводит к лучшей визуализации коронарных артерий [175] и потенциальному снижению объема используемого контрастного вещества.

Наибольшим достижением 64-срезовой МДКТ является синхронизация с ЭКГ, что обеспечивает возможность обследования практически любой анатомической зоны, от Вилизиева круга до абдоминальной аорты, выявлять пациентов с повышенным риском разрыва аневризмы [176, 177], а также «замораживать» движения от пульсации почечных артерий. Исследование помогает оценить истинный и ложный просвет при расслоении аорты, оценить сердечную функцию при стандартном КТ-исследовании грудной клетки с контрастным усилением [178].

Более того, выявление эмболии легочной артерии больше не ограничено пространственным разрешением, а только интенсивностью контрастирования сосудов. При использовании 64-срезового МДКТ становятся возможными сочетанная оценка легочного кровообращения и оценка функции правого желудочка.

Новые 64-срезовые МДКТ снижают время сканирования: грудной полости менее чем до 5 с, а грудной и брюшной полостей – менее чем до 10 с,

даже при тонкой коллимации рентгеновского луча. Такое быстрое сканирование требует дополнительной корректировки времени старта высокого напряжения после введения контрастного вещества, в противном случае могут быть неоптимальные результаты исследования, если оно осуществлено за более короткий временной интервал, чем тот, что требуется для введения контрастного вещества. Это проблема особенно остро может проявиться во время КТ-ангиографии при обследовании пациентов с окклюзирующими заболеваниями периферических артерий и аневризмами абдоминальной аорты [122].

8.4. Травматические повреждения

У пациентов с подозрением на тупую травму требуется дополнительное обследование, в том числе с применением КТ [10]. Уменьшение объема контрастного вещества позволяет уменьшить стоимость абдоминальной КТ, а также дозу контрастного вещества у пациентов с почечной недостаточностью и у тех, кто получает дополнительную дозу контрастного вещества при других рентгенологических исследованиях [11, 180].

Rademacher G. et al. [181] рекомендуют использовать 150 мл иогексола при однократном введении при ургентной спиральной КТ грудной и брюшной полостей. К такому заключению они пришли на основании изучения эффективности болюса иогексола в объеме 120, 150 и 180 мл при обследовании 83 пациентов. Качество изображения слепым методом оценивали два рентгенолога. Также измеряли плотность восходящей, нисходящей и абдоминальной аорты, печени и селезенки. *Качество изображений было существенно выше при введении 150 и 180 мл по сравнению с 120 мл контрастного вещества.* При повышении дозы контрастного вещества со 120 до 150 мл контрастное усиление брюшной аорты было более качественным ($p < 0,006$). Высшая доза – 180 мл контрастного вещества – не давала дополнительной диагностической информации при изучении других зон интереса.

Спиральная КТ с контрастным усилением играет ключевую роль в исключении повреждения грудного отдела аорты у пациентов с обширной тупой травмой грудной клетки и позволяет не выполнять ангиографию грудного отдела аорты [182].

Mirvis S.E. et al. [183] провели расчеты и показали, что использование КТ с контрастным усилением в сравнении с ангиографией позволило им отказаться от ангиографии и сохранить \$365 000 у 677 пациентов, так как *прямые КТ-признаки острого повреждения грудного отдела аорты не требуют дальнейших диагностических исследований для подтверждения диагноза [182].*

В случаях умеренной медиастинальной гематомы при КТ можно исключить другие источники кровотечения перед направлением пациента на ангиографию.

При подозрении на повреждение аорты КТ-исследование проводится от уровня верхушек легких до уровня аортального окна диафрагмы. Внутри-

венно автоматическим инжектором вводят 120 мл неионного контрастного вещества со скоростью 3 мл/с и задержкой 25–30 с. Выполняют срезы толщиной 5 мм, шаг сканирования – 5 мм, питч – 1, время вращения трубки – 1 с. *Острое повреждение аорты характеризуется отслойкой интимы, псевдоаневризмой, патологическим изменением просвета, неровностью контура, экстравазацией контрастного вещества* [182].

При проникающей травме грудной клетки и брюшной полости трехфазная контрастная спиральная КТ позволяет выявить повреждения внутренних органов, среди которых наиболее часто страдает селезенка (49%). Артериальная экстравазация наблюдается в 18,4% всех травм брюшной полости и таза и в 17,7% у пациентов с повреждением селезенки [184]. КТ-исследование позволяет точно предсказать необходимость лапаротомии или исключить вовлечение брюшной полости при касательных ранениях живота [185].

Активную экстравазацию при травме определяют при быстром сканировании [186]. Однако слишком быстрое сканирование после инъекции контрастного вещества может создать «ловушки» при интерпретации результатов спиральной КТ [187], поскольку печеночные вены могут быть сканированы до того, как они адекватно контрастируются и ошибочно могут быть приняты за печеночную патологию. В течение артериальной фазы селезенка контрастируется гетерогенно, часто это является причиной ложноположительной интерпретации данных КТ-исследования [187]. Почки часто сканируют во время фазы сосудистой нефрограммы, когда могут быть не видны поражения мозгового слоя почки малых размеров [180]. А в больших сосудах, особенно в нижней полой вене (НПВ), могут быть потоковые артефакты – вторично от быстрого притока из почечных вен и задержки контрастирования от нижних конечностей, симулирующих частичный тромбоз НПВ [187].

Killeen et al. [10] выполнили спиральную КТ у 240 травмированных больных и приводят следующую методику КТ: коллимация – 8 мм, питч – 1, сканирование от уровня верхушек легких до лонного сочленения, задержка – 30 с. Контрастное вещество (120 мл омнипака 300 или 150 мл омнипака 240, всего 36 г йода) вводили со скоростью 2, 3 и 5 мл/с. При необходимости выполняли отсроченные сканы области почек. Компьютерные томограммы оценивали при ширине окна $W = 350$ и уровне $L = 50$. Четыре исследователя, не зная параметров сканирования, оценивали его результаты (плохое контрастирование равно 1, приемлемое – 2, оптимальное контрастирование – 3). Количественный анализ показал, что *внутривенозное контрастное усиление грудной клетки было наилучшим при введении 150 мл омнипака 240 при скорости 3 мл/с как при субъективной* ($p = 0,004$), так и при объективной ($p < 0,001$) оценке контрастного усиления. Различные методы внутривенного контрастного усиления брюшной полости не отличались существенно по субъективным и объективным критериям за исключением плотности воротной вены, которая по объективным критериям существенно меньше при введении 120 мл омнипака 300 со скоростью 3 мл/с.

Фактические данные этого исследования, с нашей точки зрения, представляют практический интерес (табл. 8.11) [10].

Таблица 8.11. Средние объективные (ед.Н) и субъективные (плохое контрастирование равно 1, приемлемое – 2, оптимальное контрастирование – 3) результаты различных методов введения контрастного вещества [10]

иогексол	Объем (мл)	Скорость (мл/с)	Объективная оценка после КУ (ед.Н)		печень	селезенка	воротная вена	Объективная оценка после КУ (ед.Н) брюшная аорта	Объективная оценка после КУ (ед.Н) грудная полость	Субъективная	Субъективная
			грудная аорта	брюшная полость							
Омнипак 300	120	5	192	104	107	133	136	100	2,58	2,59	
Омнипак 300	120	3	206	104	103	127	127	98	2,7	2,43	
Омнипак 300	120	2	184	103	110	134	143	100	2,65	2,51	
Омнипак 240	150	5	176	105	109	138	137	102	2,56	2,53	
Омнипак 240	150	3	226	103	113	138	154	100	2,97	2,69	
Омнипак 240	150	2	178	100	113	135	158	99	2,57	2,58	

Химическая структура является главной причиной гистологических изменений синовиальных оболочек *при контрастных исследованиях суставов*. При этом наибольшие изменения вызывают высокоосмолярные контрастные вещества [179, 188]. При КТ-исследовании плечевого сустава вводили иодиксанол 270 и иогексол 300 и выполняли исследование в две фазы. 1-я фаза осуществлялась через 20–30 мин после введения контрастного вещества, хорошее или прекрасное изображение получено в 88%, когда использовали иодиксанол, и 96,1% при введении иогексола. Однако во 2-ю фазу исследования через 50–70 мин после введения контрастного вещества хорошее и прекрасное изображение отмечено в 88% при контрастировании иодиксанолом и 63,5% при введении иогексола.

Создание оптимального протокола для выполнения КТ с контрастным усилением у конкретного больного и у группы пациентов с односторонней патологией является действительно сложной задачей. Перемещающийся сканирующий луч не всегда поспевает за центральной частью передвигающегося по магистральным сосудам, уходящего в артерии и размывающегося в потоке циркулирующей крови болюса контрастного вещества. Концентрация йода, объем вводимого контрастного вещества, скорость введения являются постоянными величинами при планировании исследования.

Правильно подобранные временные интервалы задержки сканирования обеспечивают получение максимально возможного объема диагностической информации.

Только на основе длительного использования болюсного контрастного усиления и повседневного анализа компьютерных томограмм, полученных в различные фазы контрастирования, можно выработать «чутье» при выборе индивидуальных задержек сканирования, которые практически будут совпадать с определяемыми специальными техническими средствами.

Литература

1. Silverman P.M, Szklaruk J., Tamm E. Contrast usage for liver imaging in the era of multi-slice (MSCT), multidetector (MDCT) CT: part 1 // *Applied Radiol.* 2003. May. P. 28–34.
2. Кармазановский Г.Г., Вилявин М.Ю., Никитаев Н.С. Компьютерная томография печени и желчных путей. М.: Паганель-Бук. 1997. 358 с.
3. Kalender WA, Seissler W, Vock P. Single-breath-hold spiral volumetric CT by continuous patient translation and scanner rotation // *Radiology.* 1989. V. 173. P. 414.
4. Foley WD. Helical CT: Clinical performance and imaging strategies // *RadioGraphics.* 1994. V. 14. P. 894–904.
5. Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д., Шипулева И.В. Спиральная компьютерная томография в хирургической гепатологии. М.: Русский врач. 2000. 152 с.
6. Silverman PM. Universal versus selective use of low-osmolality contrast media In the 1990s: A radiologist's perspective // *Radiology.* 1997. V. 203. P. 311–312. Discussion: P. 312–314.
7. O'Malley M., Halpern E., Mueller P.R., Gazelle G.S. Helical CT protocol for the abdomen and pelvis // *AJR.* 2000. V. 175. P. 109–113.

8. Valls C., Andra E., Sanchez A., Moreno V. Selective use of low-osmolality contrast media in computed tomography // *Eur. Radiol.* 2001.
9. Knapp R., Bangerl I., zur Nedden D. Electron beam computed tomography (EBCT). Part 1. Technical aspects in EBCT // *Advances in X-ray Contrasts.* 1995. V. 2. P. 54–56.
10. Killeen K. L., Markert D. J., Sherbourne C. D. et al. Evaluation of various methods of intravenous contrast enhancement for thoraco-abdominal spiral CT scanning in trauma patients // *Emergency Radiology.* 2000. V. 7. P. 85–88.
11. Chambers T.P., Baron R.L., Lush R.M. Hepatic CT enhancement: I. Alterations in the volume of contrast material within the same patients // *Radiology.* 1994. V. 193. P. 513–517.
12. Heiken J.P., Brink J.A., McClennan B.L. et al. Dynamic contrast-enhanced CT of the liver: comparison of contrast medium injection rates and uniphasic and biphasic injection protocols // *Radiology.* V. 187. P. 327–331.
13. Berland L.L., Lee J.Y. Comparison of contrast media injection rates and volumes for hepatic dynamic incremented computed tomography // *Invest Radiol.* 1988. V. 23. P. 918–922.
14. Hanninen E.L., Vogl T.J., Felfe R. et al. Detection of focal liver lesions at biphasic spiral CT: randomized double-blind study of the effect of iodine concentration in contrast materials // *Radiology.* 2000. V. 216. P. 403–409.
15. Graf O., Gazelle G.S., Kreuzer S. et al. Enhancement of hepatic parenchyma, aorta, and portal vein in helical CT: comparison of iodixanol and iopromide // *AJR.* 1997. V. 168. P. 213–217.
16. Кармазановский Г.Г., Гужеева Е.Б., Китаев С.В. «Визипак»: мировой опыт применения и собственные результаты болюсного контрастного усиления при спиральной КТ брюшной полости // *Мед. визуализация.* 2000. № 3. С. 66–70.
17. Гужеева Е.Б. Трехмерное моделирование по результатам спиральной компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением как основа выполнения виртуальных хирургических операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: ИХВ. 2002. 48 с.
18. Karmazanovsky G.G., Fedorov V.D., Guzeeva E.B. Comparative assessment of monomer and dimer CM for spiral CT in surgical clinic // *Eur.Radiol.* 2001. V. 11. Suppl 2. P. 208.
19. Шипулева И.В. Спиральная компьютерная томография с болюсным контрастным усилением в диагностике очаговых образований печени: Дис. ... канд. мед. наук. М.: ИХВ. 1998.
20. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Гужеева Е.Б., Цвиркун В.В. Виртуальное моделирование на основе данных компьютерной томографии. М.: Видар. 2003. 183 с.
21. Bluemke D.A., Fishman E.K. Spiral CT of the liver // *AJR.* 1993. V. 160. P. 787–792.
22. Silverman P.M., Roberts S.C., Ducic I. et al. Assessment of a technology that permits individualized scan delays on helical hepatic CT: A technique to improve efficiency and use of contrast material // *AJR.* 1996. V. 167. P. 79–84.
23. Silverman P.M., Cooper C., Mahmud S. et al. Establishing the optimal temporal window for liver CT using a time density analysis: Implications for helical CT // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995. V. 19. P. 73–79.
24. van Leeuwen M.S., Noordzij J., Feldberg M.A.M. et al. Focal liver lesions: Characterization with triphasic spiral CT // *Radiology.* 1996. V. 201. P. 327–336.
25. Silverman P.M., O'Malley J., Tefft M.C. et al. Con-spicuity of hepatic metastases on helical CT: Effect of different time delays between contrast administration and scanning // *AJR.* 1995. V. 164. P. 619–623.

26. Bae K.T., Heiken J.P., Brink J.A. Aortic and hepatic peak enhancement at CT: effect of contrast medium injection rate – pharmacokinetic analysis and experimental porcine model // *Radiology*. 1998. V. 206. P. 455–464.
27. Vogl T.J., Hidajat N., Schroder R.J. et al. Spiral-CT of the liver: optimizing contrast medium administration and examination technique // *Aktuelle Radiol*. 1996. V. 6. P. 7–12.
28. Small W.C., Nelson R.C., Bernardino M.E., Brummer L.T. Contrast-enhanced spiral CT of the liver: effect of different amounts and injection rates of contrast material on early contrast enhancement // *AJR*. 1994. V. 163. P. 87–92.
29. Bae K.T., Heiken J.P., Brink J.A. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part II. Effect of reduced cardiac output in a porcine model // *Radiology*. 1998. V. 207. P. 657–662.
30. Foley W.D., Hoffmann R.G., Quiroz F.A. et al. Hepatic helical CT: contrast material injection protocol // *Radiology*. 1994. V. 192. P. 367–371.
31. Hoeffel C., Legmann P., Girardot C. et al. Contrast material injection for hepatic helical computed tomography. Comparative study of five protocols // *Invest. Radiol*. 1996. V. 31. P. 467–471.
32. Megibow A.J., Jacob G., Heiken J.P. et al. Quantitative and qualitative evaluation of volume of low osmolality contrast medium needed for routine helical abdominal CT // *AJR*. 2001. V. 176. P. 583–589.
33. Gocke P., Gocke C., Neumann K. et al. Prospective randomized study for an injection protocol for intravenous contrast media in abdominal and pelvic helical CT // *Acta Radiol*. 1999. V. 40. P. 515–520.
34. Freeny P.C., Gardener J.C., von Ingersleben G. et al. Hepatic helical CT: effect of reduction of iodine dose of intravenous contrast material on hepatic contrast enhancement // *Radiology*. 1995. V. 197. P. 89–93.
35. O’Riordan E., Craven C.M., Wilson D., Robinson P.J. Dual phase hepatic CT: influence of scanning direction on liver attenuation // *AJR*. 2000. V. 174. P. 1417–1421.
36. Kim T., Murakami T., Takahashi S. et al. Effects of injection rates of contrast material on arterial phase hepatic CT // *AJR*. 1998. V. 171. P. 429–432.
37. Garcia P.A., Bonaldi V.M., Bret P.M. et al. Effect of rate of contrast medium injection on hepatic enhancement at CT // *Radiology*. 1996. V. 199. P. 185–189.
38. Втюрин Б.В., Кармазановский Г.Г., Чекмарева И.А. и соавт. Выявление корреляционных связей КТ-симптомов солидных новообразований брюшной полости и их ультраструктуры // *Медицинская визуализация*. 2004. № 4. С. 25–34.
39. Lee K.H., O’Malley M.E., Haider M.A., Hanbidge A. Triple-phase MDCT of hepatocellular carcinoma // *AJR*. 2004. V. 182. P. 643–649.
40. Heiken J.P., Brink J.A., McClennan B.L. et al. Dynamic incremental CT: effect of volume and concentration of contrast material and patient weight on hepatic enhancement // *Radiology*. 1995. V. 195. P. 353–357.
41. Yamashita Y., Komohara Y., Takahashi M. et al. Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material – a prospective randomized study // *Radiology*. 2000. V. 216. P. 718–723.
42. Tello R., Seltzer S.E., Polger M. et al. A contrast agent delivery nomogram for hepatic spiral CT // *J Comput Assist Tomogr*. 1997. V. 21. P. 236–245.
43. Choi B.I., Lee H.J., Han J.K. et al. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas: value of triphasic helical CT compared with iodized-oil CT // *AJR*. 1997. V. 168. P. 219–224.
44. Mutsuzaki K., Yamashita Y., Ogata I. et al. Multiple-phase helical CT of the liver for detecting small hepatomas in patients with liver cirrhosis: contrast-injection protocol and optimal timing // *AJR*. 1996. V. 167. P. 753–757.

45. Ruppert-Kohlmayr A.J., Uggowitz M.M., Kugler C. et al. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma of the liver: differentiation with multiphase helical CT // *AJR*. 2001. V. 176. N 6. P. 1493–1498.
46. Mehnert F., Pereira P.L., Trubenbach J. et al. Automatic bolus tracking in monophasic spiral CT of the liver: liver-to-lesion conspicuity // *Eur Radiol*. 2001. V. 11. N 4. P. 580–584.
47. Yamagami T., Nishimura T., Sato O. et al. Value of intraarterial prostaglandin E1 injection during CT hepatic arteriography // *AJR*. 2001. V. 177. P. 115–119.
48. Silverman P.M., Kalender W.A., Hazla J.D. Common terminology for single and multislice helical CT [commentary] // *AJR*. 2001. V. 176. P. 1135–1136.
49. Silverman P.M., ed. *Multislice Computed Tomography: A Practical Approach to Clinical Protocols*. New York, NY: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.
50. McCollough C.H., Zink F.E. Performance evaluation of a multislice CT system // *Med Phys*. 1999. V. 26. P. 2223–2230.
51. Nelson R.C., Silverman P.M. Multislice CT: A new era. Basic technical aspects and clinical capabilities // *Helical (Spiral) CT Today*. 2000. V. 6. N 1. P. 2–3.
52. Ji H., McTavish J.O., Morteale K.J. et al. Hepatic imaging with multidetector CT // *RadioGraphics*. 2001. V. 21. Suppl 1. P. 71–80.
53. Klingenberg-Regn K., Schaller S., Flohr T. et al. Subsecond multislice computed tomography: Basics and applications // *Eur J Radiol*. 1993. V. 31. P. 110–124.
54. Itoh S., Ikeda M., Achiwa M. et al. Multiphase contrast-enhanced CT of the liver with a multislice CT scanner // *Eur.Radiol*. 2002.
55. Foley W.D., Mallisee T.A., Hohenwalter M.D. et al. Multiphase-hepatic CT with a multirow detector CT scanner // *AJR*. 2000. V. 175. P. 679–685.
56. Kopka L., Rodenwaldt J., Fischer U. et al. Dual-phase helical CT of the liver: effects of bolus tracking and different volumes of contrast material // *Radiology*. 1996. V. 196. P. 321–326.
57. Mehnert F., Pereira P.L., Trubenbach J. et al. Biphasic spiral CT of the liver: automatic bolus tracking or time delay? // *Eur Radiol*. 2001. V. 11. P. 427–431.
58. Itoh S., Ikeda M., Achiwa M. et al. Late-arterial and portal-venous phase imaging of the liver with a multislice CT scanner in patients without circulatory disturbances: automatic bolus tracking or empirical scan delay? // *Eur. Radiol*. 2004.
59. Oliver J.H., Baron R.L. Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation, and pitfalls // *Radiology*. 1996. V. 201. P. 1–14.
60. Scheiman R.G., Raptopoulos V., Caruso P. et al. Comparison of tailored and empiric scan delay for CT angiography of the abdomen // *AJR*. 1996. V. 167. P. 725–729.
61. Murakami T., Kim T., Takamura M. et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector helical CT // *Radiology*. 2001. V. 218. P. 763–767.
62. Silverman P.M., Szklaruk J., Tamm E. Contrast usage for liver imaging in the era of MSCT, MDCT: part II // *Applied Radiol*. 2003. June. P. 24–30.
63. Francis I.R., Cohan R.H., McNulty N.J. et al. Multidetector CT of the liver and hepatic neoplasms: effect of multiphase imaging on tumor conspicuity and vascular enhancement // *AJR*. 2003. V. 180. P. 1217–1224.
64. Laghi A., Iannaccone R., Rossi P. et al. Hepatocellular carcinoma: detection with triple-phase multi-detector row helical CT in patients with chronic hepatitis // *Radiology*. 2003. V. 226. P. 543–549.

65. Schima W., Vogl T.J., Catalano C. et al. Quadruple-phase MDCT of the liver in patients with suspected HCC: Effect of contrast material flow rate // *Eur. Radiol.* 2005. V. 15. Suppl. 1. P. 328.
66. Furuta A., Ito K., Fujita T. et al. Hepatic enhancement in multiphase contrast-enhanced MDCT: comparison of high- and low-iodine-concentration contrast medium in same patients with chronic liver disease // *AJR.* 2004. V. 183. P. 157–162.
67. Squilaci E., Fanucci E., Masala S. et al. A comparison between two different concentrations of contrast media with multidetector CT for the study of abdominal vascular system // *Radiol Med (Torino).* 2002. V. 104. P. 341–350.
68. Suzuki H., Oshima H., Shiraki N. et al. Comparison of two contrast materials with different iodine concentrations in enhancing the density of the aorta, portal vein and liver at multidetector row CT: a randomized study // *Eur. Radiol.* 2004.
69. Silverman P.M. Optimizing contrast use in multislice CT // *Appl Radiol.* 2002. V. 31. Suppl 3. P. 10–12.
70. Nelson R. High-concentration contrast delivers in hepatic imaging // *Appl Radiol.* 2002. V. 31. Suppl 3. P. 13–16.
71. Foley D. CTA of extremities: New approaches to scanning, contrast use // *Appl Radiol.* 2002. V. 32. Suppl 3. P. 30–33.
72. Hammerstingl R., Valette P.J., Regent D.M. et al. Optimization of iodine concentration for the diagnosis of focal liver lesions in MDCT // *Eur. Radiol.* 2005. V. 15. Suppl. 1. P. 327.
73. Marchiano A., Spreafico C., Lanocita R. et al. Does iodine concentration affect the diagnostic efficacy of biphasic spiral CT in patients with hepatocellular carcinoma? // *Abdominal Imaging.* 2004.
74. Loyer E.M., Chin H., DuBrow R.A. et al. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: enhancement patterns with quadruple phase helical CT – a comparative study // *Radiology.* 1999. V. 212. P. 866–875.
75. Nino-Murcia M., Olcott E.W., Jeffrey R.B. Jr. et al. Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT // *Radiology.* 2000. V. 215. P. 746–751.
76. Schoellnast H., Tillich M., Deutschmann H.A. et al. Improvement of parenchymal and vascular enhancement using saline flush and power injection for multiple-detector-row abdominal CT // *Eur. Radiol.* 2003.
77. Dorio P.J., Lee F.T.Jr., Henseler K.P. et al. Using a saline chaser to decrease contrast media in abdominal CT // *AJR.* 2003. V. 180. N 4. P. 929–934.
78. Толкачева Г.С. Роль спиральной компьютерной томографии в комплексной лучевой диагностике хирургических заболеваний легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 32 с.
79. Awai K., Imuta M., Utsunomiya D. et al. Contrast enhancement for whole-body screening using multidetector row helical CT: comparison between uniphasic and biphasic injection protocols // *Radiation Medicine.* 2004. V. 22. P. 303–309.
80. Imbriaco M., Megibow A.J., Ragozzino A. et al. Value of the single-phase technique in MDCT assessment of pancreatic tumors // *AJR.* 2005. V. 184. P. 1111–1117.
81. Saini S., Sahani D. Contrast techniques for hepatic multidetector CT angiography // *Suppl. Applied Radiology.* 2003. December. P. 29–33.
82. Chen Y.S., Chen C.L., Liu P.P. et al. Preoperative evaluation of donors for living related liver transplantation // *Transplant Proc.* 1996. V. 28. P. 2415–2416.
83. Kamel I.R., Kruskal J.B., Warmbrand G. et al. Accuracy of volumetric measurement after virtual right hepatectomy in potential donors undergoing living adult liver transplantation // *AJR.* 2001. V. 176. P. 483–487.

84. Sussman S.K., Illescas F.F., Opalacz J.P. et al: Renal streak artifact during contrast-enhanced CT: Comparison of low versus high osmolality contrast media // *Abdom Imaging*. 1993. V. 18. P. 180–185.
85. Birnbaum B.A., Jacobs J.E., Langlotz C.P., Ramchandani P. Assessment of a bolus-tracking technique in helical renal CT to optimize nephrographic phase imaging // *Radiology*. 1999. V. 211. N 1. P. 87–94.
86. Sheth S., Scatarige J.C., Horton K.M. et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT // *Radiographics*. 2001. V. 21. P. 237–254.
87. Pugh N.D. Haemodynamic and rheological effects of contrast media: the role of viscosity and osmolality // *Eur Radiol*. 1996. V. 6. Suppl. 2. P. 13–15.
88. Adolph J.M.G., Engelkamp H., Herbig W. et al. Iotrolan in urography: efficacy and tolerance in comparison with iohexol and iopamidol // *Eur Radiol*. 1995. V. 5. Suppl 2. P. 63–68.
89. Narimatsu Y., Hiramatsu K. A Japanese multicenter comparison of iotrolan 280 with iopamidol 300 in intravenous urography // *Eur Radiol*. 1995. V. 5. Suppl 2. P. 58–62.
90. Skehan S.J., Rasmussen F., Gibney R.G. et al. A comparison of a non-ionic dimer, iodixanol with a non-ionic monomer, iohexol in low dose intravenous urography // *Br. J. Radiol*. 1998. V. 71. P. 910–917.
91. Rasmussen F., Lindequist S., Moller-Nielsen S., Bjartveit K. Renal CT after intravenous injection of non-ionic dimeric or non-ionic monomeric contrast media in healthy volunteers // *Acta Radiol*. 1997. V. 38. P. 61–67.
92. Stacul F., Cova M., Pravato M. and Floriani I. Comparison between the efficacy of dimeric and monomeric non-ionic contrast media (iodixanol vs iopromide) in urography in patients with macroscopic haematuria // *European Radiology*. 2002.
93. Hara A.K., Johnson C.D., Reed J.E. et al. Detection of colorectal polyps by computed tomographic colography: feasibility of a novel technique // *Gastroenterology*. 1996. V. 110. P. 284–290.
94. Morrin M.M., Farrell R.J., Kruskal J.B. et al. Utility of intravenously administered contrast material at CT colonography // *Radiology*. 2000. V. 217. P. 765–771.
95. Luboldt W., Mann C., Tryon CL. et al. Computer-aided diagnosis in contrast-enhanced CT colonography: an approach based on contrast // *European Radiology*. 2002.
96. Luboldt W., Fletcher J., Vogl T.J. Colonography: current status, research directions and challenges. Update 2002 // *Eur Radiol*. 2002. V. 12. P. 502–524.
97. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. SEER Cancer statistics Review, 1973-1997, National Cancer Institute. Bethesda, Maryland, 2000. http://seer.cancer.gov/Publications/CSRI_973_1997/colorect.pdf
98. Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T. et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media // *Radiology*. 1990. V. 175. P. 621–628.
99. Swensen S.J., Viggiano R.W., Midthun D.E. et al. Lung nodule enhancement at CT: Multicenter study // *Radiology*. 2000. V. 214. P. 73–80.
100. Loubeyre P., Debard I., Nemoz C., van Minh A.T. Using thoracic helical CT to assess iodine concentration in small volume of nonionic contrast medium during vascular opacification: a prospective study // *AJR*. 2000. V. 174. P. 783–787.
101. Haage P., Schmitz-Rode T., Hubner D. et al. Reduction of contrast material dose and artifacts by saline flush using a double power injector in helical CT of the thorax // *AJR*. 2000. V. 174. P. 1049–1053.

102. Pagani J.L., Thomas J.L., Bernardino M.E. Computed tomographic manifestation of abdominal and pelvic venous collaterals // *Radiology*. 1982. V. 142. P. 415–419.
103. Engel I.A., Auh Y.H., Rubenstein W.A. et al. CT diagnosis of mediastinal and thoracic inlet venous obstruction // *AJR*. 1983. V. 141. P. 521–526.
104. Kim H.J., Kim H.S., Chung S.H. CT diagnosis of superior vena cava syndrome: importance of collateral vessels // *AJR* 1993. V. 161. P. 539–542.
105. Lee K.R., Preston D.F. Martin N.L. et al. Angiographic documentation of systemic-portal venous shunting as a cause of a liver scan «hot spot» in superior vena caval obstruction // *AJR*. 1976. V. 127. P. 637–639.
106. Yen S.D.J., Garcia A., Benua R.S. Abnormal radiocolloid and MAA uptake by the liver in superior vena cava obstruction // *Clin Nucl Med*. 1977. V. 2. P. 184–188.
107. Tetalman M.R., Kusumi R., Gaughran G. et al. Radionuclide liver spots: indicator of liver disease or a blood flow phenomenon // *AJR* 1978. V. 130. P. 2961–2968.
108. Ishikawa T., Clark R.A., Tokuda M. et al. Focal contrast enhancement on hepatic CT in superior vena caval and brachiocephalic vein obstruction // *AJR* 1983. V. 140. P. 337–338.
109. Yedlicka J.W., Schultz K., Moncada R, et al. CT findings in superior vena caval obstruction // *Semin Roentgenol*. 1989. V. 24. P. 84–90.
110. Maldjian P.D., Obolevich A.T., Cho K.C. Focal enhancement of the liver on CT: a sign of SVC obstruction // *JCAT*. 1995. V. 19. N 2. P. 316–318.
112. Trigaux J.P., Lacrosse M., Daube A. Venous return by the paraumbilical and hepatic veins in case of superior vena cava obstruction // *Abdom Imaging*. 1996. V. 21. P. 504–506.
113. Bashist B., Parisi A., Frager D.H. et al. Abdominal CT findings when the superior vena cava, brachiocephalic vein, or subclavian vein is obstructed // *AJR* 1996. V. 167. P. 1457–1463.
114. Stanford W., Jolles H., Eli S. et al. Superior vena cava obstruction: a venographic classification // *AJR* 1987. V. 148. P. 259–262.
115. Baba Y., Miyazono N., Inoue H. et al. Altered flow dynamics of intravascular contrast material to the liver in superior vena cava syndrome: CT findings // *Abdom Imaging*. 2000. V. 25. P. 146–150.
116. Flohr T., Stietzorfer K., Raupach R. et al. Performance evaluation of a 64-slice CT system with z-flying focal spot // *RoFo*. 2004. V. 176. P. 1803–1810.
117. Remy-Jardin M., Remy J., Watinne L. et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single breath hold technique: comparison with pulmonary angiography // *Radiology*. 1992. V. 185. P. 381–387.
118. Remy-Jardin M., Remy J., Deschildre F. et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy // *Radiology*. 1996. V. 200. P. 699–706.
119. Hansell D.M. Spiral computed tomography and pulmonary embolism: current state (review) // *Clin Radiol*. 1997. V. 52. P. 575–581.
120. Cross J.J.L., Kemp P.M., Walsh C.O. et al. A randomized trial of spiral CT and ventilation perfusion scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolus // *Clin Radiol*. 1998. V. 53. P. 177–182.
121. Steiner P., Phillips F., Wesner D. et al. Primardiagnostik und Verlaufskontrolle der akuten Lungenembolie: Vergleich zwischen digitaler Subtraktionsangiographie und Spiral CT // *ROFO*. 1994. V. 161. P. 285–291.
122. Naidich D.P. Contrast enhancement in the evaluation of thoracic disease with multidetector technology and optimal contrast enhancement, CT is stretching its reach in thoracic imaging. Supplement to *Applied Radiology*. 2003. P. 20–27.

123. Patel S., Kazerooni E.A., Cascade P.N. Pulmonary embolism: Optimization of small pulmonary artery visualization at multidetector CT // *Radiology*. 2003. V. 227. P. 445–460.
124. Rankin S.C. CT angiography // *Eur.Radiol*. 1999. V. 9. P. 297–310.
125. Vogel N., Kauczor H.U., Heussel C.P. et al. Artefaktreduzierung bei der Lungenemboliediagnostik mittels Spiral-CT unter Verwendung eines Kochsalzbolus // *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bidgeb Verfahr*. 2001. V. 173. N 5. P. 460–465.
126. Hartmann I.J., Lo R.T., Bakker J. et al. Optimal scan delay in spiral CT for the diagnosis of acute pulmonary embolism // *J Comput. Assist. Tomogr*. 2002. P. 2621–2625.
126. Kirchner J., Kickuth R., Laufer U. et al. Optimized enhancement in helical CT: Experiences with a real-time bolus tracking system in 628 patients // *Clin Radiol*. 2000. V. 55. P. 368–373.
127. Wildberger J.E., Niethammer M.U., Klotz E. et al. Multi-slice CT for visualization of pulmonary embolism using perfusion-weighted color maps // *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bidgeb Verfahr*. 2001. V. 173. P. 289–294.
128. Loud P.A., Katz D.S., Klippenstein D.L. et al. Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic disease: Diagnostic accuracy for deep venous evaluation // *AJR*. 2000. V. 174. P. 61–65.
129. Garg K., Kemp J.U., Wojcik D. et al. Thromboembolic disease: Comparison of combined CT pulmonary angiography and venography with bilateral leg sonography // *AJR*. 2000. V. 175. P. 997–1001.
130. Duwe K.M., Shiau M., Budorick M.E. et al. Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: A retrospective comparison of helical CT venography and sonography. 2000 ARRS Executive Council Award I. American Roentgen Ray Society // *AJR*. 2000. V. 175. P. 1525–1531.
131. Loud P.A., Katz D.S., Bruce D.A. et al. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: Detection with combined CT venography and pulmonary angiography // *Radiology*. 2001. V. 219. P. 498–502.
132. Coche E.E., Harnoir X.L., Hammer F.D. et al. Using dual-detector helical CT angiography to detect deep venous thrombosis in patients with suspicion of pulmonary embolism: Diagnostic value and additional findings // *AJR*. 2001. V. 176. P. 1035–1039.
133. Remy-Jardin M., Remy J., Artoud D. et al. Peripheral pulmonary arteriography: Optimization of the spiral CT acquisition protocol // *Radiology*. 1997. V. 204. P. 157–163.
134. Bluemke D.A., Chambers T.P. Spiral CT angiography: an alternative to conventional angiography // *Radiology*. 1995. P. 317–319.
135. Rubin G.D., Silverman S.G. Helical (spiral) CT of the retroperitoneum // *Radiol Clin North Am*. 1995. V. 33. P. 903–932.
136. Zeman R.K., Silverman P.M., Vieco P.T. et al. CT angiography // *Am J Roentgenol*. 1995. V. 165. P. 1079–1088.
137. van Hoe L., Marchal G., Baert A.L. et al. Determination of scan delay time in spiral CT-angiography: utility of a test bolus injection // *J Comput Assist Tomogr*. 1995. V. 19. P. 216–220.
138. Sheiman R.G., Raptopoulos V., Caruso P. et al. Comparison of tailored and empiric scan delays for CT angiography of the abdomen // *Am J Roentgenol*. 1996. V. 167. P. 725–729.
139. Zeman R.K., Silverman P.M., Berman P.M. et al. (1995) Abdominal aortic aneurysms: findings on three-dimensional display of helical CT data // *Am J Roentgenol*. 1995. V. 164. P. 917–922.
140. Beregi J.P., Elkohen M., Deklunder G. et al. Helical CT angiography compared with arteriography in the detection of renal artery stenosis // *Am J Roentgenol*. 1996. V. 167. P. 495–501.

141. Galanski M., Prokop M., Chavan A. et al. Renal arterial stenosis: helical CT angiography // *Radiology*. 1993. V. 189. P. 185–192.
142. Rubin G.D., Dake M.D., Napel S. et al. Spiral CT of renal artery stenosis: comparison of three-dimensional rendering techniques // *Radiology*. 1994. V. 190. P. 181–189.
143. Galanski M., Prokop M., Chavan A. et al. Accuracy of CT imaging in the diagnosis of renal artery stenosis // *RoFo*. 1994. V. 161. P. 519–524.
144. Olbricht C.J., Paul K., Prokop M. et al. Minimally invasive diagnosis of renal artery stenosis by spiral computed tomography angiography // *Kidney Int*. 1995. V. 48. P. 1332–1337.
145. Rubin G.D. Spiral (helical) CT of the renal vasculature (review) // *Semin Ultrasound CT MR*. 1996. V. 17. P. 374–397.
146. Kaatee R., Seek F.J., de Lange E.E. et al. Renal artery stenosis: detection and quantification with spiral CT angiography versus optimized digital subtraction angiography // *Radiology*. 1997. V. 205. P. 121–127.
147. Brink J.A., Lim J.T., Wang G. et al. Technical optimization of spiral CT for depiction of renal artery stenosis: in vitro analysis // *Radiology*. 1995. V. 194. P. 157–163.
148. Addis K.A., Hopper K.D., Iyriboz T.A. et al. CT angiography. In vitro comparison of five reconstruction methods // *AJR*. 2001. V. 177. P. 1171–1176.
149. Oates M. Spiral computed tomography angiography vs. Conventional angiography. Efficiency and cost factors. *Admin. Radiol. J.* 1305. W. Gleoaks Blvd., Glendale, CA 91201, USA.
150. Platt J.F., Reige K.A., Ellis J.H. Aortic enhancement during abdominal CT angiography: correlation with test injections, flow rates, and patient demographics // *AJR*. 1999. V. 172. P. 53–56.
151. Bae K.T., Tran H.Q., Heiken J.P. Multiphasic injection method for uniform prolonged vascular enhancement at CT angiography: pharmacokinetic analysis and experimental porcine model // *Radiology*. 2000. V. 216. P. 872–880.
152. Bae K.T., Heiken J.P., Brink J.A. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part I. Prediction with a computer model // *Radiology*. 1998. V. 207. P. 647–655.
153. Fleischmann D., Rubin G.D., Bankier A.A., Hittmair K. Improved uniformity of aortic enhancement with customized contrast medium injection protocols at CT angiography // *Radiology*. 2000. V. 214. P. 363–371.
154. Sommer T., Fehske W., Holzknrecht N. et al. (1996) Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging // *Radiology*. 1996. V. 199. P. 347–352.
155. Prokop M., Debatin J.F. MRI contrast media – new developments and trends (CTA vs. MRA) // *Eur. Radiol*. 1997. V. 5. Suppl. 5. P. 299–306.
156. Nakstad P., Sortland O., Aaserud O. Iohexol compared to meglumine-Ca-metrizoate in common carotid angiography // *Neuroradiology*. 1983. V. 25. P. 33–36.
157. Wilms G., Guffens M., Gryspeerdt S. et al. Spiral CT of in-tracranial aneurysms: correlation with digital subtraction and magnetic resonance angiography // *Neuroradiology*. 1996. V. 38. Suppl 1. P. 20–25.
158. Michelet A.A. Effects of intravascular contrast media on blood-brain barrier. Comparison between iohalamate, iohexol, iopentol and iodixanol // *Acla Radiol*. 1987. V. 28. P. 329–333.
159. Doerfler A., Engelhorn T., von Kummei R. et al. Are iodinated contrast agents detrimental in acute cerebral ischemia? An experimental study in rats // *Radiology*. 1998. V. 206. P. 211–217.

160. Doerfler A., Fiebach J., Wanke I. et al. Iodixanol in cerebral computed tomography: a randomized, double-blind, phase-III, parallel study with iodixanol and iohexol // *Eur. Radiol.* 1999. V. 9. P. 1362–1365.
161. Liu Y., Hopper K.D., Mauger D.T., Addis K.A. CT angiographic measurement of the carotid artery: optimizing visualization by manipulating window and level settings and contrast material attenuation // *Radiology.* 2000. V. 217. N 2. P. 494–500.
162. Gumming M.J., Morrow I.M. Carotid artery stenosis: a prospective comparison of CT angiography and conventional angiography // *Am J Roentgenol.* 1994. V. 163. P. 517–523.
163. Lawrence J.A., Kim D., Kent K.C. et al. Lower extremity spiral CT angiography versus catheter angiography // *Radiology.* 1995. V. 194. P. 903–908.
164. Link J., Brossmann J., Penselin V. et al. Common carotid artery bifurcation: preliminary results of CT angiography and color-coded duplex sonography compared with digital subtraction angiography // *Am J Roentgenol.* 1997. V. 168. P. 361–365.
165. Munera F., Soto J.A., Palacio D.M. et al. Penetrating neck injuries: helical CT angiography for initial evaluation // *Radiology.* 2002. V. 224. P. 366–372.
166. Keberle M., Tschammler A., Hahn D. Single-bolus technique for spiral CT of laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: comparison of different contrast material volumes, flow rates, and start delays // *Radiology.* 2002. V. 224. P. 171–176.
167. Кармазановский Г.Г., Никитаев Н.С. Компьютерная томография шеи: дифференциальная диагностика неопластических заболеваний. М.: Видар. 2005. 124 с.
168. Groell R., Willfurth P., Schaffler G.J. et al. Contrast-enhanced spiral CT of the head and neck: comparison of contrast material injection rates // *Am J Neuroradiol.* 1999. V. 20. P. 1732–1736.
169. Schuknecht B. Latest techniques in head and neck CT angiography // *Neuroradiology.* 2004. V. 46. P. 208–213.
170. Rienmuller R., Brekke O., Kampenes V.B. et al. Dimeric versus monomeric nonionic contrast agents in visualization of coronary arteries // *Eur. J. Radiol.* 2001. V. 38. P. 173–178.
171. Czetmak B.V., Waldenberger P., Fraedrich G. et al. Treatment of Stanford type B aortic dissection with stent-grafts: Preliminary results // *Radiology.* 2000. V. 217. P. 544–550.
172. Ferencik M., Moselewski F., Ropers D. et al. Quantitative parameters of image quality in multidetector spiral computed tomographic coronary imaging with submillimeter collimation // *Am. J. Cardiol.* 2003. V. 92. P. 1257–1262.
173. Nieman K., Cademartini F., Lemos P.A. et al. Reliable non-invasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography // *Circulation.* 2002. V. 106. P. 2051–2054.
174. Becker C.R. The use of contrast media in cardiac CT // *Suppl. Applied Radiology.* 2003. December. P. 50–56.
175. Duddalwar V.A. Multislice CT angiography: a practical guide to CT angiography in vascular imaging and intervention // *Br. J. Radiol.* 2004. V. 77. Spec N 1. P. 27–38.
176. Olree M., Verhagen H., Ruten A. et al. ECG-gated CT angiography of abdominal aortic aneurysms using 40-slice CT: a feasibility study. RSNA 2004 Abstract; Code SSAO2-05. Available at: <http://rsna2004.rsna.org>. Accessed March 22, 2005.
177. Kato Y., Hayakawa M., Sano H. et al. Prediction of impending rupture in aneurysms using 4D-CTA: histopathological verification of real-time minimally invasive tool in unruptured aneurysms // *Minim Invasive Neurosurg.* 2004. V. 47. P. 131–135.
178. de Vos A., Cramer M., Rutten A. et al. Can 40-slice scanning be used to obtain cardiac functional information from standard dose chest CT? RSNA 2004 Abstract. Code SST04-09. Available at: <http://rsna2004.rsna.org>. Accessed March 22, 2005.

179. Papacharalampous X., Patsouris E., Mundinger A. et al. The effect of contrast media on the synovial membrane // *Eur J Radiol.* 2005. V. 55. N 3. P. 426–430.
180. Baker M.E., Beam C., Leder R. et al. Contrast material for combined abdominal and pelvic CT: can cost be reduced by increasing the concentration and decreasing the volume? // *AJR.* 1993. V. 160. P. 637–641.
181. Rademacher G., Stengel D., Siegmann S. et al. Optimization of contrast agent volume for helical CT in the diagnostic assessment of patients with severe and multiple injuries // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002. V. 26. P. 113–118.
182. Scaglione M., Pinto A., Pinto F. et al. Role of contrast-enhanced helical CT in the valuation of acute thoracic aortic injuries after blunt chest trauma // *Eur. Radiol.* 2001.
183. Mirvis S.E., Shanmuganathan K., Miller B.H. et al. Traumatic aortic injury: diagnosis with contrast-enhanced thoracic CT – five-year experience at a major trauma center // *Radiology.* 1996. V. 200. P. 413–422.
184. Yao D.C., Jeffrey B., Mirvis S.E. et al. Using contrast-enhanced helical CT to visualize arterial extravasation after blunt abdominal trauma: Incidence and organ distribution // *AJR.* 2002. V. 178. P. 17–20.
185. Shanmuganathan K., Mirvis S.E., Chiu W. et al. Triple-contrast helical CT in penetrating torso trauma: a prospective study to determine peritoneal violation and the need for laparotomy // *AJR.* 2001. V. 177. P. 1247–1256.
186. Lane M.J., Katz D.S., Shah R.A. et al. Active arterial contrast extravasation on helical CT of the abdomen, pelvis, and chest // *AJR.* 1998. V. 171. P. 679–685.
187. Herts B.R., Einstein D.M., Paushter D.M. Spiral CT of the abdomen: artifacts and potential pitfalls // *AJR.* 1993. V. 161. P. 1185–1190.
188. Blum A.G., Simon J.M., Gotten A. et al. Comparison of double-contrast CT arthrography image quality with nonionic contrast agents: isotonic dimeric iodixanol 270 mg I/mL and monomeric iohexol 300 mg I/mL // *Invest Radiol.* 2000. V. 35. N 5. P. 304–310.
189. Loubeyre P., Debard I., Nemoz C., van Minh A.T. High opacification of hilar pulmonary vessels with a small amount of nonionic contrast medium for general thoracic CT: a prospective study // *AJR.* 2002. V. 178. P. 1377–1381.

Глава 9. Экстравазация контрастного вещества, ятрогенная воздушная венозная эмболия и их лечение

Серьезным местным осложнением процедуры внутривенного введения контрастного вещества является его экстравазация, которая наблюдается в 0,1–0,9% случаев инъекций [1–4]. Собственно экстравазация является одной из явных причин сдержанного отношения к болюсному контрастному усилению при КТ.

Мнения о необходимости непосредственного наблюдения за местом пункции вены противоречивы [5]. Так, например, во многих европейских клиниках, базируясь на низком уровне частоты тяжелых побочных реакций, такое наблюдение не рекомендуется. Другие авторы, напротив, у пациентов с высоким риском экстравазации или экстравазационных повреждений рекомендуют непосредственное наблюдение за местом инъекции [3].

Конечно, для раннего выявления экстравазации идеальной ситуацией является присутствие рядом с пациентом хорошо обученной медсестры (рентгенолаборанта) [6] или врача-рентгенолога, стоящего рядом с пациентом и готового отключить инжектор вручную [5]. Однако часто (при каждом внутривенном контрастном усилении) такое наблюдение осуществлять невозможно, так как длительная (в том числе и суммарная) экспозиция ионизирующего излучения делает такое непосредственное наблюдение медицинского персонала нереальным [6].

По вопросу раннего выявления экстравазации контрастного вещества зарубежные исследователи руководствуются следующими правилами: в Европе – ICRP 60 [7], в США – NCRP [8]. В целом они похожи или близки по своей сути. Согласно рекомендациям Международной комиссии по радиологической защите (ICRP 60) [7] профессиональная экспозиция равна 20 мЗв/год. Если облучается только щитовидная железа, ограничение по дозе равно 400 мГр, при использовании стандартного весового тканевого фактора 0,05, адаптированного для этого специфического органа (20/0,05 мГр). Этот лимит необходимо уменьшить, если облучаются и другие органы, учитывая, что эффективная доза ограничена 20 мЗв/год. Для предотвращения какого-либо пагубного воздействия на конечности ограничения, предложенные ICRP, равны 500 мГр [5].

Theumann et al. [5] провели исследовательскую работу по оценке дозы, получаемой рентгенологом, осуществляющим визуальный контроль за местом пункции вены во время введения контрастного вещества при следующих параметрах КТ-исследования: 120 кВ в режиме спиральной томографии, коллимация рентгеновского луча – 7 мм, питч 1,5 : 1 (для грудной полости), коллимация 10 мм и питч 1 : 1 (для исследования брюшной полости). Контрастное вещество вводили из расчета 150 мг/мл со скоростью 3 мл/с, при исследовании грудной полости и в целом при торакоабдоминальных исследованиях. Во время абдоминальных исследований объем вводимого контрастного вещества был 1 мл/кг веса больного, плюс 20 мл. Были получены следующие результаты: если выполнять визуальный мониторинг во время 30 КТ-исследований с болюсным контрастным усилением за неделю (как это делают Theumann et al. [5]), то годовая доза на щитовидную железу будет составлять примерно 15 мГр, а годовая доза на руки рентгенолога – примерно 150 мГр. Эти дозы ниже уровня годовых ограничений (400 и 500 мГр), если рассматривать допустимые дозы изолированно для щитовидной железы и для конечностей. Theumann et al. [5] тем не менее все равно рекомендуют мониторировать место пункции в защитных перчатках и защитном воротничке на зону щитовидной железы.

Таким образом, *процедуру болюсного контрастного усиления при КТ следует рассматривать как безопасную для медицинского персонала в его повседневной работе.*

Используемые в России методики болюсного контрастного усиления не предусматривают присутствия персонала на конечном этапе введения контрастного вещества (когда остается ввести меньше половины дозы и когда подается высокое напряжение на рентгеновскую трубку). Применяемая в нашем институте методика болюсного контрастного усиления (25 секунд задержки начала сканирования в артериальную фазу при введении 100 мл неионного контрастного вещества со скоростью 3 мл/с) позволяет при налаженном взаимодействии рабочей бригады – рентгенолаборанты и врач, осуществлять мониторинг вплоть до 20 секунды введения контрастного вещества. Из опыта известно, что максимальное число неприятностей с пунктированными венами происходит в первые же секунды после пункции. *20 секунд наблюдения, как правило, достаточно, для выявления проблемных ситуации и прекращения КТ-исследования.*

Таким образом, когда процедура введения контрастного вещества ничем не осложнена, медперсонал не присутствует рядом с больным только 13 последних секунд, в течение которых заканчивается инъекция болюса контрастного вещества, и во время сканирования во все фазы контрастного усиления. Естественно, в течение всего этого времени с больным поддерживается визуальная (через оптический монитор) и голосовая (интерком) связь. При возникновении проблемных ситуаций больной может отметить их голосом или движением, что мгновенно будет отслежено медперсоналом с одновременным отключением подачи высокого напряжения на рентгеновскую трубку.

Помимо визуального контроля медперсонала имеются и приборы для выявления экстравазации и ее ограничения [9], позволяющие диагностировать экстравазацию с чувствительностью 100% и специфичностью 98% даже при экстравазации менее 10 мл контрастного вещества. Bellin et al. [6] считают, что их прибор легок в употреблении, безопасен и точен в мониторинге внутривенной инъекции на предмет экстравазации и особенно полезен при КТ-исследованиях, когда контрастное вещество вводится с высокой скоростью.

Рассмотрим *механизмы возникновения экстравазации и характер протекающих при этом патофизиологических процессов.*

Экстравазация контрастного вещества в мягкие ткани вокруг вены во время инъекции может привести к повреждению тканей от прямого токсического воздействия контрастного вещества или от давления на ткани, так называемого синдрома лакуны [10].

Среди рентгенологов нет единого мнения в отношении предотвращения и лечения экстравазации контрастного вещества. Поэтому проблему экстравазации контрастных веществ в свое время детально изучили в Комитете по безопасности контрастных веществ Европейского общества урогенитальной радиологии [6].

Итак, что же такое *экстравазация* контрастного вещества? По определению ESUR, это *подкожное хорошо различимое осложнение внутривенного введения йодистых и магнитно-резонансных контрастных веществ* [3, 4, 11, 12].

Частота случаев экстравазации контрастных веществ после болюсного введения автоматическими инъекторами превышает таковую после ручного введения, однако *прямой зависимости между скоростью инъекции и частотой экстравазации нет* [12, 13].

Клинические проявления экстравазации очень различны. Чаще всего происходит экстравазация небольшого объема контрастного вещества, что вызывает незначительный отек и локальную эритему, которые быстро уменьшаются. Выраженный некроз тканей и тяжелые изъязвления кожи и подкожной клетчатки бывают очень редко и обычно наблюдаются после экстравазации большого объема контрастного вещества [4, 14].

Более 300 участников Международного симпозиума по урогенитальной радиологии, в июне 2002 года проходившего в Генуе (Италия), обсудили руководящие принципы ESUR по предотвращению и лечению экстравазации контрастных веществ (табл. 9.1).

Рассмотрим подробнее факторы, представленные в таблице 9.1.

9.1. Факторы риска, связанные с пациентом

Наиболее вероятно экстравазация может развиваться у младенцев, маленьких детей и пациентов в бессознательном состоянии [4], так как они не могут объяснить появление боли в месте выполненной инъекции.

Также высок риск экстравазации у пациентов, получающих химиотерапию, так как она может стать причиной хрупкости венозных стенок.

Таблица 9.1. Руководящие принципы ESUR по предотвращению и лечению экстравазации контрастного вещества.

Факторы риска, связанные с техникой инъекции	<ol style="list-style-type: none"> 1) использование автоматических инъекторов 2) использование менее оптимальных мест инъекции, включая нижние конечности и малые дистальные вены 3) использование большого объема контрастного вещества 4) использование высокоосмолярных контрастных веществ
Факторы риска, связанные с пациентом	<ol style="list-style-type: none"> 1) невозможность связи с пациентом 2) хрупкие или поврежденные вены 3) артериальная недостаточность 4) плохой лимфо- и/или венозный отток
Для снижения риска	<ol style="list-style-type: none"> 1) техника внутривенного введения должна быть тщательной. Предпочтительно использование пластиковых катетеров для автоматических инъекторов 2) использовать низкоосмолярные контрастные вещества
Типы повреждений	<ol style="list-style-type: none"> 1) в большинстве случаев наблюдаются незначительные повреждения 2) тяжелые повреждения включают изъязвления кожи, некроз мягких тканей и синдром сдавления
Лечение	<ol style="list-style-type: none"> 1) консервативные мероприятия являются достаточными в большинстве случаев 2) приподнятое положение конечности 3) прикладывание пакета со льдом 4) тщательное наблюдение 5) если подозреваются серьезные повреждения, необходимо обратиться за помощью к хирургу

Наиболее тяжелые экстравазационные повреждения бывают у пациентов с низкой мышечной массой и атрофией подкожных тканей.

Наконец, пациенты с артериальной недостаточностью (при атеросклерозе, сахарном диабете или заболеваниях соединительной ткани), или нарушенным венозным оттоком (тромбофлебит), или лимфооттоком (лучевая терапия, хирургические вмешательства или удаление регионарных лимфатических узлов) менее способны перенести экстравазацию, чем те пациенты, у которых нарушения в циркуляторном русле отсутствуют [6].

9.2. Тип контрастного вещества и его объем

Экстравазация низкоосмолярных контрастных веществ переносится лучше, чем экстравазация высокоосмолярных контрастных веществ. Порог осмолярности, превышение которого приводит к существенному повреждению тканей, оценивается как равный 1025–1420 мОсм/кг воды [2, 15–17]. В целом при экстравазации неионные контрастные вещества меньше по-

вреждают ткани, чем традиционные ионные контрастные вещества [15]. Тем не менее образование пузырей на коже наблюдалось и после введения неионных контрастных веществ [18–20], в литературе также имеются сообщения о четырех тяжелых повреждениях после введения неионных контрастных веществ, правда, ни одно из них не потребовало реконструктивного хирургического вмешательства [18–21].

Значительное число экстравазаций малых объемов контрастных веществ и их симптомы полностью разрешаются в течение 24 часов [2, 3, 4, 13, 22]. Но иногда тяжелые кожные изъязвления и некроз могут наблюдаться после экстравазации менее 10 мл контрастного вещества [14].

Экстравазация в больших объемах может привести к тяжелым повреждениям внесосудистых тканей. Естественно, что, наиболее вероятно, она может произойти при введении контрастного вещества автоматическим инъектором, когда место инъекции наблюдается непродолжительный период времени [4, 22]. Как уже говорилось выше, тщательное соблюдение всех условий выполнения процедуры введения контрастного вещества автоматическим инъектором, особенно методичное выполнение всех этапов подготовки к исследованию: забор контрастного вещества из флакона, проверка соединений между инъектором и переходной трубкой, и между переходной трубкой и бранюлей, а также визуальный мониторинг в течение 20 секунд продолжающейся инъекции резко сокращают риск развития экстравазации и ее последствий.

9.3. Факторы, зависящие от техники инъекции

Тип венозного доступа оказывает влияние на частоту экстравазации контрастных веществ. В 40% экстравазация контрастного вещества наблюдается из вен, которые многократно использовались для пункции [2]. При этом экстравазация чаще осуществляется при использовании металлических игл, чем пластиковой канюли [23]. Важным фактором также является место инъекции. Gothlin [23] сообщает о 78% экстравазации, когда для флебографии вен нижних конечностей использовался доступ через дорзальную вену большого пальца стопы. Использование турникетов и наличие отека увеличивают риск экстравазации при флебографии вен нижних конечностей [4]. Инъекция в тыл кисти также связана с частыми экстравазационными повреждениями [24]. Об этом следует помнить, поскольку вены кисти и даже вены нижних конечностей часто используются при КТ с болюсным контрастным усилением в качестве альтернативного доступа к венозной системе.

Механические силовые инъекторы для КТ-исследования являются причиной большинства экстравазационных повреждений. Частота экстравазаций при скорости инъекции 1–2 мл/с варьирует от 0,2 до 0,4% [1, 2, 3, 17, 25].

С развитием КТ-ангиографии, многофазного исследования органов и более быстрого внутривенного введения контрастных веществ важно найти

достаточно точный ответ на вопрос: увеличивается ли риск развития экстравазации пропорционально скорости инъекции? В исследовании Jacobs et al. [13] уровень экстравазации составлял 0,6% и существенно не отличался в группах пациентов, которым контрастное вещество вводили с различной скоростью. Наконец, не отмечено корреляции между частотой экстравазации и локализацией катетера, размерами катетера и типом катетера.

Следует иметь в виду, что экстравазация большого объема контрастного вещества может произойти в глубоколежащие ткани, а пациент при этом может не предъявить жалоб [6].

9.4. Механизмы экстравазации и токсичности

В патогенез экстравазационных повреждений вовлечены многие факторы. Первым фактором является осмолярность, превышающая 1025–1420 мОсм/кг воды. Йодистые рентгенографические и МР-контрастные средства с низкой осмолярностью лучше переносятся, чем высокоосмолярные йодистые контрастные вещества.

При введении МР-контрастных средств осмотическая нагрузка и вводимые объемы, существенно ниже, чем при использовании йодистых контрастных веществ.

Экстравазация димеглюмина гадопентетата (1960 мОсм/кг воды) у крыс была связана с высокой частотой некрозов, кровоизлияний и отека, в отличие от введения гадотеридола (789 мОсм/кг воды) [26]. Последний в концентрации 0,5 ммоль/л не более токсичен, чем 0,9% физиологический раствор [6].

Вторым фактором является цитотоксичность контрастного вещества, о которой имеются противоречивые данные в литературе при сравнении ионных и неионных контрастных веществ [6]. В лабораторном исследовании McAlister, Palmer [27] экстравазат ионного контрастного вещества вызывал острое воспаление, переходящее в хронический воспалительный процесс с фиброзом и атрофией прилежащих мышц, появляющихся на стороне инъекции через 8 недель. Раннее выявление экстравазации очень важно, так как позволяет избежать острого воспалительного ответа, пик которого наблюдается через 24–48 часов после экстравазации [15].

Хотя Cohan et al. [15] установили, что ионные контрастные вещества более токсичны, чем неионные контрастные вещества, в исследовании Jacobs et al. [13] не выявлено никаких различий в токсичности этих контрастных веществ. Наличие меглюмина как катиона также может играть роль в цитотоксичности ионных контрастных веществ [28].

Третьим фактором риска является объем экстравазации контрастного вещества. И хотя тяжелые повреждения кожи были описаны вследствие экстравазации даже менее 10–15 мл контрастного вещества, в большинстве случаев такие проявления наблюдаются при введении больших объемов контрастных веществ [14, 29].

Четвертый фактор – механическое сдавливание, вызванное экстравазацией большого объема контрастного вещества, что может привести к раз-

виту синдрому раздавливания тканей [18–21]. Инфицирование места экстравазации может усилить тяжесть повреждения [6].

Экстравазация из вен, многократно используемых для пункции, часто обусловлена флебитом, который развивается в канюлируемых венах [4], так как тромбоз усиливает сосудистое сопротивление.

Другими механизмами являются неадекватная установка катетера в вену, многократная пункция одной и той же вены и высокое инъекционное давление, которое может способствовать разрыву сосуда [6].

9.5. Клиническая картина

Проявления экстравазации йодистых и МР-контрастных средств варьируют от незначительных эритемы и отека до некроза тканей, связанного с прогрессирующим отеком и изъязвлением кожи. Повреждения могут зажить, но реже все же могут возникнуть длительные осложнения, включая пониженную чувствительность, выраженную слабость и боль [3].

Симптомы экстравазации очень вариабельны. Многие пациенты жалуются на разъедающую или обжигающую боль, а другие не ощущают никакого дискомфорта, и экстравазация у них протекает бессимптомно.

При обследовании пациента, в месте экстравазации наблюдается отек, покраснение и напряжение тканей [6]. Большинство экстравазационных повреждений проходит самостоятельно в течение 2–4 дней. При первоначальном обследовании невозможно предсказать течение процесса: разрешится экстравазация самостоятельно или приведет к изъязвлению, некрозу и повреждению мягких тканей.

Многочисленные клинические данные указывают на то, что при тяжелых повреждениях необходима помощь хирурга: если кожа горячая на ощупь, изменена перфузия тканей, имеется парестезия или боль, усиливающаяся или постоянная в течение 4 часов [4]. Экстравазация может также привести к развитию острого синдрома раздавливания тканей, проявляющегося напряжением и потемнением предплечья с отеком и снижением пульсации артерий. Синдром раздавливания может потребовать неотложной фасциотомии для уменьшения сдавления сосудисто-нервного пучка [18–21].

Экстравазационные повреждения следует отличать от других местных реакций на введение жидкости, включая реакции гиперчувствительности и местное раздражающее воздействие йодистых контрастных веществ на сосудистую стенку. В случаях таких реакций отек и покраснение отсутствуют, а катетер хорошо установлен в вену.

Проходящая, локальная боль наблюдается в 2–5% после внутривенного введения ионных контрастных веществ. Принимая во внимание, что отсроченная боль в руке ниже или выше места инъекции наблюдается у 0,1–14,0% пациентов, которым вводили йодистые контрастные вещества [30, 31], боль может оставаться в течение нескольких дней (в среднем 3 дня, от 1 до 30 дней) и может в редких случаях усиливаться из-за флеби-

та [32]. Похожие проявления наблюдаются при экстравазации высокоосмолярных контрастных веществ.

Экстравазация гадолиния переносится лучше, чем обычных ионных рентгенографических контрастных веществ, и вызывает зоны выпадения сигнала на МР-изображении при коротком времени релаксации вследствие его высокой местной концентрации [33].

9.6. Лечение экстравазации контрастного вещества

Отношение к лечению экстравазации противоречивое [3, 4, 34, 35, 36]. Считается, что никакого специфического лечения, которое было бы бесспорно эффективным, нет. В большинстве случаев экстравазация лечится консервативно под постоянным пристальным наблюдением за зоной поражения [37].

При экстравазации контрастного вещества необходимо поднять поврежденную конечность и приложить холодный компресс [10]. Поднятие конечности часто позволяет уменьшить отек за счет снижения гидростатического давления в капиллярах.

Прикладывание тепла обеспечивает вазодилатацию и тем самым резорбцию экстравазированной жидкости и отека, в то время как прикладывание холода вызывает вазоконстрикцию и ограничивает воспаление. Немедленная аппликация теплого компресса снижала объем экстравазированной жидкости у здоровых добровольцев [38].

В экспериментальных исследованиях прикладывание холода вызывало уменьшение размеров кожных язв, вызванных экстравазацией иоталамата и диатризоата [16]. У крыс нелеченных, у крыс, леченных теплом и у леченных холодом достоверных различий картины экстравазации в зоне инъекции выявлено не было [34]. *При лечении людей холодные аппликации можно обеспечить за счет прикладывания пластикового мешка со льдом на место инъекции на 15–60 минут по три раза в день в течение 1–3 дней или до разрешения всех симптомов экстравазации контрастного вещества* [6].

Если боль нарастает в течение 2–4 часов после инъекции и если на коже образуются пузыри и язвы или имеются изменения кровообращения и чувствительности в месте инъекции или дистальнее уровня экстравазации, необходима консультация хирурга [10]. Хирурги чаще рекомендуют консервативную терапию экстравазации [17]. Для предотвращения вторичной инфекции, когда отмечается гиперемия, многими хирургами рекомендуются аппликации мази сульфадиазина серебра [39].

Гиалуронидаза как фермент способствует рассасыванию соединительной ткани и способствует абсорбции экстравазированных лекарств в сосудистую и лимфатическую системы. У пациентов с большими экстравазатами высоко- и низкоосмолярных контрастных веществ и химиотерапевтических препаратов делают локальные подкожные инъекции гиалуронидазы [40], которую следует ввести в течение часа с начала экстравазации, чтобы добиться быстрого разрешения кожного отека. При этом дозы, рекоменду-

емые в литературе, колеблются от 15 до 250 единиц, гиалуронидазу следует растворить в 1,5–6 мл жидкости [3, 4, 41]. Гиалуронидаза хорошо переносится, известно только одно ее побочное действие – она вызывает крапивницу. О ее эффективности опубликованы противоречивые результаты. В большинстве исследований на животных и клинических исследованиях подтверждено ее полезное действие [4, 39, 40], хотя McAlister, Palmer [27] сообщили о ее неблагоприятном воздействии на ткани.

Диметилсульфоксид является эффективным свободнорадикальным нейтрализатором и растворителем. Он также может иметь антибактериальные, противовоспалительные и вазодилататорные свойства [42, 43]. Препарат эффективен для предотвращения изъязвления, вызванного экстравазацией доксорубицина, но его эффективность при лечении экстравазации контрастного вещества не доказана [6].

Для лечения экстравазации также применяют кортикостероиды, вазодилататоры и другие вещества, но во многих исследованиях их эффективность в лечении экстравазации контрастного вещества не доказана [6].

Хирургическое лечение, начатое в течение 6 часов, как правило, эффективно [44]. Может быть эффективным использование только хирургического рассечения тканей или его сочетание с введением физиологического раствора [24, 45]. Однако статистически достоверные данные об эффективности хирургического лечения отсутствуют [6]. В отношении аспирации жидкости из места экстравазации контрастного вещества сведения противоречивы, так как при этом удаляется только часть жидкости, а риск инфицирования возрастает [6].

9.7. Ятрогенная воздушная венозная эмболия

Не менее опасным осложнением процедуры внутривенного болюсного контрастирования является воздушная венозная эмболия. Потенциально при небрежном выполнении ангиографии, в том числе и при КТ с болюсным контрастным усилением, воздух может попасть в сосуды. Механизм повреждений, развивающихся при воздушной эмболии, пока не совсем ясен, но разрушительное действие, особенно на кровоснабжение мозга и сердца, хорошо известно [46, 47].

Имеется множество возможных путей попадания воздуха в венозную систему, но главным условием является наличие градиента давления между местом попадания воздуха и правым предсердием. С увеличением высоты места инъекции (а соответственно возможного попадания воздуха) над уровнем сердца градиент давления между местом инъекции и правым предсердием увеличивается [48].

Причиной возникновения венозной воздушной эмболии могут быть хирургические манипуляции. Например, во время нейрохирургической операции пациента обычно размещают в сидячем положении для достижения среднего или низкого внутричерепного давления и усиления дренажа крови и спинномозговой жидкости. Однако при таком сидячем положении воз-

дух, который может попасть в вену, оказывается выше уровня предсердия при наличии градиента давления. В этой связи описано несколько случаев венозной воздушной эмболии у пациентов при выполнении окципитальной краниотомии в сидячем положении больного [49]. Точно так же при гинекологических и акушерских операциях плацента пациенток в положении Тренделенбурга оказывается выше уровня сердца. Рельефные субплацентарные синусы могут быть местом проникновения воздуха в венозную систему [50]. Похожий механизм наблюдается при операциях на печени, которые также являются опасными в отношении возможной венозной воздушной эмболии. При этом сдавливается нижняя полая вена рядом или в месте впадения печеночных вен, которые подвергаются воздействию атмосферного давления. Это может привести к возникновению градиента давления между сдавленным сегментом нижней полой вены (где повышается кровоток) и подвергающимися воздействию воздуха печеночными венами. В этих ситуациях, если пациент находится в положении на спине, может возникнуть венозная воздушная эмболия [51].

Нехирургические причины венозной воздушной эмболии также описаны в литературе, например при установке центрального венозного катетера во время инвазивных рентгенологических вмешательств [52].

При КТ с контрастным усилением внутривенная инъекция контрастного вещества также может привести к венозной воздушной эмболии. Так, Woodring, Fried [53], сообщили, что у 23% пациентов, которым выполнялась КТ с контрастным усилением, была обнаружена венозная воздушная эмболия малых или средних размеров (несколько миллилитров). Правда, следует подчеркнуть, что это исследование было опубликовано в 1988 г., когда контрастное вещество вводилось путем капельной инфузии. В исследовании Groell et al. [54], выполненном в 1997 г., было показано, что 11,7% пациентов, которым выполняют торакальное КТ-исследование, имеют малую (менее 1 см в диаметре) и среднего размера (несколько малых пузырьков или пузырек 1–2 см в диаметре) венозную воздушную эмболию. В этом исследовании использовался автоматический инъектор, никакой связи между частотой венозной воздушной эмболии и скоростью введения контрастного вещества, а также местом пункции или типом контрастного вещества выявлено не было. Интересные данные представили Groell et al. [54], что венозная воздушная эмболия также наблюдалась у 5,5% пациентов при бесконтрастной КТ, но у которых была установлена канюля для введения 5 мл раствора хлористого натрия. Это свидетельствует о том, что *при введении контрастного вещества венозная воздушная эмболия может наступить в результате установки канюли, ее соединения с инъекционной системой и при наличии микропузырьков воздуха в самом контрастном веществе.*

К счастью, у большинства пациентов в исследованиях Woodring, Fried [53] и Groell et al. [54] не было никаких клинических симптомов, однако венозная воздушная эмболия может проявляться целым спектром признаков. Тяжесть венозной воздушной эмболии зависит от многих факторов: количества введенного воздуха, скорости инъекции, положения тела во время

инъекции и состояния здоровья пациента [55]. Например, введение воздуха со скоростью 70–100 мл/с является смертельным, в основном, за счет того, то «воздушный замок» вызывает остановку сердца [56].

Однако исследования, проведенные на животных, показали, что пузырьки воздуха в правом желудочке не нарушают отток из него. Артериальная гипотензия и перегрузка правого желудочка могут привести к ишемии правого желудочка и гипокинезии его стенки [57]. Описанные *признаки и симптомы венозной воздушной эмболии включают внезапное укорочение вдоха, боль в грудной клетке, чувство приближающейся смерти, цианоз, гипотензию, отек легкого, паралич и спазмы* [60]. У пациента может наступить удушье или кашель сразу же после венозной воздушной эмболии [52, 58].

Повышение частоты случаев венозной воздушной эмболии и смертности от нее связано с остановкой сердца или с парадоксальной воздушной эмболией, при которой воздух попадает в левые отделы сердца, вызывая спазмы и другие неврологические симптомы. *Пациенты с дефектами межпредсердных и межжелудочковых перегородок имеют больший риск развития парадоксальной воздушной эмболии.*

Однако не только внутрисердечная патология может стать причиной воздушной эмболии, этиологическим фактором является внутрилегочное шунтирование вследствие дилатации сосудов легких и наличия артерио-венозных мальформаций. *Дилатация сосудов легких выявляется у многих больных с циррозом печени.* В норме, диаметр легочных капилляров примерно равен 8–15 $\mu\text{м}$, по сравнению с диаметром 160 $\mu\text{м}$ при циррозе печени [59]. Такая дилатация может привести к парадоксальному шунтированию справа налево даже у пациентов без внутрисердечной патологии. Так, например, парадоксальная воздушная эмболия описана у пациентов во время операций на печени [51]. Воздух проникает в венозную систему во время операции (как описано выше), а далее попадает в систему кровообращения через расширенные внутрилегочные сосуды [60].

Массивная венозная воздушная эмболия (200–300 мл воздуха) является смертельной [56]. В литературе описаны случаи ятрогенной смертельной венозной воздушной эмболии [56, 61]. При исследованиях на собаках подтверждено, что при воздушной эмболии (1 мл воздуха, введенного в легочную вену), наступает смерть от коронарной воздушной эмболии [46]. Клинически артериальная воздушная эмболия около 0,5 мл воздуха достаточна, чтобы вызвать смертельную аритмию от очаговой коронарной ишемии [47]. Вероятно, в кровоснабжении мозга эмболы менее 0,5 мл для мозгового кровотока являются критическими.

Наименьшим объемом воздуха, вызвавшим смертельную венозную воздушную эмболию, было введение 200 мл воздуха, непосредственно в правый желудочек во время пневмоперикардиографии [61]. При КТ с контрастным усилением по опубликованным данным венозная воздушная эмболия встречается в 11,7–23% [53, 54]. Однако в большинстве случаев это попадание в венозную систему нескольких миллилитров воздуха. Как правило, такие случаи протекают бессимптомно. В литературе имеет-

ся описание несмертельной венозной воздушной эмболии во время КТ с контрастным усилением, однако при этом не упоминается об объеме введенного воздуха [51]. Pham K.L., Cohen A.J. [60] описали два случая несмертельной венозной воздушной эмболии. В первом – мужчине, 63 лет, 135 мл воздуха ввели в венозную систему автоматическим инъектором со скоростью 4 мл/с (это самое большое количество воздуха, описанное в литературе, не приведшее к смертельной воздушной эмболии). Во втором случае 67-летняя пациентка во время введения контрастного вещества со скоростью 2 мл/с почувствовала себя плохо, т. е. не так, как она себя чувствовала во время предыдущих КТ-исследований с контрастным усилением. Пациентка покрылась холодным липким потом, ее пульс был 48 ударов в минуту. При КТ грудной клетки был обнаружен воздух в правом желудочке и правой легочной артерии с небольшими пузырьками воздуха в междолевых ветвях правой легочной артерии. Воздух визуализировался также на протяжении от брахиоцефальной вены до верхней полой вены.

Обычно для диагностики венозной воздушной эмболии используют КТ грудной клетки [53, 54, 60], однако, в зависимости от локализации пузырьков воздуха и временного интервала между инъекцией контрастного вещества и КТ-сканированием при КТ не всегда удается выявить маленькие пузырьки воздуха [62]. Когда эмболия произошла во время КТ-исследования, особенно большим количеством воздуха, КТ должна быть методом выбора при ее диагностике.

9.8. Лечение венозной воздушной эмболии

Имеется несколько способов лечения венозной воздушной эмболии. Использование положения Durant'a (на левом боку в положении Тренделенбурга) [63] успешно во многих случаях. Положение Durant'a было предложено для облегченной эвакуации пузырьков газа в верхушку правого предсердия, предотвращая их попадание в сосудистую систему легких или нарушение оттока из правых отделов сердца. Однако в ряде исследований эффективность этого положения больного поставлена под сомнение. Исследования, проведенные на собаках, показали, что положение Durant'a не улучшает гемодинамику и что воздух в правом желудочке не перекрывает отток из правого желудочка, а легочное артериальное давление повышается независимо от положения тела. Кроме того, в сравнении с положением на животе у собак в положении Durant'a был хуже приток крови к правому предсердию и правому желудочку [57].

В сочетании с изменением положения тела пациенту с венозной воздушной эмболией обычно дают дышать 100% кислородом. Кислород используется для усиления оксигенации тканей и способствует реабсорбции азота из пузырьков воздуха в крови, что приводит к уменьшению размеров воздушных пузырьков [64]. Возможно, что кислород, поданный под давлением, продолжает сдавливать газовый пузырь.

Гипербарическая оксигенация была изучена при лечении воздушной эмболии головного мозга, и были получены многообещающие результаты, особенно если она была проведена в течение первых 6 часов [65]. Однако гипербарическую оксигенацию нельзя использовать при интраоперационной венозной воздушной эмболии. Для снижения риска венозной воздушной эмболии во время гинекологических и акушерских хирургических вмешательств зону операции наводят изотоничным нормальным солевым раствором. Иногда для аспирации воздуха используют катетер. Однако клинических исследований, позволяющих оценить эффективность такой тактики, нет [60].

Лечение воздушной эмболии в случаях, описанных Pham K.L., Cohen A.J. [60], – как только была распознана воздушная эмболия, пациент был немедленно повернут на левый бок и он интенсивно стал вдыхать 100% кислород. Состояние пациента оставалось стабильным, но была наготове кардиологическая бригада. Через 40 минут при КТ-исследовании было установлено, что воздушные эмболы в правом желудочке и легочных артериях исчезли. Пациента перевели в палату интенсивной терапии, где он находился под наблюдением лежа на левом боку в течение суток. И во втором случае пациентка также вдыхала 100% кислород, она была повернута на левый бок, через 18 минут было повторно выполнено КТ-исследование грудной клетки, при котором воздуха в сердце, легочных артериях и в венозной системе выявлено не было. Пациентка также была переведена в палату интенсивной терапии для наблюдения, где она лежала на левом боку и в положении Тренделенбурга в течение суток.

Следует помнить, что, даже когда инъекция выполняется очень тщательно и с повышенным вниманием, малая венозная воздушная эмболия, выявляемая при КТ, все же возможна [53, 54]. Это также говорит о том, что, если использовать более чувствительные методики для выявления воздушной эмболии – трансэзофагеальную эхокардиографию или доплерографию, частота диагностики таких случаев может возрасти.

В настоящее время существуют средства ранней индикации воздушной эмболии. Например, разработана система выявления воздушных эмболов, основанная на микроволновой радиометрии [66], которая позволяет «видеть» воздух через жидкость (кровь). Shaeffer J. et al. [66] разработали маленький радиометр (10,2 × 2,5 × 1,3 см), легкий (менее 114 г), портативный, быстрый, не соприкасающийся со стерильной инфузионной системой. Прибор улавливает воздух в системе до того, как он попадет в кровеносное русло пациента. На практике прибор улавливал малые воздушные эмболы (0,005 мл) в неионном (иогексол) и ионном (иоксаглат) контрастных веществах, как при комнатной температуре, так и при температуре тела (37°C) при скорости введения от 16,7 до 300 мл/мин.

Таким образом, экстравазация контрастного вещества и ятрогенная венозная воздушная эмболия не являются частыми осложнениями КТ-

исследований, связанных с введением контрастных веществ. Большинство тяжелых повреждений является следствием обширных экстравазаций. Раннее распознавание экстравазации является очень важным, а консервативная тактика – в большинстве случаев эффективной. Тщательное соблюдение условий подготовки системы «инъектор-переходник-бранюля» к проведению исследования является мерой профилактики воздушной эмболии. При КТ с контрастным усилением нужно выполнять ряд превентивных мер: энергично встряхивать флакон с контрастным веществом, *особенно тщательно проверять соединение между пункционной системой и автоматическим инъектором*. Когда действия рентгенолаборантов согласованы или процедуру целиком выполняет один человек, даже если и произойдет микроэмболия [54], она не будет угрожать жизни пациента, а возможность макроэмболии будет исключена.

Литература

1. Miles S.G., Rasmussen J.F., Litwiller T., Osik A. Safe use of an intravenous Power Injector for CT: experience and protocol // Radiology. 1990. V. 176. P. 69–70.
2. Siström C.L., Gay S.B., Peffley L. Extravasation of iopamidol and iohexol during contrast-enhanced CT: report of 28 cases // Radiology. 1991. V. 180. P. 707–710.
3. Federle M.P., Chang P.J., Confer S., Ozgun B. Frequency and effects of extravasation of ionic and nonionic CT contrast media during rapid bolus injection // Radiology. 1998. V. 206. P. 637–640.
4. Cohan R.H., Ellis J.H., Garner W.L. Extravasation of radiographic contrast material: recognition, prevention, and treatment // Radiology. 1996. V. 200. P. 593–604.
5. Theumann N.H., Verdun F.R., Valley J.-F. Radiation doses delivered to radiologists during contrast-enhanced helical-CT examinations // Eur. Radiol. 1999. V. 9. P. 1919–1922.
6. Bellin M.F., Jakobsen J.A., Tomassin I. et al. Contrast medium extravasation injury: guidelines for prevention and management // Eur. Radiol. 2002.
7. ICRP. Recommendations of the International Commission on Radiological Radiation Protection. ICRP Publication 60 // Ann. ICRP. 1990. V. 21. P. 1–3.
8. NCRP. Recommendations on limits for exposure to ionizing radiation. Report no. 91, NCRP, Bethesda, Maryland. 1987.
9. Birnbaum B.A., Nelson R.C., Chezmar J.L., Glick S.N. Extravasation detection accessory: clinical evaluation in 500 patients // Radiology. 1999. V. 212. P. 431–438.
10. Cohan R.H., Ellis J.H. Iodinated contrast material in urology. Choice of Agent and Management of Complications // Urologic. Clinics of North America. 1997. V. 24. P. 1–27.
11. Cochran S.T., Bomyea K., Sayre J.W. Trends in adverse events after IV administration of contrast media // Am J Roentgenol. 2001. V. 176. P. 1385–1388.
12. Pond G.D., Dorr R.T. Extravasation injury with non-ionic contrast material // Am J Roentgenol. 1993. V. 160. P. 203–204.
13. Jacobs J.E., Birnbaum B.A., Langlotz C.P. Contrast media reactions and extravasation: relationship to intravenous injection rates // Radiology. 1998. V. 209. P. 411–416.
14. Ayre-Smith G. Tissue necrosis following extravasation of contrast media // J Can Assoc. Radiol. 1982. V. 33. P. 104.
15. Cohan R.H., Leder R.A., Bolick D. et al. Extravascular extravasation of radiographic contrast media: effects of conventional and low-osmolar contrast agents in the rat thigh // Invest. Radiol. 1990. V. 25. P. 504–510.

16. Elam E.A., Dorr R.T., Lagel K.E., Pond G.D. Cutaneous ulceration due to contrast extravasation: experimental assessment of injury and potential antidotes // *Invest. Radiol.* 1991. V. 26. P. 13–16.
17. Cohan R.H., Dunnick N.R., Leder R.A., Baker M.E. Extravasation of nonionic contrast media: efficacy of conservative treatment // *Radiology.* 1990. V. 174. P. 65–67.
18. Memolo M., Dyer R., Zagoria R.J. Extravasation injury with nonionic contrast material // *AJR.* 1993. V. 160. P. 203.
19. Pond G.D., Dorr R.T., McAleese K.A. Skin ulceration from extravasation of low-osmolality contrast medium: A complication of automation // *AJR.* 1992. V. 158. P. 915–916.
20. Young R.A. Injury due to extravasation of nonionic contrast material (letter) // *AJR.* 1994. V. 162. P. 1499.
21. Benson L.S., Sathy M.J., Port R.B. Forearm compartment syndrome due to automated injection of computed tomography contrast material // *J. Orthop. Trauma.* 1996. V. 10. P. 433–436.
22. Cohan R.H., Bullard M.A., Ellis J.H. et al. Local reactions after injection of iodinated contrast material: detection, management, and outcome // *Acad. Radiol.* 1997. V. 4. P. 711–718.
23. Gothlin J. The comparative frequency of extravasation at phlebography with steel and plastic cannulas // *Clin. Radiol.* 1972. V. 23. P. 183–184.
24. Gault D.T. Extravasation injuries // *Br. J. Plast. Surg.* 1993. V. 46. P. 91–96.
25. Kaste S.C., Young C.W. Safe use of power injectors with central and peripheral venous access devices for pediatric CT // *Pediatr. Radiol.* 1996. V. 26. P. 499–501.
26. Cohan R.H., Leder R.A., Herzberg A.J. et al. Extravascular toxicity of two magnetic resonance contrast agents: preliminary experience in the rat // *Invest. Radiol.* 1991. V. 26. P. 224–226.
27. McAlister W.H., Palmer K. The histologic effects of four commonly used contrast media for excretory urography and an attempt to modify the responses // *Radiology.* 1971. V. 99. P. 511–516.
28. Kim S.H., Park J.H., Kim Y.I. et al. Experimental tissue damage after subcutaneous injection of water-soluble contrast media // *Invest. Radiol.* 1990. V. 25. P. 678–685.
29. Upton J., Mulliken J.B., Murray J.E. Major intravenous extravasation injuries // *Am. J. Surg.* 1979. V. 137. P. 497–506.
30. Shedadi W.H. Adverse reactions to intravascularly administered contrast media: a comprehensive study based on a prospective survey // *Radiology.* 1975. V. 124. P. 145–152.
31. McCulloch M., Davies P., Richardson R. A large trial of intravenous Conray 325 and Niopam 300 to assess immediate and delayed reactions // *Br. J. Radiol.* 1989. V. 62. P. 260–265.
32. Panto P.N., Davies P. Delayed reactions to urographic contrast media // *Br. J. Radiol.* 1986. V. 59. P. 41–44.
33. Carrier D.A., Ford J.J., Hayman L.A. MR appearance of extravasated gadolinium contrast medium // *Am. J. Neuroradiol.* 1993. V. 14. P. 363–364.
34. Park K.S., Kim S.H., Park J.H. et al. Methods for mitigating soft-tissue injury after subcutaneous injection of water-soluble contrast media // *Invest. Radiol.* 1993. V. 28. P. 332–334.
35. Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T. et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media // *Radiology.* 1990. V. 175. P. 621–628.

36. Yucha C.B., Hastings-Tolsma T.M., Szeverenyi N. Effect of elevation on intravenous extravasations // *J. Intraven. Nurs.* 1994. V. 17. P. 231–234.
37. Cohan R.H., Dunnick N.R., Bashore T.M. Treatment of reactions to radiographic contrast material // *AJR.* 1988. V. 151. P. 263–270.
38. Hastings-Tolsma T.M., Yucha C.B. et al. Effect of warm and cold applications on the resolution of IV infiltrations // *Res. Nurs. Health.* 1993. V. 16. P. 171–178.
39. Heckler F.R. Current thoughts on extravasation injuries // *Clin. Plast. Surg.* 1989. V. 16. P. 557–563.
40. Laurie W.S., Wilson L., Kernahan A. et al. Intravenous extravasation injuries: the effectiveness of hyaluronidase in their treatment // *Ann. Plast. Surg.* 1984. V. 13. P. 191–194.
41. Flemmer L., Chan J.S.L. A pediatric protocol for management of extravasation injuries // *Pediatr. Nurs.* 1993. V. 19. P. 355–358.
42. Fiend C., Freedman H.A. Effects and possible mechanism of action of dimethyl sulfoxide on Friend cell differentiation // *Biochem. Pharmacol.* 1978. V. 27. P. 1309–1313.
43. Rospond R.M., Engel L.M. Dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation // *Clin. Pharmacol.* 1993. V. 12. P. 560–561.
44. Loth T.S., Jones D.E.C. Extravasations of radiographic contrast material in the upper extremity // *J. Hand Surg.* 1988. V. 13. P. 395–398.
45. Vandeweyer E., Heymans O., Deraemaecker R. Extravasation injuries and emergency suction as treatment // *Plast. Reconstr. Surg.* 2000. V. 105. P. 109–110.
46. Aberle D.R., Gamsu G., Golden. Fatal systemic arterial air embolism following lung needle aspiration // *Radiology.* 1987. V. 165. P. 351–353.
47. Peirce E.C. Cerebral gas embolism (arterial) with special reference to iatrogenic accidents // *Hyperbaric Oxygen. Rev.* 1980. V. 1. P. 161–184.
48. Le S.R., Rozans M.H., Szerlip H.M. Air embolism after intravenous injection of contrast material // *South. Med. J.* 1999. V. 92. P. 930–933.
49. Mammoto T., Hayashi Y., Ohnishi Y. et al. Incidence of venous and paradoxical air embolism in neurosurgical patients in the sitting position: detection by transesophageal echocardiography // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998. V. 42. P. 643–647.
50. Corson S.L., Brooks P.G., Soderstrom R.M. Gynecologic endoscopic gas embolism // *Fertil. Steril.* 1996. V. 65. P. 529–533.
51. Lee S.Y., Choi B.I.W., Kim J.S., Park K.S. Paradoxical air embolism during hepatic resection // *Br. J. Anaesth.* 2002. V. 88. P. 136–138.
52. Vesely T.M. Air embolism during insertion of central venous catheters // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2001. V. 12. P. 1291–1295.
53. Woodring J.H., Fried A.M. Nonfatal venous air embolism after contrast enhancement CT // *Radiology.* 1988. V. 167. P. 405–407.
54. Groell R., Schaffler G.J., Rienmueller R., Kern R. Vascular air embolism: location, frequency, and cause on electron-beam CT studies of the chest // *Radiology.* 1997. V. 202. P. 459–462.
55. Kizer K.E., Goodman P.C. Radiographic manifestations of venous air embolism // *Radiology.* 1982. V. 144. P. 35–39.
56. Yeakel A.E. Lethal air embolism from plastic blood-storage container // *JAMA.* 1968. V. 204. P. 267–269.
57. Geissler H.J., Allen S.J., Mehlhorn U. et al. Effect of body repositioning after venous air embolism // *Anesthesiology.* 1997. V. 86. P. 710–717.
58. Rossi S.E., Goodman P.C., Franquet T. Nonthrombotic pulmonary emboli // *AJR.* 2000. V. 174. P. 1499–1508.

59. Berthelot P., Walker J.G., Sherlock S., Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver. Lung spider nevi // N. Engl. J. Med. 1966. V. 274. P. 291–298.
60. Pham K.L., Cohen A.J. Iatrogenic venous air embolism during contrast enhanced computed tomography: a report of two cases // Emergency Radiology. 2003.
61. Toung T.J., Rossberg M.I., Hutchins G.M. Volume of air in a lethal venous air embolism // Anesthesiology. 2001. V. 94. P. 360–361.
62. Rubinstein D., Dangleis K., Damiano T.R. Venous air emboli identified on head and neck CT scans // J. Comp. Assist. Tomogr. 1996. V. 20. P. 559–562.
63. Durant T.M., Long J., Oppenheimer J. Pulmonary (venous) air embolism // Am. Heart J. 1947. V. 33. P. 269–281.
64. le S.R., Rozans M.H., Szerlip H.M. Air embolism after intravenous injection of contrast material // South. Med. J. 1999. V. 92. P. 930–933.
65. Blanc P., Boussuges A., Henriette K. et al. Iatrogenic cerebral air embolism : importance of an early hyperbaric oxygenation // Intensive Care Med. 2002. V. 28. P. 559–563.
66. Shaeffer J., Sigfred S.V. Jr., Leslie S. et al. Detection of air emboli in radiographic contrast media by microwave radiometry // Eur. Radiol. 1996. V. 6. P. 570–573.

Глава 10. Лечение проявлений нефротоксического действия контрастных веществ

К счастью, в большинстве случаев нефротоксическое действие контрастного вещества купируется самостоятельно, без лечения, в течение 1–2 недель [1], но в некоторых случаях все же требуется неспецифическое лечение. При этом пациентам не следует повторно вводить контрастное вещество до возвращения функции почек в исходное состояние. Если же контрастное вещество введено повторно, пациенту необходимо выполнить адекватную гидратационную терапию.

Повышение уровня сывороточного креатинина с пиком на 3–4-й день после введения контрастного вещества и снижение клиренса креатинина, отражающего уменьшение скорости клубочковой фильтрации – основные проявления нефротоксического действия контрастного вещества [1–8]. При этом могут наблюдаться легкая протеинурия и олигурия, особенно у пациентов, которым вводили контрастное вещество на фоне хронической почечной недостаточности [1, 2, 4].

10.1. Маркеры нефропатии, обусловленной введением рентгеноконтрастных веществ

Нефротоксическое действие контрастного вещества часто проявляется у пациентов с дисфункцией эндотелия, обусловленной сахарным диабетом, артериальной гипертензией и атеросклерозом [9]. Термин «нефропатия, обусловленная контрастным веществом» широко используется, чтобы подчеркнуть снижение почечной функции в результате воздействия контрастного вещества на почки. Это подразумевает ухудшение почечной функции, характеризующееся увеличением уровня сывороточного креатинина более чем на 50% от исходного уровня в течение 24 часов после исследования [10]. Однако общепризнанным является мнение, что *ухудшение почечной функции при нефротоксичности контрастного вещества сопровождается увеличением сывороточного креатинина более чем на 25%, или 44 мкмоль/л, в течение трех дней после внутрисосудистого введения йодистого контрастного вещества при отсутствии альтернативного этиологического фактора [1, 3, 4, 7, 12].* По этой причине уровень сывороточного кре-

атинина изучают в течение 48 часов после рентгеноконтрастного исследования, чтобы не пропустить нефротоксическое действие контрастного вещества в случаях, когда пик креатинина повышается позже [3, 4, 13–15]. Goldenberg I., Matetzky S. [15] не согласны с общепризнанными параметрами (44 мкмоль/л, или 25%, от исходного уровня сывороточного креатинина), считая, что пик повышения уровня креатинина может длиться 3–5 дней после введения контрастного вещества [16, 17] и тогда под классическое определение не попадает большая группа пациентов, у которых нефропатия развивается в течение недели после введения контрастного вещества.

Повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 88,4 мкмоль/л в течение 48 часов после внутривенной инъекции контрастного вещества свидетельствует о проявлениях острой почечной недостаточности [18].

Недавно было рекомендовано, чтобы накануне рентгеноконтрастного исследования данные об измерениях уровня сывороточного креатинина у пациента с факторами риска в анамнезе за последние 6 месяцев предоставлялись в рентгенологическое отделение вместе с заявкой на проведение исследования [19].

В 1976 г. Cockcroft, Gault предложили широко известную в настоящее время формулу, включающую различные антропометрические параметры для компенсации неадекватности оценки уровня креатинина как маркера скорости клубочковой фильтрации [3, 5]. Формула основана на оценке сывороточного креатинина, возраста и веса тела и не требует собирания суточной мочи:

$СКФ = [(140 - \text{возраст}) \times \text{вес (кг)}] : 0,81 \times \text{сывороточный креатинин (мкмоль/л)}$.

Однако формула Cockcroft, Gault, хотя и является точной, редко используется для клинических исследований нефротоксического действия контрастного вещества [1].

По последним данным считается, что оценка *клиренса креатинина* может быть лучшим индикатором почечной дисфункции, чем измерение уровня сывороточного креатинина, поскольку *уровень сывороточного креатинина зависит от мышечной массы и обычно не повышается до тех пор, пока скорость клубочковой фильтрации не уменьшится на 50%*. Поэтому измерение уровня сывороточного креатинина не является идеальным критерием определения почечной дисфункции, которая является предрасполагающим фактором развития нефропатии, обусловленной действием контрастного вещества [19]. В подтверждение этому приводятся следующие данные. Ретроспективно были оценены результаты обследований 561 пациента, которым выполняли КТ с контрастным усилением [20], показавшие, что оценка клиренса креатинина позволяла выявить существенно больше пожилых пациентов с хроническими заболеваниями почек, имевших риск развития нефропатии, обусловленной воздействием контрастного вещества, чем оценка такого риска только по одному лишь измерению сывороточного креатинина [20]. Более того, *примерно 20% пациентов с клиренсом креатини-*

на менее 60 мл/мин не имели никаких клинических факторов риска развития нефропатии, обусловленной воздействием контрастного вещества, и не могли быть выявлены путем опроса, направленного на установление факторов риска.

Рассчитываемые скорость клубочковой фильтрации и клиренс креатинина не всегда отражают индивидуальную почечную функцию достаточно точно в связи с широким разбросом индивидуальных значений этих параметров [21]. Измерение протеинов с низким молекулярным весом, таких, как цистатин С, может помочь отразить реальную ситуацию более точно.

Цистатин С был предложен как эндогенный маркер для измерения скорости клубочковой фильтрации и рассматривается как эквивалентный или даже более чувствительный маркер, чем креатинин [22]. Он является более надежным при оценке скорости клубочковой фильтрации, чем клиренс креатинина, и больше коррелирует с клиренсом иогексола, чем плазменный креатинин. Цистатин С и β_2 -микроглобулин, измеряемые в сыворотке как дополнительный параметр выделительной функции почек, позволяют проводить дифференциацию между отклонениями в лабораторных показателях и реальными изменениями скорости клубочковой фильтрации в случаях колебаний значений креатинина [23]. Уровень сывороточного креатинина определяется также на основании реакции Jaffe, а значения клиренса креатинина рассчитываются, так же как отношение концентрации креатинина в моче к концентрации креатинина в плазме крови, измеренных в течение стандартного интервала времени [25, 41].

Sjostrom P. et al. [22] исследовали уровень цистатина С, креатинина, мочевины и альбумина в тех же образцах, в которых оценивался уровень иогексола. Они предложили свою формулу для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ):

$$СКФ = 124 / \text{сывороточный креатинин (мг/л)} - 22,3 \text{ мл/мин/1,73 м}^2.$$

Grubb A. et al. [24] изучили возможность использования формулы, основанной на базе цистатина С без антропометрических параметров для оценки скорости клубочковой фильтрации, определяемой при инвазивном «золотом стандарте» – клиренсе иогексола, и сравнили диагностическую эффективность их формулы с формулой Cockcroft, Gault. Их формула была изучена при обследовании 451 взрослого пациента, поступившего в клинику для изучения скорости клубочковой фильтрации с помощью клиренса иогексола.

Формула клиренса креатинина, основанная на изучении цистатина С [24]:
 $СКФ \text{ (мл/мин)} = 89,12 \times \text{цистатин С} (-1,675).$

Формула Grubb A. et al. [24] более точна, чем формула Cockcroft, Gault, если в нее включить параметры пола, и выглядит она следующим образом:
 $СКФ \text{ (мл/мин)} = 99,19 \times \text{цистатин С} (-1,713) \times (0,823 \text{ для женщин}).$

Для определения скорости клубочковой фильтрации используется и клиренс инулина, который является «золотым» стандартом оценки скорости клубочковой фильтрации [26]. В последние годы показано, что клиренс традиционных йодистых контрастных веществ близок к клиренсу инулина и других фильтрационных маркеров [27–29]. На протяжении многих лет кон-

трастные вещества используются в малых количествах (3–7 г йода) для определения скорости клубочковой фильтрации у пациентов со сниженной почечной функцией без каких-либо проявлений нефротоксичности контрастных веществ [30]. Измерения клиренса контрастного вещества после ангиографии и урографии и ранее было описано с такими же результатами [31–33]. Множественные введения контрастного вещества не влияют на точность оценки скорости клубочковой фильтрации [33].

Неионные контрастные вещества являются идеальными маркерами для оценки скорости клубочковой фильтрации [29, 34–36]. Так, Erley et al. [26], определяя клиренс инулина, одновременно вводили пациентам небольшую дозу иогексола (омнипак 350), при этом клиренс контрастного вещества составлял 0,1–0,4 мл/кг. В случаях диагностических исследований доза контрастного вещества была значительно больше (около 1 мл/кг). Обычно контрастное вещество вводили дважды в течение 20 мин. Некоторым пациентам вводили иопромид (ультравист 300). Начиная с 2,5 часов после инъекции контрастного вещества, проводился забор крови в гепаринизированные пробирки (2,5, 3,25 и 4 часа, если скорость клубочковой фильтрации была менее 30 мл/мин, и еще через 6 часов). После центрифугирования плазму анализировали на содержание йода, используя радиографическую флюоресценцию. Значение клиренса контрастного вещества коррелировало с клиренсом инулина, оцененного в те же временные интервалы [26].

У пациентов с почечной недостаточностью и сниженной клубочковой фильтрацией время выделенных почками йодистых контрастных веществ удлинится и может продолжаться несколько недель. Период внепочечного выделенных через желчь и тонкую кишку также увеличивается [37, 38].

И хотя сывороточный креатинин не является идеальным маркером скорости клубочковой фильтрации, так как он фильтруется клубочками и выделяется канальцами [5], а уровень сывороточного креатинина не является достоверным показателем нефротоксического действия контрастного вещества, его можно использовать как точный тест у пациентов с нарушениями функции почек для оценки дальнейших нарушений почечной функции после введения контрастного вещества. Связь между падением скорости клубочковой фильтрации и подъемом уровня сывороточного креатинина становится более достоверной при снижении скорости клубочковой фильтрации более чем на 50% [5].

Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR) рекомендует следующие руководящие принципы для измерения уровня сывороточного креатинина перед введением йодистого контрастного вещества (табл. 10.1) [19].

Уровень почечных ферментов (аланин-аминопептидаза, альфа-глутамилтрансфераза и алкалин-фосфатаза), лизосомальных ферментов (β -глюкуронидаза, N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (β -NAG) и цитозольных ферментов (лактат дегидрогеназа, лецин-аминопептидаза, β -глюкозидаза) часто повышается после введения контрастного вещества [3, 5, 39, 40]. Однако связи между снижением скорости клубочковой фильтрации и наличи-

Таблица 10.1. Руководящие принципы ESUR для измерения уровня сывороточного креатинина перед введением йодистого контрастного вещества [19]

На время проведения контрастного усиления необходимо идентифицировать пациентов с повышенной вероятностью отклонений от нормы уровня сывороточного креатинина	Лечащий врач должен собрать анамнез пациента в отношении <ul style="list-style-type: none"> – заболеваний почек – операций на почках – протеинурии – сахарного диабета – гипертензии – подагры – приема нефротоксичных лекарственных препаратов (недавнего) ответы должны поступить в рентгенологическое отделение вместе с заявкой на исследование результаты, исследования уровня сывороточного креатинина, выполненные не более чем за 6 месяцев до настоящего исследования желателен направить вместе с заявкой на исследование
При плановых исследованиях ознакомиться с действиями	<ul style="list-style-type: none"> – Положительными ответами на один и более вопросов – Патологическими значениями уровня сывороточного креатинина на момент опроса – Процедурами, требующими внутриартериального введения контрастного вещества – Уровень сывороточного креатинина должен измеряться в течение 7 дней до исследования – Рентгенологическое отделение должно быть проинформировано, по меньшей мере за 24 часа, если у пациента перед плановым исследованием повысился уровень сывороточного креатинина, чтобы можно было внести коррективы в расписание исследований
При неотложных исследованиях	<ul style="list-style-type: none"> – В неотложных ситуациях сывороточный креатинин можно не исследовать – Если исследование можно отложить без угрозы для пациента, нужно исследовать сывороточный креатинин
У пациентом с повышенным уровнем сывороточного креатинина	<ul style="list-style-type: none"> – применить альтернативный метод обследования, не требующий введения рентгеноконтрастного вещества – приостановить введение нефротоксичных лекарственных препаратов по крайней мере за 24 часа – быть уверенным, что пациент хорошо гидратирован – использовать низко- и изоосмолярные контрастные вещества

ем энзимирии после введения контрастного вещества не установлено [40]. Пик энзимирии наблюдается в течение первых 6 часов после введения контрастного вещества и возвращается к исходным показателям в течение 24–48 часов. По сути, это «нормальный» ответ почек на введение контрастного вещества, и он имеет малое значение в клинической оценке нефротоксического действия контрастного вещества [39, 40].

Маркеры канальцевой функции – N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза и α1-микроглобулин [41]. N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза – фермент, локализующийся в клетках проксимальных канальцев, является высокочувствительным, но неспецифическим ферментом для выявления повреждения

проксимальных отделов почечных канальцев [42]. Уровень $\alpha 1$ -микроглобулина измеряют для оценки общего канальцевого повреждения (проксимального и дистального) [41].

Langer et al. [43] оценили действие иотролана и иопромида на экскрецию канальцевых мембранных белков и не выявили существенных различий между влиянием этих двух контрастных веществ. F. Stacul, H.S. Thomsen [44] считают, что нет никаких данных о большей нефротоксичности неионных димеров, чем неионных мономеров, хотя по некоторым данным утверждается противоположное. Это заключение сделано на основе обследования пациентов со сниженной почечной функцией. В сравнительном исследовании иодиксанола и иогексола [45] оба препарата незначительно изменяли уровень сывороточного креатинина и одинаково изменяли параметры функции канальцев. В другом исследовании [46] иогексол вызывал большее усиление выведения с мочой некоторых ферментов и альбуминов, чем иотролан. Dawson P. [47] также считает, что при использовании неионных димеров токсическое воздействие контрастного вещества на канальцевые клетки уменьшается.

Как уже говорилось в главе 7, у пациентов, принимающих метформин, необходимо осуществлять мониторинг почечной функции (сывороточный креатинин, сывороточная молочная кислота, pH крови). Цель такого наблюдения – исключить возможные проявления молочнокислого ацидоза (рвота, сонливость, тошнота, боли в эпигастрии, анорексия, летаргия, диарея, жажда). Подтвердить клинические подозрения о развитии у пациента молочнокислого ацидоза могут помочь результаты лабораторного исследования крови – $pH < 7,25$, *уровень молочной кислоты* > 5 ммоль [48]. Подтвержденный диагноз требует соответствующего интенсивного лечения.

Нефротоксичность контрастного вещества может увеличить риск развития тяжелых непочечных осложнений и удлинить время пребывания в стационаре [49].

Период полувыведения йодистых контрастных веществ у пациентов с нормальной скоростью клубочковой фильтрации примерно 2 часа. У пациентов с тяжелой почечной дисфункцией, в зависимости от выраженности почечной недостаточности, он может удлиняться и превышать 30 часов, поэтому у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности концентрация контрастного вещества в плазме остается высокой продолжительный период времени. Такие пациенты имеют риск побочного действия контрастного вещества на нервную систему, с развитием конвульсий и угнетением дыхания. На ЦНС воздействуют либо непосредственно контрастное вещество, либо уремия [50].

При хронической почечной недостаточности у пациентов после урографии с использованием высокой дозы контрастного вещества описаны тяжелые поздние побочные реакции, включая кожные высыпания, васкулиты и отек слюнных желез [51].

Для снижения риска таких осложнений контрастное вещество должно быть выведено из организма как можно быстрее. Эффективным способом выведения контрастного вещества из организма может быть гемодиализ [50–56].

10.2. Роль гемодиализа в выведении йодистых контрастных веществ при нефропатии

У 80% пациентов [15] с тяжелой почечной недостаточностью, нуждающихся в госпитализации или диализе, уровень сывороточного креатинина почти всегда повышается в течение первых 24 часов [57], с пиком на 2–3-й день после инъекции контрастного вещества, и возвращается к исходному уровню в течение двух недель. У пациентов с нефропатией может возникнуть необходимость в кратковременном гемодиализе, что удлиняет время пребывания в стационаре и увеличивает риск длительного нарушения функции почек [16, 17, 58, 59].

И хотя немногим пациентам с нефропатией после введения контрастного вещества требуется диализ, приходится констатировать, что у них плохой прогноз кратко- или долгосрочной выживаемости [15]. Половине из них нужен постоянный диализ (< 1 года), а остальным требуется долгосрочный диализ. Уровень смертности среди пациентов, у которых потребовался кратко- или долгосрочный диализ, высокий – 12–37% [15].

Длительное нарушение функции почек, требующее гемодиализа, является редкостью и проявляется в незначительном числе наблюдений [2–4, 7, 11, 60], необходимость гемодиализа возникает в 10–25% у пациентов с развившейся нефропатией после введения контрастного вещества, особенно при развитии олигурии [61, 62].

На выведение из организма контрастного вещества путем гемодиализа влияет несколько факторов (табл. 10.2) [63].

Во-первых, чем меньше размер и вес молекул контрастного вещества в растворе, тем быстрее и легче они проходят через мембраны. Сравнение значений диализанса (*диализанс = скорость потока крови при гемодиализе × соотношение экстракции*) контрастного вещества показало бессмысленность сравнения временного периода между введением контрастного

Таблица 10.2. Факторы, влияющие на элиминацию контрастного вещества путем гемодиализа [63]

Контрастные вещества	Размер и вес молекул Способность связываться с белками Электрический заряд Гидрофильность
Процедура гемодиализа	Проницаемость и площадь поверхности гемодиализирующей мембраны Материал диализирующей мембраны Скорость потока крови Скорость потока диализата Длительность диализа
Факторы, связанные с пациентом	Степень печеночной и почечной экскреции Концентрация контрастного вещества в плазме крови

вещества и началом диализа. К тому же условия диализа отличаются от исследования к исследованию.

При одинаковых условиях диализанс неионного мономерного контрастного вещества может быть несколько выше, чем ионного димерного контрастного вещества, частично за счет меньшего молекулярного веса и размера первого [51]. В то же время характеристики выведения путем гемодиализа неионного димера иодиксанола, имеющего высокую гидрофильность, очень низкую связываемость с белками и молекулярную массу почти вдвое больше, чем у иогексола, одинаковы с ним [52]. С другой стороны, связывание с белками, определяемое средствами равновесного диализа, у ионного димера иоксаглата выше и равно $7,6 \pm 1,5\%$, тогда как у иогексола оно составляет $1,5 \pm 0,3\%$. Эти различия могут частично объяснять тот факт, что иогексол более легко элиминируется, чем иоксаглат [51].

Во-вторых, склонность связываться с белками плазмы, которую имеют молекулы больших размеров, также снижает эффективность гемодиализа контрастных веществ.

Гидрофильность неионных контрастных веществ является важным фактором при оценке способности их молекул связываться с белками. *Чем выше гидрофильность, тем ниже сродство молекул контрастного вещества к белкам.*

Другим возможным фактором является агрегация молекул, которая наблюдается при использовании иоксаглата и приводит к формированию больших частиц, которые при гемодиализе хуже проходят через мембраны.

Электрический заряд молекулы также влияет на диализанс. Иоксаглат почти полностью диссоциирует в плазме и имеет отрицательный заряд.

Поскольку у мембран диацетата целлюлозы (которая используется в аппаратах для гемодиализа) имеется небольшой отрицательный заряд, раствор с отрицательным зарядом, такой как иоксаглат, не так легко проходит через мембрану [51].

Степень печеночной и почечной экскреции (у пациентов без анурии) может также влиять на скорость выведения контрастного вещества во время гемодиализа у пациентов с хронической почечной недостаточностью [53, 54].

Скорость клиренса контрастного вещества через полиакрилонитриловые мембраны в 1,5–3 раза выше, чем через купрофановые мембраны [64], в то время как не выявлено различий скорости клиренса контрастного вещества через полиамидные и гемофановые мембраны [55].

Скорость потока крови, по-видимому, особого значения не имеет. Удаление контрастного вещества может быть осуществлено при низкой скорости потока без потери эффективности, и это предпочтительно у пациентов с уремией, которые склонны к развитию неравновесного синдрома при быстром удалении низкомолекулярных веществ во время интенсивного диализа [56].

На элиминацию влияют осмотические процессы. Через диализирующую мембрану проходит большое количество субстанций, когда диализу подвергается раствор высокой концентрации.

Таким образом, путем диализа у пациентов с высоким уровнем контрастного вещества в плазме можно достичь быстрого снижения его концентрации в крови. Для выведения контрастного вещества может быть эффективным короткое время диализа – 2 часа [55].

Некоторые авторы считают, что диализ следует проводить сразу же после внутривенного введения контрастного вещества. Так, Younathan et al. [65] провели проспективное клиническое исследование для оценки этого предположения при лечении 10 пациентов, которые находились на постоянном гемодиализе (3 раза в неделю). Пациентам вводили от 40 до 225 мл неионного контрастного вещества и осуществляли клиническое и лабораторное исследования. Никаких существенных побочных проявлений выявлено не было, и ни у одного из пациентов не возникло клинической потребности в немедленном диализе. В среднем интервал между введением контрастного вещества и гемодиализом был 23 часа (16–47 часов). *Немедленное выполнение гемодиализа после рентгенологических исследований с внутривенным введением контрастного вещества в рутинной практике маловероятно* [65].

Lehnert et al. [66] показали, что при гемодиализе выводятся контрастные вещества, но сам он не оказывает воздействия на проявления нефротоксичности контрастного вещества. Таким образом, имеется несколько причин, чтобы отказываться от гемодиализа как меры предотвращения нефротоксичности контрастного вещества.

Во-первых, время между введением контрастного вещества и началом диализа слишком продолжительное и нефротоксичность проявляется уже перед гемодиализом. Во-вторых, контрастное вещество не выводится при гемодиализе настолько, чтобы оказывать существенное воздействие на предотвращение развития нефропатии, вызванной контрастным веществом. Так, при использовании методики низкого кровотока 139 ± 8 мл/мин из организма выводится только одна треть введенной дозы контрастного вещества [66].

Согласно исследованиям *in vitro*, гемодиализация имеет преимущества перед гемофильтрацией и низкопоточковым гемодиализом при выведении контрастного вещества [67]. Gouge et al. [68] отметили больший клиренс при высокопоточковом диализе по сравнению с низкопоточковым диализом, особенно при высоких ультрафильтрационных скоростях. Okahisa et al. [69] использовали модель с бычьей кровью и установили, что при гемодиализации контрастное вещество удаляется более эффективно, чем при гемофильтрации. Напротив, Matzkies et al. [55] не выявили различий клиренса иопромиды при высоко- и низкопоточковом диализе *in vivo*. Они установили, что элиминация иопромиды не зависит от размера пор в мембране во время гемодиализа.

В литературе имеются сведения о влиянии контрастных веществ на пациентов, находящихся на диализе. Так, 10 больным вводили иопромид (в среднем 107,5 мл одному пациенту) остаточная почечная функция, рассчитанная как среднее значение клиренса почечного креатинина и почеч-

Таблица 10.3. Руководящие принципы ESUR для диализа и введения контрастных веществ [63]

Пациентам на диализе	Рекомендации
Гемодиализ – все контрастные вещества могут быть выведены путем гемодиализа	<ol style="list-style-type: none"> 1) Избегать осмотической и жидкостной перегрузки 2) нет необходимости коррелировать время введения контрастного вещества с сеансом гемодиализа 3) нет необходимости в дополнительных сеансах гемодиализа для удаления контрастного вещества
Непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ – все контрастные вещества могут быть удалены путем перитонеального диализа	<p><i>Рентгенологическое исследование</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) для защиты остаточной почечной функции пользоваться руководящими принципами ESUR по предотвращению нефротоксичности, вызванной контрастными веществами 2) гидратацию следует осуществлять только после тщательной оценки жидкостного баланса пациента 3) гемодиализ не рекомендуется <p><i>МР-исследование</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) для защиты остаточной почечной функции использовать только дозы, не превышающие 0,3 ммоль/кг веса тела для контрастных веществ на основе гадолиния 2) гемодиализ не рекомендуется
Пациентам с сильно сниженной функцией почек	<ol style="list-style-type: none"> 1) для защиты остаточной почечной функции – пользоваться руководящими принципами ESUR по предотвращению нефротоксичности, вызванной контрастными веществами (гидратация, использование малых доз низкоосмолярных контрастных веществ) 2) гемодиализ не нужен 3) при МРТ-исследованиях избегать доз контрастных веществ на основе гадолиния, превышающих 0,3 ммоль/кг веса тела

ной мочевины, была измерена за день до введения контрастного вещества (исходный уровень) и на 1–7-й, 10-й и 30-й день после рентгеноконтрастного исследования. При этом было установлено, что введение иопромида не приводит к изменениям остаточной почечной функции у пациентов, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе. Тем не менее *неионные низкоосмолярные контрастные вещества у пациентов, находящихся на гемодиализе, следует использовать в минимально возможных дозах и только тогда, когда имеются прямые клинические показания* [70].

ESUR разработало руководящие принципы для диализа и введения контрастных веществ (табл. 10.3) [63].

10.3. Выведение контрастного вещества путем перитонеального диализа

Moon et al. [56] описали результаты перитонеального диализа у 3 пациентов с хронической почечной недостаточностью (сывороточный креатинин 389–804 мкмоль/л), которым была выполнена коронарная ангиография с иогексолом (0,6–2 г/кг веса тела). Прерывистый автоматизированный

перитонеальный диализ (36–60 л диализирующей жидкости) позволил удалить 43–72% иогексола через 16–18 часов.

В другом исследовании прерывистый перитонеальный диализ в течение 64 часов позволил удалить 56% введенного диатризоата меглюмина [71].

Непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ у 10 пациентов с хронической почечной недостаточностью позволил удалить 54% (36–80%) введенной дозы иопамидола 300 (30 мл) через 7 дней при использовании 8 л диализирующей жидкости в день. В течение такого же периода 27% (36–80%) введенного контрастного вещества было выведено с мочой [72].

Таким образом, *перитонеальный диализ также является эффективным в удалении контрастного вещества из организма, но он более длителен, чем традиционный гемодиализ.*

Schindler et al. [67] считают, что именно гемодиализация и высокопоточковый гемодиализ с высокой скоростью кровотока должны и дальше исследоваться на предмет их использования для экстракорпорального лечения для предотвращения нефропатии, вызванной воздействием контрастного вещества.

Schindler et al. [67] и Morcos [73] не разделяют точку зрения о «профилактическом гемодиализе» для предотвращения нефропатии, вызванной воздействием контрастного вещества, поскольку *даже самые эффективные методы профилактики нефротоксичности контрастного вещества не работают, если они использованы слишком поздно.* В то же время Schindler et al. [67] отмечают, что *если прямая токсичность молекулы контрастного вещества играет важную роль в развитии нефропатии, вызванной воздействием контрастного вещества, то даже отсроченный гемодиализ будет иметь важное клиническое значение.*

Нефротоксичность контрастного вещества можно перепутать с синдромом множественной эмболии холестериновыми бляшками, развивающимися после ангиографических исследований [2, 4] в результате травмирования атеросклеротически измененных кровеносных сосудов. Острая почечная недостаточность, краевые некрозы на пальцах конечностей, некрозы кожи (пятнистое поражение), вторичные абдоминальные боли, обусловленные абдоминальной ишемией, являются характерными проявлениями этого синдрома [4]. *При гистологическом исследовании почек выявляются патогномичные микрососудистые холестериновые эмболы [1].*

10.4. Элиминация контрастных веществ на основе гадолиния

Введение контрастного вещества на основе гадолиния для МРТ-исследования (0,1–0,3 ммоль/кг веса тела) не вызывает никаких существенных изменений почечной функции [41, 74–76]. У нормальных пациентов период полувыведения контрастных веществ на основе гадолиния примерно равен 1,5 часам и 90% введенной дозы выводится через почки в течение первых 24 часов.

Однако МРТ-исследование с контрастным усилением (а в последнее время и КТ-исследование с контрастным усилением препаратами на основе гадолиния) часто требуется у пациентов с терминальной стадией заболевания почек. Период полувыведения контрастного вещества на основе гадолиния у пациентов с существенным снижением почечной функции может быть удлинён до нескольких часов в зависимости от степени почечной недостаточности. У таких пациентов более 80% введённой дозы обычно выводится в течение 7 дней.

Задержка выведения гадолиния у пациентов с существенной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 30 мл/мин или меньше) требует проведения таким пациентам гемодиализа. Внепочечная элиминация гадолиния очень незначительна (менее 2% от введённой дозы выделяется с калом в течение 5 дней после инъекции) [74].

Контрастные вещества для МРТ-исследования на основе гадолиния легко выводятся при гемодиализе и безопасны [74, 75]. После трёх сеансов гемодиализа через 6 дней было выведено 97% первоначальной концентрации гадодиамида [74]. В другом исследовании у 70 пациентов никаких побочных действий контрастного вещества выявлено не было [75]. Сообщается также о 6 пациентах, которым гемодиализ выполнен через 3 дня после введения гадолиний-содержащего контрастного вещества, всего потребовалось 4 сеанса гемодиализа для почти полного его удаления [75].

Непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ в течение 20 дней позволяет вывести 69% от общего количества введённого контрастного вещества на основе гадолиния [74], что отражает его низкий перитонеальный клиренс. Также не выявлено метаболизма или трансметаллизации и каких-либо побочных реакций, связанных с контрастным веществом. Медленное удаление, вероятно, является следствием распределения диализирующей жидкости в перитонеальной полости и ограниченными возможностями брюшины как диализирующей мембраны. Перитонеальный клиренс гадопентетата димеглюмина у пациентов, которым выполняли непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ был примерно 5 мл/мин. Никаких побочных эффектов в течение 7-дневного мониторинга не наблюдалось [41].

Таким образом, гемодиализ является эффективным способом выведения из организма йодистых, а также гадолиний-содержащих контрастных веществ. Время начала диализа не обязательно согласовывать со временем введения контрастных веществ. Однако следует помнить, что гемодиализ не защищает от нефротоксического действия контрастных веществ (см. табл. 10.2).

Гемодиализ сразу же после введения контрастного вещества не показал эффективности в предотвращении нефропатии у пациентов с уже имеющейся почечной недостаточностью, и он даже усиливает риск нефропатии [77].

У пациентов с высоким риском (средний уровень креатинина 265 мкмоль/л) гемофильтрация, по-видимому, оказывает защитное действие, включая существенное снижение внутрибольничной смертности и смертности в течение первого года по сравнению с рутинной гидратационной терапией [78]. Однако высокая стоимость и сложность проведения гемодиализа могут ограничить его широкое применение при процедурах, требующих использования контрастного вещества [15].

Литература

1. Morcos S.K. Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers // Br. J. radiology. 1998. V. 7. P. 357–365.
2. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media // Kidney Int. 1989. V. 36. P. 730–740.
3. Idee M.J., Beaufils H., Bonnemain B. Iodinated contrast media-induced nephropathy: pathophysiology, clinical aspects and prevention // Fundam. Clin. Pharmacol. 1994. V. 8. P. 193–206.
4. Rudnick M.R., Berns J.S., Cohen R.M., Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism – a clinical review // Am. J. Kidney Dis. 1994. V. 24. P. 713–727.
5. Idee M.J., Bonnemain B. Reliability of experimental models of iodinated contrast media-induced acute renal failure: from methodological considerations to pathophysiology // Invest. Radiol. 1996. V. 31. P. 230–241.
6. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.W. and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report // Eur. Radiol. 1999. V. 9. P. 1602–1613.
7. Porter G.A. Radiocontrast-induced nephropathy // Nephrol. Dial. Transpl. 1994. V. 9. P. 146–156.
8. Solomon R. Contrast medium-induced acute renal failure // Kidney Int. 1998. V. 53. P. 230–242.
9. Morcos S.K., Thomsen H.S. Adverse reactions to iodinated contrast media // Eur. Radiol. 2001. V. 11. P. 1267–1275.
10. Carraro M., Malalan F., Antonione R. et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial // Eur. Radiol. 1998. V. 8. P. 144–147.
11. Barrett B.J. Contrast nephrotoxicity // J. Am. Soc. Nephrol. 1994. V. 5. P. 125–137.
12. Rudnik M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial // Kidney Int. 1995. V. 47. P. 254–261.
13. Golman K., Almen T. Contrast media-induced nephrotoxicity, survey and present state // Invest. Radiol. 1985. V. 20. P. S92–S97.
14. Margulies K.B., McKinley L.J., Cavero P.G., Burnett J.C. Induction and prevention of radiocontrast-induced nephropathy in dogs with heart failure // Kidney Int. 1990. V. 38. P. 1101–1108.
15. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. CMAJ. 2005. 24. V. 172. P. 1461–1471.
16. Rich M.W., Crecelius C.A. Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study // Arch. Intern. Med. 1990. V. 50. P. 1237–1242.

17. Brezis M., Epstein F.H. A closer look at radiocontrast-induced nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 1989. V. 320. P. 179–181.
18. Katzberg R. New and old contrast agents: physiology and nephrotoxicity // *Urol. Radiol.* 1988. V. 10. P. 6–11.
19. Thomsen H.S., Morcos S.K. and members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) in which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration? // *Eur. Radiol.* [serial online]. December 31. 2004.
20. Duerinckx A., Kumar M. Creatinine clearance, serum creatinine, clinical risk factors, and contrast-induced nephropathy (CIN): What is right for older patients? // *RSNA*. 2004. Abstract, Code: SSK08-08. Available at Accessed February. 2005.
21. Holweger K., Bokemeyer C., Lipp H.P. Accurate measurement of individual glomerular filtration rate in cancer patients: an ongoing challenge // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2005. Jul 13. [Epub ahead of print].
22. Sjostrom P., Tidman M., Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2005. V. 65. P. 111–124.
23. Tan G.D., Lewis A.V., James T.J. et al. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance // *Diabetes Care.* 2002. V. 25. P. 2004–2009.
24. Grubb A., Bjork J., Lindstrom V. et al. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2005. V. 65. P. 153–162.
25. Chasson A. L., Grady H.J., Stanley M.A. Determination of creatinine by means of automatic chemical analysis // *Am. J. Clin. Pathol.* 1961. V. 35. P. 83–88.
26. Erley C.M., Bader B.D., Berger E.D. et al. Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients // *Critical Care Medicine.* 2001. V. 29. P. 1–11.
27. Guesry P., Kaufman L., Orloff S. et al. Measurement of glomerular filtration rate by fluorescent excitation of non-radioactive meglumine iohalamate // *Clin. Nephrol.* 1975. V. 3. P. 134–138.
28. Sjoberg S., Hellsten S., Almen T. et al. Estimating kidney function during urography. Comparison of contrast medium clearance and simultaneous ⁵¹Cr-EDTA clearance // *Acta Radiol.* 1987. V. 28. P. 587–592.
29. Gaspari F., Perico N., Ruggenenti P. et al: Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995. V. 6. P. 257–263.
30. Almen T., Frennby B., Sterner G. Determination of glomerular filtration rate with contrast media. In: Thomsen H.S., Muller R.N., Mattrey R.F. (eds) *Trends in contrast media.* Springer, Berlin Heidelberg New York. 1999. P. 81–94.
31. Brown S.C., O'Reilly P.H. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard // *J. Urol.* 1991. V. 146. P. 675–679.
32. Lundqvist S., Hietala S.O., Berglund C., Karp K. Simultaneous urography and determination of glomerular filtration rate. A comparison of total plasma clearances of iohexol and ⁵¹Cr-EDTA in plegic patients // *Acta Radiol.* 1994. V. 35. P. 391–395.
33. Boijesen M., Granerus G., Jacobsson L., Bjorneld L., Aurell M., Tylene U. Glomerular filtration rate estimated after multiple injections of contrast medium during angiography // *Acta Radiol.* 1988. V. 29. P. 669–674.

34. Frennby B., Sterner G., Almen T. et al. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure—a comparison between different clearance techniques // *Clin. Nephrol.* 1995. V. 43. P. 35–46.
35. Lindblad H.G., Berg U.B. Comparative evaluation of iohexol and inulin clearance for glomerular filtration rate determinations // *Acta Paediatr.* 1994. V. 83. P. 418–422.
36. Brown S.C., O'Reilly P.H. The estimate of glomerular filtration rate during urography. Acceptability of a nonionic contrast medium as a marker of renal function // *Invest. Radiol.* 1992. V. 27. P. 774–778.
37. Towart R., Golman K. Experimental testing of iodinated contrast media before human testing. In: Thomsen H.S., Muller R.N., Mattrey R.F. (eds) *Trends in contrast media.* Springer, Berlin Heidelberg New York. 1999. P. 51.
38. Katzberg W.R. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity // *Radiology.* 1997. V. 204. P. 297–312.
39. Morcos S.K., Epstein F.H., Haylor J., Dobrota M. Aspects of contrast media nephrotoxicity // *Eur. J. Radiol.* 1996. V. 23. P. 178–184.
40. Berg K.J., Jakobsen J.A. Nephrotoxicity related to X-ray contrast media // *Adv. X-ray Contrast.* 1993. V. 1. P. 10–18.
41. Tombach B., Bremer C., Reimer P. et al. Renal Tolerance of a Neutral Gadolinium Chelate (gadobutrol) in Patients with Chronic Renal Failure: Results of a Randomized Study // *Radiology.* 2001. V. 218. P. 651–657.
42. Guder W. Enzyme distribution along the nephron // *Kidney Int.* 1984. V. 26. P. 101–103.
43. Langer M., Langer R., Zwicker C. et al. Clinical and nephrologic tolerance of iopromide and iotrolan in computed tomography // *Invest. Radiol.* 1991. V. 26. Suppl. 1. P. S83.
44. Stacul F., Thomsen H.S. Nonionic monomers and dimers // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. 756–761.
45. Jakobsen J.A., Berg K.J., Nossen J.O. Renal function and contrast retention after angiography in patients with severe renal failure // *Acta Radiol.* 1994. V. 35. Suppl. 394. P. S38.
46. Clauss W., Dinger J., Meissner C. Renal tolerance of iotrolan 280 – a meta-analysis of 14 double-blind studies. *Eur Radiol.* 1995. V. 5. Suppl. 2. P. 79.
47. Dawson P. The non-ionic isotonic contrast agents. Prospectives and controversies // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. S20–S24.
48. Thomsen H.S., Morcos S.K., ESUR Contrast Media Safety Committee. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin dependent diabetics after administration of contrast media // *Eur. Radiol.* 1999. V. 9. P. 738–740.
49. Thomsen H.S., Morcos S.K. Radiographic contrast media // *B. J. U. Int.* 2000. V. 86. Suppl. 1. P. 1–10.
50. Kierdorf H., Kinder J., Winterscheid R. et al. Elimination of the nonionic contrast medium iopromide in end-stage renal failure by haemodialysis. In: Taenzer V., Wende S. (eds) *Recent developments in nonionic contrast media.* Thieme, Stuttgart. 1989. P. 119–123.
51. Furukawa T., Ueda J., Takahashi S., Sajaguchi K. Elimination of low-osmolality contrast media by haemodialysis // *Acta Radiol.* 1996. V. 37. P. 966–971.
52. Sterner G., Frennby B., Mansson S. et al. Assessing residual renal function and efficiency of hemodialysis: an application for urographic contrast media // *Nephron.* 2000. V. 85. P. 324–333.
53. Waaler A., Svaland M., Fauchald P. et al. Elimination of iohexol, a low osmolar nonionic contrast medium, by haemodialysis in patients with chronic renal failure // *Nephron.* 1990. V. 56. P. 81–85.

54. Ueda J., Furukawa T., Takahashi S., Sakaguchi K. Elimination of ioversol by hemodialysis // *Acta Radiol.* 1996. V. 37. P. 826–829.
55. Matzkies F.K., Tombach B., Kisters K. et al. Clearance of iopromide during haemodialysis with high and low flux membranes // *Acta Radiol.* 1999. V. 40. P. 220–223.
56. Moon S.S., Back S.E., Kurkus J., Nilsson-Ehle P. Haemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function // *Nephron.* 1995. V. 70. P. 430–437.
57. Barrett B.J. Contrast nephrotoxicity // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994. V. 5. P. 125–137.
58. Cox C.D., Tsikouris J.P. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature // *J. Clin. Pharmacol.* 2004. V. 44. P. 327.
59. Sabeti S., Schillinger M., Mlekusch W. et al. Reduction in renal function after renal arteriography and after renal artery angioplasty // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2002. V. 24. P. 156–160.
60. Thomsen H.S. Contrast nephropathy. In: Thomsen H.S., Muller R.N., Mattrey R.F. (eds) *Trends in contrast media.* Springer, Berlin Heidelberg New York. 1999. P. 103–116.
61. Porter G.A. Contrast associated nephropathy // *Am. J. Cardiol.* 1989. V. 64. P. 22E–26E.
62. Fenves A.Z., Allgren R.L. Radio contrast dye-induced acute tubular necrosis (ATM): a trial natriuretic peptide (ANP) vs placebo // *Am. Soc. Nephrol.* 1995. V. 6. P. 463.
63. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.W. and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Dialysis and contrast media // *Eur. Radiology.* 2002.
64. Matzkies F.K., Reinecke H., Tombach B. et al. Reduced iopromide elimination in hemodialysis with cuprophan membranes // *Acta Radiol.* 2000. V. 41. P. 671–673.
65. Younathan C.M., Kaude J.V., Cook M.D. et al. Dialysis is not indicated immediately after administration of non-ionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis // *Am. J. Roentgenol.* 1994. V. 163. P. 969–971.
66. Lehnert T., Keller E., Gondolf K. et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. V. 13. P. 358–362.
67. Schindler R., Stahl C., Venz S. et al. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. V. 16. P. 1471–1474.
68. Gouge S.F., Moore J.J., Atkins F., Hirszel P. Radio-contrast removal by dialysis membranes // *Blood. Puri J.* 1991. V. 9. P. 182–187.
69. Okahisa T., Sogabe M., Hayashi S. et al. Contrast medium-removing effect of hemofiltration and hemodiafiltration // *Med. Invest.* 1998. V. 45. P. 87–93.
70. Dittrich E., Putteringer H., Schillinger M. et al. Effect of radio contrast media on residual renal function in peritoneal dialysis patients – a prospective Study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005 Jul 26; Epub ahead of print.
71. Brooks M.H., Barry K.G. Removal of iodinated contrast material by peritoneal dialysis // *Nephron.* 1973. V. 12. P. 10–14.
72. Donally P.K., Burwell N., McBurney A. et al. Clearance of iopamidol, a non-ionic contrast medium, by CAPD in patients with end-stage renal failure // *Br. J. Radiol.* 1992. V. 65. P. 1108–1113.
73. Morcos S.K. Prevention of contrast media-induced nephrotoxicity after angiographic procedures // *J. Vasc. Intervent. Radiology.* 2005. V. 16. P. 13–23.
74. Joffe P., Thomsen H.S., Meusel M. The pharmacokinetics of gadodiamide in patients with severe renal insufficiency treated conservatively or undergoing hemodialysis or continuously ambulatory peritoneal dialysis // *Acad. Radiol.* 1998. V. 5. P. 491–502.

75. Okada S., Katagiri K., Kumazaki T., Yokoyama H. Safety of gadolinium contrast agents in haemodialysis patients // *Acta Radiol.* 2001. V. 42. P. 339–341.
76. Dorsam J., Knopp M.V., Schad L. et al. Elimination of gadolinium-DTPA by peritoneal dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995. V. 10. P. 1228–1230.
77. Vogt B., Ferrari P., Schonholzer C. et al. Preemptive haemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful // *Am. J. Med.* 2001. V. 111. P. 692–698.
78. Marenzi G., Marana I., Lauri G. et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 349. P. 1333–1340.

Глава 11. Лечение генерализованных побочных реакций на рентгеноконтрастные вещества

Большинство серьезных побочных реакций на контрастные вещества проявляются в течение 30 минут после их внутрисосудистого введения. Поэтому пациенты с факторами риска в больницах Европы, как правило, наблюдаются в течение часа [1]. В нашем институте больному после выполнения исследования мы предлагаем непродолжительное время посидеть в кресле рядом с кабинетом компьютерной томографии, ответить на вопросы обследовавшего его врача. В течение этого времени, а это не менее 30 минут после завершения исследования, врач не акцентируя внимания больного, оценивает его поведение и основные функции жизнедеятельности. Больному мы всегда советуем попить дома чаю и не задерживать мочеиспускание. Больным или лицам, их сопровождающим, рекомендуем также звонить врачу, проводившему обследование, в случаях возникновения каких-либо вопросов или изменения состояния больного.

В целом следует подчеркнуть, что путем распознавания и лечения патологических побочных реакций на контрастное вещество можно предотвратить развитие тяжелых состояний, в том числе угрожающих жизни больного [2].

Большинство кожных реакций, обусловленных проявлением побочного действия контрастного вещества, являются слабовыраженными и чаще всего проходят самостоятельно [3, 4], хотя их можно лечить гидрокортикоستيоидами и антигистаминными препаратами до исчезновения симптомов [5].

По данным опроса, проведенного ESUR, 92% опрошенных рентгенологов считают необходимым наличие кортикостероидов в реанимационном наборе. Даже при развитии острой генерализованной реакции прием стероидов может помочь предотвратить дальнейшее ухудшение состояния пациента с острой анафилактической реакцией [6].

Побочные реакции на лекарства, по данным Bordet et al. [7], встречаются в 3,19%, однако в целом мировые данные противоречивы – от 1,5 до 30% [8].

Каждая побочная реакция на лекарство увеличивает стоимость лечения одного пациента на \$2000 – 2200 [7].

Естественно, что лечение побочных реакций приводит и к удорожанию рентгеноконтрастных исследований [9]. Так, Valles et al. [10] провели исследование, в котором были рассмотрены только прямые затраты на выполнение КТ, а непрямые затраты были проигнорированы. Расчеты велись в евро. Стоимость контрастных препаратов в 1995–1998 гг. была 0,05 евро за 1 мл высокоосмолярных и 0,4 евро за 1 мл низкоосмолярных контрастных веществ. Таким образом, низкоосмолярные контрастные вещества были в 7 раз дороже высокоосмолярных [10]. Были использованы высокоосмолярное контрастное вещество – диатриазат меглюмина (урографин) и низкоосмолярные контрастные вещества – иопромид (ультравист), иоверсол (оптирей), иопентол (имагопак) или иогексол (омнипак). Стоимость каждой дозы 10 мг метоклопрамида составляла 0,11 евро. Стоимость лечения легких реакций и реакций средней тяжести была рассчитана суммированием стоимости дозы гидрокортизона, адреналина, антигистаминных H₁-блокаторов, метоклопрамида и ингаляции β_2 -агонистов. Стоимость лечения легких и средней тяжести реакций оценили в 5 евро. Стоимость лечения тяжелых побочных реакций была рассчитана согласно стоимости дневного пребывания на обычной больничной койке (102 евро) и в реанимации (257 евро). Стоимость лечения тяжелых реакций в отделении компьютерной томографии без госпитализации была равноценна стоимости пребывания пациента на обычной больничной койке – 102 евро [10].

Поэтому для снижения прямых затрат лучше использовать безопасные рентгеноконтрастные средства – неионные мономеры и неионные димеры [9]. Улучшение физико-химических свойств молекул контрастных веществ привело к существенному снижению частоты острых побочных реакций [2, 11]. Однако побочные реакции все же остаются и являются причиной беспокойства. Рентгенологи должны уметь лечить такие реакции немедленно.

По западным стандартам манипуляционные, в которых вводятся контрастные вещества, в том числе кабинеты компьютерной томографии, должны быть оснащены соответствующим оборудованием, включая тонометр для измерения артериального давления, стетоскоп, баллон с кислородом или настенную подводку с соответствующими масками и трубками, настенный или портативный отсос, изотонические внутривенные растворы (0,9% нормальный солевой раствор или лактат Рингера), иглы и катетеры, внутривенные канюли и набор лекарственных веществ, обычно используемых при лечении реакций на контрастные вещества, включающий ингалятор альбутерола и ингаляционную камеру, атропин, циметидин, дифенгидрамин, адреналин (в пропорции 1 : 1000 и 1 : 10 000), таблетки нитроглицерина, 20-мл ампулы нормального солевого раствора и стерильную воду для инъекций. Телефон бригады скорой помощи или реанимационной бригады должен быть четко написан и висеть на стене на видном месте. Поблизости должны находиться каталка и дефибриллятор (в самой процедурной их хранить не обязательно) [12].

При вызове врач должен оказать помощь пациенту, у которого развивается побочная реакция, очень важно в процессе разговора с больным выяс-

нить жалобы и текущие симптомы. Полезно получить информацию о пациенте, например о заболеваниях сердца и о лекарственных препаратах, которые он принимает. У пациентов с реакцией средней тяжести и тяжелой реакцией необходимо оценить жизненно важные функции. Если есть риск развития побочной реакции, то убирать бранюлю из вены не следует. Рентгенолог должен находиться поблизости в течение последующих 30–45 минут [14]. *Наблюдение необходимо до тех пор, пока все симптомы не стабилизируются и не разрешатся* [12].

Умеренные побочные реакции обычно проходят самостоятельно и не требуют активного лечения. Однако, когда они встречаются, внутривенный доступ должен быть сохранен (не следует торопиться убирать бранюлю из вены (в нашем институте мы сохраняем ее в вене до момента снятия пациента со стола компьютерного томографа).

У большинства пациентов реакции проявляются в рентгенологическом отделении, 94–100% тяжелых и смертельных реакций проявляются в течение 20 минут после инъекции контрастного вещества [13]. Однако, к счастью, большинство пациентов с тяжелыми реакциями анафилактоидного типа выздоравливают, если их лечат быстро и эффективно.

Первоочередные мероприятия в случае развития побочной реакции: оценка адекватности дыхания, *обеспечение дополнительным кислородом*, внутривенное введение физиологических жидкостей, измерение кровяного давления и частоты сердечных сокращений.

Измеряя пульс нужно беседовать с пациентом, чтобы получить дополнительную информацию в отношении дыхания, о возможных вагусных реакциях (брадикардия); приблизительно оценить систолическое давление (пульс прощупывается на лучевой артерии при систолическом давлении примерно 80–90 мм рт. ст.).

Кислород дают через маску с высокой скоростью его подачи (6–10 л/мин). Кислород очень важен при первичном лечении всех тяжелых реакций для внутрисосудистого введения контрастные вещества и для лечения неотложных состояний, не связанных с контрастными веществами, но проявляющимися в рентгенологическом отделении и ангиографическом кабинете (вагусные реакции, гипотензия, ишемия миокарда). Гипоксия может быть главным осложняющим фактором во всех этих ситуациях. Ее причиной могут быть лекарства, такие как адреналин, используемый для лечения побочных реакций. Маска для дыхания «без передышки» наиболее оптимальна. Кислород следует использовать у всех пациентов. Хронические обструктивные заболевания легких в анамнезе или эмфизема не являются противопоказаниями к началу кислородной терапии при острой реакции [14].

Внутрисосудистое введение жидкостей очень важно, и это одно из наиболее эффективных лечений гипотензии [15]. Начинать внутривенное введение жидкости необходимо раньше, чем лекарственную терапию [14].

Адреналин является эффективным лекарством при лечении реакций на контрастные вещества. α -агонистическое действие адреналина увеличивает кровяное давление и снижает периферическую вазодилатацию. Такая

вазоконстрикция уменьшает сосудистый отек и крапивницу. Уменьшение сужения бронхов достигается за счет α -агонистического действия адреналина, что вызывает положительное воздействие на сердце, усиливая силу и частоту сердечных сокращений и может увеличивать количество внутриклеточного циклического аденозин монофосфата (АМФ). Повышение уровня циклического АМФ приводит к блокаде выброса медиаторов из воспаленных клеток [14].

Использование адреналина требует особого внимания [16]. Например, у пациентов с нестабильным внутримозговым и сердечным кровообращением α -агонистическое действие больших доз адреналина может привести к гипертоническому кризу, который может вызвать инсульт или ишемию миокарда [17].

Участки β -рецепторов обычно реагируют на малые дозы лекарственного вещества, в отличие от α -участков. Но, если пациент находится на β -блокаторах, отсутствие должного действия спровоцирует рентгенолога на увеличение дозы адреналина до уровня, когда может проявиться нежелательное α -действие. Клинические проявления у пациентов с хронической астмой могут быть похожими на проявления у пациентов, получающих β -блокаторы, поскольку системный β -адренергический пониженный ответ может длительно не выявляться. Когда у таких пациентов развивается анафилактикоидная реакция с астматическими симптомами, требующая стимуляции β -рецепторов, имеется единственный выбор – лечение изопротеренолом как первичным адренергическим лекарственным веществом в его комбинации с более умеренными дозами адреналина [18, 19].

Согласно последним данным [14], *чтобы избежать нежелательного действия адреналина, случайно не перепутать ампулы, в рентгенологическом отделении он должен быть только в одной концентрации (1 : 1000)*. В такой концентрации адреналин следует вводить только внутримышечно. Внутривенное введение адреналина неопытным персоналом может быть опасным. К тому же разведение адреналина для внутривенного введения потребует времени и задержит лечение.

Премедикация антигистаминами и кортикостероидами у пациентов с предшествующей реакцией является общепринятой практикой в рентгенологической среде. Однако такая премедикация для предотвращения тяжелых реакций на низкоосмолярные контрастные вещества в настоящее время не показана, и ее значение в лечении пациентов с предшествующей реакцией еще нужно установить [20].

H₂-антигистаминные препараты и блокаторы H₂-рецепторов играют ограниченную роль в лечении реакций на контрастные вещества. В основном их применяют для уменьшения проявлений симптомов кожных реакций.

Высокие внутривенные дозы *кортикостероидов* также незначимы при лечении острых побочных реакций [14]. Однако *очень большие дозы кортикостероидов могут оказать немедленное стабилизирующее действие на клеточные мембраны*, и они могут быть использованы при дальнейшем лечении. Стандартные дозы могут быть эффективными в снижении отсрочен-

Таблица. 11.1. Лекарства неотложной помощи и инструменты, которые необходимо иметь в рентгенологическом кабинете [14]

Кислород
Адреналин 1 : 1000
H1-антигистаминные препараты для инъекции
Атропин
β_2 -агонисты в точно измеренной ингаляционной дозе
Внутривенные жидкости: физраствор и раствор Рингера
Противосудорожные препараты (диазепам)
Тонометр
Односторонний (через рот) "дыхательный" аппарат

ных *возвратных симптомов*, которые могут проявиться в течение 48 часов после первичной реакции [14]. Требуется не менее 6 часов для полного проявления действия кортикостероидов [21, 22].

Ингаляция β_2 -адренергических агонистов, таких как альбутерол, метапротеренол и тербуталин, позволяет доставить большую дозу бронхорасширяющих β_2 -агонистов прямо в дыхательные пути с минимальным системным всасыванием и воздействием на сердечно-сосудистую систему [14].

Атропин блокирует вагусную стимуляцию проводящей системы сердца. Необходимо применять большие дозы атропина (0,6–1,0 мг), поскольку малые дозы атропина (меньше чем 0,5 мг) могут быть опасными для лечения брадикардии, связанной с индуцированной контрастными веществами вагусной реакцией [16, 23–26].

Лекарственные препараты и инструменты первой необходимости (табл. 11.1) должны быть либо в кабинете, где выполняются рентгеноконтрастные исследования, либо поблизости [14].

11.1. Лечение специфических реакций

Тошнота и рвота

Тошнота и рвота, которые обычно проходят самостоятельно, могут быть первичными признаками более тяжелых реакций [14]. При урографии с высокоосмолярными контрастными веществами 15–20% смертельных исходов начинались с тошноты и рвоты [27]. По этой причине при подозрении на развитие у пациента системных симптомов нужно оставлять иглу или браунюлю в вене, а контрастное вещество вводить медленнее или вообще прекратить инъекцию [14].

Тяжелая или неукротимая рвота лечится противорвотными средствами – (прохлорперазин малеат, 12,5 мг, разведенный до 10 мл изотоничным солевым раствором и введенный внутривенно через 2 минуты) [30, 31].

Крапивница может пройти самостоятельно. Обычно лечение не требуется за исключением генерализованной крапивницы и зуда, если они сильно беспокоят пациента. Однако если пациент пожелает, для уменьшения зуда можно назначить антигистаминные препараты (дифенгидрамин 50 мг перорально внутривенно или внутримышечно).

Антигистаминные препараты не следует назначать амбулаторным пациентам, если они самостоятельно возвращаются домой за рулем автомобиля, поскольку у них может развиваться сонливость.

Bush, Swanson [16] не рекомендуют также при легкой степени крапивницы лечить пациентов путем внутривенного и внутримышечного введения лекарственных препаратов, поскольку при таком способе введения дифенгидрамина может развиваться гипотензия, на фоне которой размываются признаки прогрессирования побочных реакций.

Если *крапивница тяжелой степени выраженности* или у пациента развивается обширное покраснение, можно использовать антигистаминные препараты для симптоматического лечения.

Если после назначения H1-антигистаминных препаратов и антагонистов H2-рецепторов, таких как циметидин (300 мг внутривенно, разведенного в 5% растворе декстрозы или нормального солевого раствора и введенного в течение 10–15 минут) или ранитидин (50 мг внутривенно), пациенту не стало лучше, дополнительно можно назначить H2-антигистаминные препараты.

Использование H2-блокаторов без H1-антигистаминных препаратов не рекомендуется, так как, больше теоретически, стимуляция не встречающих сопротивления H1-рецепторов может обусловить вазоконстрикцию коронарных артерий, что может проявиться у пациентов, принимающих H2-блокаторы, которым введено контрастное вещество [16].

У пациента следует исключить развитие системных симптомов, венозный доступ должен быть сохранен [14].

При выраженной крапивнице также назначают хлорфенирамин малеат перорально (4–8 мг) или внутривенно (10–20 мг медленно, в течение 2 минут), в зависимости от тяжести реакции. Лечение можно дополнить 100 мг гидрокортизона, который назначают внутривенно в тяжелых случаях крапивницы [30, 31].

Бронхоспазм

Если проявляется респираторный компонент генерализованной побочной реакции, следует незамедлительно усилить проводимую терапию. Ингаляция кислорода необходима у пациентов с *дыхательной недостаточностью* и должна проводиться до появления признаков возвращения сознания. Рекомендуется введение кислорода в высоких концентрациях (10–12 л/мин) через маску [32].

Если имеются признаки *bronхоспазма легкой или средней степени*, то во вдыхаемый кислород необходимо добавить дозу лекарства (два вдоха альбутерола или метапротеренола), который поможет эффективно снять эти симптомы [16]. Если *bronхоспазм усиливается* или он изначально тяжелый, а ингаляция неэффективна или наступил отек верхних дыхательных путей (включая *ларингоспазм*), следует быстро ввести адреналин.

Подкожно используют адреналин у пациентов с нормальным давлением в концентрации 1 : 1000 (1 мг/мл) и в дозе 0,1–0,3 мл, при необходимости

повторяя каждые 5–15 минут, до введения общей дозы 1 мг. Внутривенное применение адреналина оптимально у пациентов с нормальным давлением, внутривенно его можно также вводить пациентам с низким давлением при затрудненном дыхании. Обычно для внутривенного использования адреналин выпускается в пропорции 1 : 10 000 (0,1 мг/мл). Его следует вводить медленно со скоростью 20 мг/мин. или медленным болюсом 1–3 мл (если состояние пациента требует более быстрого лечения) [16, 32]. (С учетом последних рекомендаций ESUR [14], такое лечение – прерогатива реанимационной бригады.) *Умеренное стридорозное дыхание* можно лечить ингаляциями 100% кислорода, который вдыхают со скоростью 10–15 л/мин через маску Hudson'a и β_2 -агонистом сальбутамолом, при помощи распылителя (5 мг в 2 мл солевого раствора) [12].

Адреналин должен быть введен с особыми предосторожностями пациентам, у которых имеются сердечные заболевания, или тем, кто принимает β -блокаторы, такие как атенолол, пропранолол, метопролол и надолол, потому что не встретившее противодействия α -действие адреналина у этих пациентов может вызвать тяжелую гипертензию или стенокардию.

Введение H1-антигистаминов, таких как дифенгидрамин, и блокаторов H2-рецепторов, таких как циметидин, не играет большой роли в лечении респираторных реакций. Но они могут быть введены после адреналина. Имеется только одно сообщение об эффективном действии циметидина при отеке дыхательных путей и бронхоспазме, обусловленном побочной реакцией на введение контрастного вещества [33].

Отек гортани

Отек гортани плохо лечится ингаляцией β -агонистов, они даже могут усугубить его проявление. Поэтому чрезвычайно важно перед началом лечения дифференцировать отек гортани от бронхоспазма. Адреналин является первоочередным средством при лечении отека гортани. Также важно дополнение лечения кислородом [14].

Артериальная гипотензия

Выраженная гипотензия может проявиться без респираторных симптомов. Нормальный синусовый ритм и тахикардия позволяют ее дифференцировать от так называемой вагусной реакции (падение давления в сочетании с синусовой брадикардией) [14]. Сначала следует приподнять нижние конечности пациента, чтобы обеспечить возврат примерно 700 мл крови в центральное циркуляторное русло [15]. *Артериальная гипотензия* вследствие анафилактической реакции лечится изотоническими жидкостями, которые вводят внутривенно в больших объемах (нормальный солевой раствор или лактат Рингера). Для нормализации давления может потребоваться несколько литров растворов.

Если введением жидкостей или ингаляцией кислорода нормализовать артериальное давление не удастся, следует добавить вазопрессоры (вещества, повышающие кровяное давление). Наиболее специфичным действи-

ем обладает допамин, потому что при скорости введения от 2 до 10 мг/кг/мин сосуды головного мозга, почек, внутренних органов остаются расширенными, а периферические сосуды сужаются [12].

Адреналин также может быть использован в вышеуказанных дозах. Однако его действие менее надежно и менее устойчиво [15]. При этом следует также помнить, что уже само по себе внутривенное введение адреналина является признанным фактором риска и может вызвать сердечную аритмию, ишемию миокарда и инфаркт миокарда [28, 29].

Пациенты с *изолированной гипотензивной реакцией* при систолическом давлении менее 90 мм рт. ст. и симптомами дезориентации, неадекватной оценкой состояния и головокружением должны быть уложены с приподнятыми конечностями [32]. Хотя позиция Тренделенбурга может быть эффективной, на столе компьютерного томографа такой наклон выполнить невозможно. Поэтому ингаляции кислорода должны быть осуществлены в больших дозах. Оценка жизненных функций может помочь в установлении причины гипотензии.

Изолированную гипотензию лучше всего начинать лечить быстрым внутривенным введением жидкости, чем вазопрессорными лекарствами. Для нормализации давления может потребоваться общий объем введенной жидкости, равный 3000 мл [14].

У пациентов с *тахикардией*, при частоте сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, наиболее вероятно анафилактоидная реакция [12].

Если же у пациента *брадикардия* (частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту) – возможна вазовагальная реакция, при условии что пациент не принимает β -блокаторы [12].

Вагусная реакция

Вагусная реакция характеризуется комбинацией выраженной синусовой брадикардии (пульс < 60 ударов в минуту) в сочетании с гипотензией (систолическое давление < 80 мм рт. ст.). До выявления вагусной реакции в первую очередь жизненно важно при лечении брадикардии увеличить объем внутрисосудистой жидкости и прекратить вагусную стимуляцию. Необходимо приподнять ноги пациента и быстро ввести внутривенно жидкости. Это предотвращает вазодилатацию и расширение сосудистого пространства. Брадикардию лечат внутривенным введением атропина для блокирования вагусной стимуляции проводящей системы сердца [14].

Иногда у пациента после введения контрастного вещества может развиться *внезапная остановка дыхания или остановка сердца*. Если все мероприятия, описанные выше, не эффективны, врач-диагност должен вызвать реанимационную бригаду, до прибытия которой необходимо поддерживать основные жизненные функции и сердечную деятельность.

Если у пациента подозревается *тяжелая сердечная аритмия*, необходимо немедленно использовать дефибриллятор, так как эффективность воздействия дефибрилляции на фибрилляцию желудочков быстро снижается в течение первых нескольких минут (эффективность манипуляции падает на

10% каждую минуту [32]. По этой причине, по мнению Cohan, Ellis [12], врач, который вводит контрастное вещество, должен уметь пользоваться дефибриллятором. Частоту других реакций подсчитать сложно. Поэтому врач-рентгенолог должен уметь лечить первичные проявления побочных реакций на контрастные вещества.

Гипертензивные реакции можно изначально лечить кислородом и нифедипином (капсулу 10 мл прокалывают кончиком иглы, что позволяет использовать ее сублингвально). Можно использовать также внутривенно фуросемид (40 мг). У пациента приступ может развиваться как результат гипоксии, вызванной дыхательной недостаточностью или воздействием контрастного вещества на ЦНС. Для предотвращения аспирации вводят большую дозу кислорода. Если причиной приступа является гипоксия, может потребоваться интубация для адекватной оксигенации [12].

При *первичном воздействии на ЦНС* внутривенно вводят 5 мг диазепама [12].

При *отеке легких* приподнимают голову, дают кислород, внутривенно вводят морфин (при необходимости 1–3 мг каждые 5–10 минут) [12].

Пациентам со *стенокардией* необходимо назначать нитроглицерин сублингвально и кислород. Необходимо выполнить ЭКГ-исследование для оценки ишемических изменений сердца. Если симптомы сохраняются или появились новые симптомы у пациентов, у которых не было сердечных заболеваний, необходимо вызвать кардиолога или доставить пациента в отделение интенсивной терапии [12].

Отсроченные реакции лечат анальгетиками, которые назначают при головной боли, антипиретиками – при повышенной температуре, меперидином – при ознобах и изотоничными растворами – при артериальной гипотензии [12].

Общие анафилактические реакции

Это острые, быстро прогрессирующие, системные реакции, характеризующиеся мультисистемным вовлечением с зудом, крапивницей, сосудистым отеком, респираторным дистресс-синдромом (бронхоспазм и/или отек гортани) и выраженной гипотензией, что требует незамедлительного лечения. Первоначальное лечение включает санацию дыхательных путей, дыхание кислородом, быструю инфузию внутривенных жидкостей и введение адренергетиков.

Адреналин является средством выбора. Внутримышечная инъекция 0,5 мл адреналина в разведении 1 : 1000, предпочтительнее внутривенной инъекции, которая потребует ЭКГ-мониторинга и очень медленного введения. Идеально, чтобы инъекцию осуществлял опытный персонал. *Адреналин 1 : 1000 никогда не следует вводить внутривенно из-за риска аритмии*, а подкожное введение не эффективно при острой, угрожающей жизни ситуации [28, 29].

Гипоксия усиливает риск тяжелой аритмии сердца [14]. Количество адреналина должно быть ограничено у пациентов, принимающих некардиосе-

лективные β -блокирующие препараты (пропранолол). Если это возможно, следует избегать введения адреналина беременным при развитии у них анафилактической реакции с гипотензией. Если адреналин противопоказан, бронхоспазм можно лечить ингаляцией β_2 -агонистов (β_2 без α -действия). Быстрое их распознавание и лечение могут сгладить проявление побочных реакций на контрастные вещества и предотвратить развитие тяжелых или угрожающих жизни реакций [14].

11.2. Схемы лечения тяжелых осложнений

Одна из схем представлена в таблице 11.2.

Cohan, Ellis [12] описывают следующую схему лечения большинства анафилактических реакций, когда они распознаны и дифференцированы от других типов реакций.

1. Крапивница:

- умеренные проявления: лечения не требуется,
- выраженные симптомы: дифенгидрамин 50 мг перорально, внутримышечно или внутривенно,
- тяжелое течение: добавить циметидин 300 мг внутривенно, вводить медленно, или ранитидин 50 мг внутривенно, вводить медленно.

2. Бронхоспазм:

- легкий: кислород – 10–12 л через маску, наблюдение и/или две ингаляции альбутерола,
- средней степени (без гипотензии): добавить адреналин, 1 : 1000, 0,1–0,3 мл подкожно, повторять каждые 10–15 минут. При необходимости до введения 1 мл препарата,
- тяжелый: адреналин (1 : 10 000) 1 мл внутривенно, вводить медленно в течение 5 минут. При необходимости повторять через 5–10 минут.

3. Отек гортани:

- легкий или средней тяжести: кислород (10–12 л через маску, адреналин (1 : 1000) 0,1–0,3 мл подкожно, повторять каждые 10–15 минут. При необходимости до введения 1 мл препарата,
- средней степени – тяжелый: интубация трахеи, добавить дифенгидрамин 50 мг внутривенно, вводить медленно, и циметидин 300 мг внутривенно, вводить медленно, или ранитидин 50 мг внутривенно, вводить медленно.

4. Гипотензия с тахикардией:

- легкая или средней тяжести: приподнять ноги, кислород (10–12 л через маску) внутривенно изотоничные растворы (0,9% солевой или лактат Рингера),
- тяжелая или устойчивая: добавить допамин 2–20 мг/кг/мин, вызов реанимационной бригады.

5. Сосудисто-вагусная реакция:

- легкая или средней тяжести: приподнять ноги, кислород (10–12 л через маску), внутривенно изотоничные растворы (0,9% солевой или лактат Рингера),

Таблица 11.2. Первоочередные лечебные мероприятия при лечении острых реакций на контрастные вещества [14, 31]

Тошнота и рвота	Кратковременная – поддерживающая терапия, тяжелая, длительная – назначить противорвотные препараты
Крапивница	Обширная, временная – поддерживающая терапия, наблюдение Обширная, длительная – H1-антигистаминные препараты внутримышечно или внутривенно. Может быть сонливость и/или гипотензия. Резко выраженная – адреналин 1 : 1000, 0,1–0,3 мл (0,1–0,3 мг) внутримышечно – взрослым, 0,01 мг/кг внутримышечно до 0,3 максимально – детям. При необходимости повторить
Бронхоспазм	1. Кислородная маска (6–10 л/мин) 2. β_2 -агонист (назначают через ингалятор 2–3 глубоких вдоха), (например, сальбутамол 5 мг в 2 мл солевого раствора) 3. Инъекция адреналина при нормальном кровяном давлении (внутримышечно 1 : 1000, 0,1–0,3 мл (0,1–0,3 мг, использовать малые дозы у пациентов с заболеваниями коронарных артерий и пожилых пациентов; 0,01 мг/кг–0,3 мг/кг максимально – детям). При снижении артериального давления и прогрессировании бронхоспазма* – внутримышечно 1 : 1000, 0,5 мл (0,5 мг – взрослым, 0,01 мг/кг внутримышечно – детям)
Отек гортани	1. Кислородная маска (6–10 л/мин) 2. Инъекция адреналина*, при необходимости повторить
Снижение артериального давления без брадикардии	1. Приподнять пациенту ноги 2. Кислородная маска (6–10 л/мин) 3. Быстрое внутривенное переливание растворов (кристаллоидов, изотоничного солевого, лактата Рингера) 4. При отсутствии эффекта – инъекция адреналина*, при необходимости повторить введение вазопрессоров (вливание допамина, 2–5 мг/кг/мин)
Вагусная реакция (гипотензия и брадикардия)	1. Приподнять ноги пациента 2. Кислородная маска (6–10 л/мин) 3. Атропин (0,6–1,0 мг внутривенно, при необходимости повторно, через 3–5 минут не более 3 мг (0,04 мг/кг) – взрослым; 0,02 мг/кг – детям внутривенно (максимум 0,6 мг на дозу), при необходимости повторно, максимально не более 2 мг) 4. Быстрое внутривенное переливание растворов (кристаллоидов, изотоничного солевого, лактата Рингера)
Генерализованная анафилактическая реакция	1. Вызов реанимационной бригады 2. Обеспечение проходимости дыхательных путей (отсасывание слизи, при необходимости) 3. Приподнять ноги пациента при гипотензии 4. Кислородная маска (6–10 л/мин) 5. Внутримышечно адреналин (у взрослых: 1 : 1000, 0,5 мл (0,5 мг), при необходимости повторить; у детей: 0,01 мг/кг до максимальной дозы 0,3 мг) 6. Внутривенное переливание растворов (кристаллоидов, изотоничного солевого раствора, раствор лактата Рингера) 7. H1-блокаторы (например, дифенгидрамин 25–50 мг внутривенно) 8. β_2 -агонисты (в ингаляционных дозах при стойком бронхоспазме 2–3 вдоха)

* Внутримышечная инъекция 0,5 мл 1 : 1000 приготовленного адреналина более предпочтительна, чем внутривенно 0,5–1 мл 1 : 10000 приготовленного адреналина, которая требует мониторинга ЭКГ и которую должен очень медленно вводить хорошо подготовленный персонал.

– тяжелая или устойчивая: атропин 0,6–1 мг внутривенно, повторять каждые 3–5 минут при необходимости до введения 3 мг.

6. Стабильно тяжелые пациенты:

– вызов реанимационной бригады, дефибрилляция (при фибрилляции желудочков и беспульсовой желудочковой тахикардии), поддержание жизненно важных функций.

В нашем институте применяется схема экстренных мероприятий, которые необходимо осуществлять при возникновении побочной реакции на введенное контрастное вещество. Данная схема разработана в виде Инструкции, утвержденной зам. директора института, и является руководством к действию для всех сотрудников, принимающих участие в процессе обследования больного. Ее текст приведен ниже.

При развитии осложнений после введения контрастных препаратов в первую очередь необходимо оценить состояние больного и степень выраженности побочной реакции.

О тяжелом состоянии больного, требующем вызова реаниматолога, свидетельствуют такие симптомы, как падение артериального давления, затруднение дыхания и отсутствие сознания (или спутанное сознание).

При тяжелом протекании побочной реакции одновременно с вызовом реаниматолога необходимо предпринять следующие меры: положить больного на горизонтальную поверхность, повернуть голову на бок, выдвинуть челюсть, освободить полость рта, поддерживать проходимость дыхательных путей, начать проведение медикаментозной терапии.

Для таких случаев в кабинете компьютерной томографии должен быть оборудован реанимационный столик, на котором должны быть следующие медицинские препараты и инструментарий: атропин, адреналин (5 ампул), мезатон (2–3 ампулы), димедрол или супрастин, тавегил (5 ампул), глюконат кальция или хлористый кальций (2–3 ампулы), глюкоза 40% – 10,0 (4 ампулы), преднизолон или дексаметазон (10 ампул), эуфиллин (2 ампулы), шприцы, бранюли, капельница, физиологический раствор (2 флакона), раствор Рингера (1 флакон).

Если таких тяжелых клинических проявлений у больного нет и побочная реакция проявляется лишь в виде тошноты, рвоты и кожных проявлений (сыпь, гиперемия различной степени выраженности), то вызова реаниматолога не требуется, а комплекс применяемых мероприятий должен определяться особенностями появившейся клинической симптоматики и, в зависимости от степени их выраженности, включать следующую терапию.

1. *Незначительная сыпь на коже, зуд, тошнота:* внутримышечно – димедрол 1,0 мл или заменяющие его препараты (супрастин, пипольфен), глюконат кальция – 10% – 10,0 мл внутримышечно. Амбулаторный больной остается в кабинете или рядом под присмотром медицинского персонала до исчезновения реакции, стационарный – направляется в палату, с сообщением постовой сестре или лечащему врачу и записью в дневнике истории болезни.

2. *А. Массивные высыпания, зуд, покраснение кожи, повышение температуры.* Мероприятия: измерение пульса и артериального давления, внут-

римышечно – димедрол 1,0 мл, глюконат кальция – 10% – 10,0 мл и по усмотрению врача – преднизолон 90 мг внутривенно. Те же меры наблюдения.

Б. *Отек слизистых, отек Квинке*: внутривенно димедрол 1,0 мл, глюконат кальция – 10% – 10,0 мл и преднизолон 1 мл, вызов реаниматолога.

3. *Побледнение кожных покровов, тошнота, слабость, снижение артериального давления, тахикардия* – вызов реаниматолога. Одновременно для купирования побочной реакции и поддержания состояния больного использовать следующие препараты:

- димедрол 1,0 мл (супрастин 1,0 мл, тавегил 2,0 мл) внутривенно;
- глюконат кальция – 10% – 10,0 мл или хлористый кальций – 10% – 10,0 мл внутривенно на 10,0 мл физраствора или воды для инъекций;
- преднизолон 90 мг или дексаметазон 12 мг внутривенно;

Установить капельницу с физиологическим раствором или раствором полиглюкина.

В случае развития отека легких вызвать реаниматолога, строфантин 0,5 мл на 20 мл физраствора внутривенно, лазикс 2,0 мл внутривенно. При развитии бронхоспазма: эуфиллин 2,4% – 10,0 мл внутривенно.

4. *Потеря сознания, остановка сердца и дыхания* (анафилактический шок) – вызов реаниматолога, одновременно, обязательно внутривенно: преднизолон (1 ампула), глюконат кальция (или хлористый кальций), димедрол (или другие антигистаминные препараты). Адреналин 0,1% – 1,0 мл подкожно, мезатон 1% – 1,0 мл внутривенно, атропин 0,1% – 1,0 мл подкожно. Непрямой массаж сердца и искусственное дыхание. Установить капельницу с физраствором или раствором полиглюкина. Дальнейшее наблюдение в стационаре.

Литература

1. Bush W.H. Treatment of acute contrast reactions. In: Bush W.H., Krecke K.N., King B.F. Jr., Bettmann M.A. (eds) Radiology life support. Arnold. London. 1999. P. 31.
2. Thomsen H.S., Morcos S.K. Radiographic contrast media // B.J.U. Int. 2000. V. 86. Suppl. 1. P. 1–10.
3. Yasuda R., Munechika H. Delayed adverse reactions to nonionic monomeric contrast-enhanced media // Invest. Radiol. 1998. V. 33. P. 1–5.
4. Mikkonen R., Kontkanen T., Kivisaari L. Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media // Acta Radiol. 1995. V. 36. P. 72–76.
5. Rydberg J., Charles J., Aspelin P. Frequency of late allergy-like adverse reactions following injection of intravascular non-ionic contrast media. A retrospective study comparing a non-ionic monomeric contrast medium with a non-ionic dimeric contrast medium // Acta Radiol. 1998. V. 39. P. 219–222.
6. Evan P.W. Treatment of anaphylactic reactions // Prescribes' J. 1997. V. 37. P. 125–132.
7. Bordet R., Gauter S., Le Louet H. et al. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001. V. 56. P. 935–941.
8. Karch F.E., Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review // JAMA. 1975. V. 234. P. 1236–1241.

9. Powe N.R., Moore R.D., Steinberg E.P. Adverse reactions to contrast media – factors that determine the cost of treatment // *Am. J. Roentgenol.* 1993. V. 161. P. 1089–1095.
10. Valls C., Andía E., Sánchez A., Moreno V. Selective use of low-osmolality contrast media in computed tomography // *Eur. Radiol.* 2001.
11. Pollack H.M. History of iodinated contrast media. In: Thomsen H.S., Muller R.N., Mattrey R.F. (eds) *Trends in contrast media.* Springer, New York Berlin Heidelberg. 1999. P. 1–19.
12. Cohan R.H., Ellis J.H. Iodinated contrast material in urology. Choice of Agent and Management of Complications // *Urologic. Clinics of North. America.* 1997. V. 24. P. 1–27.
13. Shehadi W.H. Death following intravascular administration of contrast media // *Acta Radiol. Diagn.* 1985. V. 26. P. 457–461.
14. Thomsen H.S., Morcos S.K. and Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Management of acute adverse reactions to contrast media // *Eur. Radiology.* 2004.
15. Van Sonnenberg E., Neff C.C., Pfister R.C. Life-threatening hypotensive reactions to contrast administration: comparison of pharmacologic and fluid therapy // *Radiology.* 1987. V. 162. P. 15–19.
16. Bush W.H., Swanson D.P. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment // *AJR.* 1991. V. 157. P. 1153–1161.
17. Barach E.M., Nowak R.M., Tennyson G.L., Tomlanovich M.C. Epinephrine for treatment of anaphylactic shock // *JAMA.* 1984. V. 251. P. 2118–2122.
18. Ingall M., Goldman G., Page L.B. Beta-blockade in stinging insect anaphylaxis (letter) // *JAMA.* 1984. V. 251. P. 1432.
19. Bush W.H. Risk factors, prophylaxis and therapy of X-ray contrast media reactions // *Adv. X-ray Contrast.* 1996. V. 3. P. 44–53.
20. Brockow K. Contrast media hypersensitivity – scope of the problem // *Toxicology.* 2005. V. 209. P. 189–192.
21. Lasser E.C., Lang J.H., Sovak M. et al Steroids: theoretical and experimental basis for utilization in prevention of contrast media reactions // *Radiology.* 1977. V. 125. P. 1–9.
22. Gillenberger P. A., Halwig T.M., Patterson R. et al. Emergency administration of a radio-contrast media in high risk patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986. V. 77. P. 630–635.
23. Chamberlain D.A., Turner P., Sneddon J.M. Effects of atropine on heart-rate in healthy man // *Lancet.* 1967. V. 2. P. 12–15.
24. Stanley R.J., Pfister R.C. Bradycardia and hypotension following use of intravenous contrast media // *Radiology.* 1976. V. 121. P. 5–7.
25. Brown J.H. Atropine, scopolamine and antimuscarinic. In: Gilman A.G., Rail T.W., Nies A.S., Taylor P. (eds) *The pharmacological basis of therapeutics.* Pergamon Press/McGraw-Hill, New York. 1990. P. 150–165.
26. Bush W.H., McClennan B.L., Swanson D.P. Contrast media reactions: prediction, prevention, and treatment // *Postgrad. Radiol.* 1993. V. 13. P. 137–147.
27. Entman S.S., Moise K.J. Anaphylaxis in pregnancy // *South. Med. J.* 1984. V. 77. P. 402.
28. Project Team of the Resuscitation Council (UK). Emergency medical treatment of anaphylactic reactions // *J. Accid. Emerg. Med.* 1999. V. 16. P. 243–247.
29. Hughes G., Fitzharris P. Managing acute anaphylaxis, new guidelines emphasize importance of intramuscular adrenaline // *BMJ.* 1999. V. 319. P. 1–2.
30. Katzberg W.R. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity // *Radiology.* 1997. V. 204. P. 297–312.

31. Sidhu P.S., Dawson P. Adverse reactions: cause, prophylaxis and management. In: Dawson P., Cosgrove D.O., Grainger R.G. (eds) Textbook of contrast media. Oxford. Isis Medical Media. 1999. P. 99–119.
32. Cummins R.O. (ed): Textbook of Advanced Cardiac Life Support. Dallas, American Heart Association. 1994.
33. Myers G.E., Bloom F.L. Cimetidine (Tagmet) combined with steroids and H₁ antihistamines for the prevention of serious radiographic contrast material reactions // Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1981. V. 7. P. 65–69.

Глава 12. Рентгеноконтрастные исследования у беременных, кормящих матерей и детей

Когда рентгенологическое исследование с использованием контрастных веществ во время беременности является продуманным и выполняется по показаниям, то делается все возможное для безопасности плода, в первую очередь отслеживаются параметры экспозиции рентгеновского излучения [1]. Однако при этом не следует забывать и о потенциальном вредном воздействии йодистых рентгеноконтрастных веществ.

На ранних сроках беременности беспокойство обычно связано с потенциальным мутагенным и тератогенным воздействием, а в позднем периоде беременности – с возможным вредным действием контрастного вещества на щитовидную железу плода [2]. Использование для контрастного усиления при МРТ во время беременности гадолиний-содержащих препаратов исключает риск ионизирующей радиации, однако возможное вредное действие контрастного вещества все же остается, и его также следует учитывать.

12.1. Мутагенность и тератогенность контрастных веществ

В целом, когда это возможно, следует избегать внутривенного использования рентгеноконтрастных веществ, чтобы исключить даже теоретическое побочное действие контрастного вещества на плод. В одних экспериментах *in vitro* было показано, что контрастные вещества являются мутагенными по отношению к человеческим клеткам [3], в других – мутагенного действия *in vitro* при исследовании трех йодистых контрастных веществ при использовании как бактериального (Ames) тестирования, так и метода обмена родственными хроматидами выявлено не было [3]. Тесты *in vivo* на животных не выявили свидетельств ни мутагенного, ни тератогенного действия при использовании неионных йодистых контрастных веществ [5–12].

Высказывались предположения о возможных цитогенных свойствах йодистых контрастных веществ, когда в лимфоцитах после рентгеновского исследования с использованием контрастного вещества было обнару-

жено появление микроядер, свидетельствующее о хромосомном повреждении [13, 14]. Это действие проявлялось при использовании как ионных, так и неионных контрастных веществ [15]. Метаанализ при изучении результатов 10 исследований показал, что контрастные вещества усиливают дозу рентгеновского излучения, поглощенную лимфоцитами, находящимися в контакте с контрастным веществом. Но *это касается только клеток, циркулирующих в крови во время исследования* [16], что подтверждает факт цитотоксического, а не генетического воздействия [3].

12.2. Проникновение контрастных веществ через плаценту

На различных животных, в том числе с использованием грызунов, было показано, что неионные мономеры, такие как иобутрол, иогексол и иопромид, вводимые в сопоставимых дозах, какие используются в клинике для традиционных рентгенографических исследований, быстро экскретируются, без наличия пассажа через плаценту, и не задерживаются ни в амниотических водах, ни в тканях плода [17, 18].

Однако исследования на животных не всегда позволяют предсказать возможные проявления действия контрастных веществ у человека. Хорошо контролируемые исследования на людях пока не проведены [19]. О чресплацентарном транспорте неионных контрастных веществ и их влиянии на плод известно очень немного [20].

В человеческой плаценте материнская кровь непосредственно окружает ворсинки плаценты и отделена от соединительной ткани плода только слоем хорионального эпителия [21]. Лекарственные вещества из материнской крови проникают через плаценту путем простой диффузии, а хориональный эпителий ведет себя в организме, как и остальные липидные мембраны. Следовательно, жирорастворимые молекулы и малые (с молекулярным весом менее 100 Да) неионизированные молекулы воды проходят через нее легко, а большие водорастворимые молекулы – с трудом [22].

Современные йодистые неионные мономерные контрастные вещества и гадолиниевые контрастные вещества являются водорастворимыми, их молекулярный вес находится в пределах 500–850 Да. Поэтому они могут проникать через плаценту в кровеносную систему плода, но не так активно, как малые водорастворимые молекулы [22].

Так, отмечено проникновение через плаценту иогексола – в течение 24 часов постнатально демонстрировалось контрастирование кишечника плодов-близнецов, когда матери ввели иогексол во время ангиографии за 17 часов до их рождения [23]. Общеизвестным фактом является то, что иопромид не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, как отмечают Vanhaesebrouck et al. [19], иопромид все еще выявлялся в спинномозговой жидкости плода спустя 20 дней после введения контрастного вещества беременной матери.

12.3. Йодистые контрастные вещества внутри плода

Распределение и выделение

Йодистые контрастные вещества, которые проникли через плаценту и попали в кровь плода, могут быть выведены почками в мочевой пузырь и таким образом достигают амниотических вод. Заглатываемые плодом амниотические воды проникают в кишечник. Альтернативно можно предположить, что контрастное вещество может проникать прямо из материнской крови в амниотические воды и оттуда – в кишечник плода [24]. При этом в эксперименте на кроликах установлено, что *только 0,003% введенной дозы иогексола и иобутрола достигает кровеносной системы плода* [17].

У людей неонатальная пиелограмма после внутривенного введения ионных контрастных веществ пренатально матери была впервые описана в 1963 г. [25].

Контрастирование кишечника новорожденного вследствие трансплацентарного пассажа ионного контрастного вещества (ренографин 60) после экскреторной урографии, выполненной беременной, было впервые документировано Kelleher et al. в 1979 г. [26]. При использовании диатризоата натрия, введенного внутривенно (120 мл ренографина, без указания концентрации) двум беременным с нарушениями функции почек (уровень креатинина 132 и 176 мкмоль/л), на обзорной рентгенографии живота на 1–2-й и 4-й день после рентгеноконтрастного исследования было выявлено контрастирование тонкой и толстой кишок обоих плодов [26].

У беременных женщин, которым выполняли урографию, высокий уровень йода в амниотических водах был выявлен спустя 24 часа после внутривенного введения контрастного вещества, который уменьшался в течение 22 дней [27]. Это привело к гипотезе, что контрастные вещества могут проникать через плаценту в обоих направлениях и, более того, могут выделяться через почки плода.

При нарушении функции почек беременной контрастное вещество в плазме ее крови может находиться дольше, и при этом возможно проникновение большего количества контрастного вещества через плаценту. Например, у беременной, которой внутривенная урография была выполнена с ионным контрастным веществом иоталаматом натрия (доза не указана) за 24 часа перед амниоцентезом, концентрация йода в амниотических водах была 380 мг/мл, что больше, чем в норме ($4,4 \pm 1,6$ нг/мл). У другой женщины, которой амниоцентез не делали до 22-го дня после урографии, содержание йода в амниотических водах было 29 нг/мл. После ангиографии неионным контрастным веществом иогексолом, выполненной у беременной, было отмечено контрастирование тонких кишок у ее двойняшек [23]. Контрастное вещество, введенное в амниотические воды непосредственно перед внутриматочной трансфузией, также визуализировалось в кишечнике плода [28].

Потенциально вредное воздействие контрастного вещества на щитовидную железу плода

Функция щитовидной железы плода важна для нормального развития центральной нервной системы [29, 30]. Угнетение функции щитовидной железы плода является наиболее весомым вероятным вредным воздействием йодистых контрастных веществ. Лекарственные препараты, содержащие йод, считаются противопоказанными беременным, поскольку при этом возможно поглощение йода щитовидной железой плода, что приводит к гипотиреозу плода [22].

На 12-й неделе щитовидная железа плода уже синтезирует тироксин (Т4) под воздействием тиреоид-стимулирующего гормона. Начиная с 30-й недели уровень сывороточного трийодотиронина (Т3) все время, до момента рождения, увеличивается. Считается, что у плода гипофизарно-тиреоидальное взаимодействие происходит независимо от матери [31]. При выбросе тиреоид-стимулирующего гормона пик его концентрации наступает на 30 минут, а затем снижается в течение 48 часов. В то же время уровень Т3 и Т4 повышается и обычно возвращается к норме в течение 2 недель [32–34].

Липиодол, введенный внутримышечно, находится в организме длительный период времени и используется как средство лечения дефицита йода, включая йодный дефицит у беременных. В результате уровень йода в моче, который выше исходного, может наблюдаться более 12 месяцев [35]. У кроликов липиодол проникает через плаценту и аккумулируется в щитовидной железе плода [36]. Липиодол, используемый для амниографии, депонируется в матке и может быть абсорбирован плодом в течение пролонгированного периода времени [37].

При амниографии, когда использовали липиодол и диатризоат меглюмина, которые вводили в амниотические воды, на 5-й день наблюдался подъем уровня тиреоид-стимулирующего гормона до 27–51 мЕд./мл (при норме – 12 мЕд./мл) у 6 из 7 плодов. И только у трех из них было повышение тиреоид-стимулирующего гормона при рождении. У двух младенцев развился гипотиреозидизм, успешно леченный тироксином, у третьего ребенка была заподозрена недостаточность щитовидной железы [2]. Еще у одного ребенка после амниографии с использованием водо- и жирорастворимых контрастных веществ развился гипотиреозидизм [38].

При амниографии, когда использовали только водорастворимое контрастное вещество диатризоат меглюмина, введенное в амниотические воды, наблюдалось существенное изменение уровня гормонов Т4 и Т3 в крови у 28 обследуемых по сравнению с 25 обследуемыми из контрольной группы [24].

Допустимый верхний уровень свободного йода в контрастном веществе с концентрацией 300 мг/мл должен быть ниже 50 мкг/мл непосредственно после производства и ниже 90 мкг/мл спустя 3–5 лет. Обычно концентрация свободного йода меньше одной десятой от этих количеств [39].

Если используется 150 мл контрастного вещества (300 мг/мл), например, для КТ-ангиографии легких у беременной и содержание свободного йода равно 50 мкг/мл, то общая доза свободного йода будет составлять 7500 мкг. Экспериментальных данных, свидетельствующих о том, сколько свободного йода из этого количества проникнет через плаценту, как долго он будет находиться в плоде или какое возможное действие будет им оказано на щитовидную железу плода, нет. Вероятно, свободный йод быстро диффундирует из плода в плаценту, а щитовидная железа плода подвергается его воздействию в течение короткого периода времени. У женщин с недостаточной функцией почек воздействие на плод, вероятно, будет продолжительнее, поскольку уровень контрастного вещества в крови или свободного йода остается высоким продолжительное время [37].

12.4. Рентгеноконтрастные исследования у детей

В настоящее время литературные источники по этой проблеме крайне скудны и, в большинстве своем, посвящены экскреторной урографии у детей с оценкой сравнительных характеристик контрастных веществ и тяжести побочных реакций, визуальным характеристикам экскреторных урограмм, реже – данным о КТ с контрастным усилением.

Во многом это связано с осторожным подходом педиатров и детских рентгенологов к решению вопроса об использовании рентгеноконтрастных веществ, в том числе из-за боязни неконтролируемых побочных реакций у контингента пациентов, жалобы которых, а соответственно и симптомы реакций в силу возрастных особенностей установить крайне сложно.

Однако детская рентгенология чрезвычайно востребована [40]. Ее современные возможности расширились за счет использования неионных контрастных веществ в детской урологии (при выполнении экскреторных урографий), а также за счет все возрастающего числа компьютерно-томографических исследований, в том числе с использованием методик болюсного контрастного усиления и КТ-ангиографии [41].

Растет число детских рентгенологов, которые считают своей субспециализацией компьютерную томографию. Forman et al. [42] приводят следующие данные: если в 1989 г. КТ-исследования интерпретировали только 75% членов Общества педиатрической радиологии США, то в 1998 г. их было уже 93%.

Однако рост числа рентгенологических исследований у детей требует соблюдения ряда защитных мероприятий, включая защиту гонад, щитовидной железы и глаза (хрусталика), коллимацию рентгеновского пучка, использование специальных протоколов КТ-исследования [43] с учетом возраста, избегая повторных КТ-сканов (*исключение многофазных исследований*), и отработку соответствующих параметров исследования [44, 45], с ограничением зоны исследования. Например, протокол КТ-исследования почек не должен включать обследование печени и малого таза [43]. Иммобилизация маленьких пациентов, коммуникация с более стар-

шими детьми и подростками, разъяснение им понятных инструкций на время проведения исследования, ответы на вопросы, завоевание доверия и установление сотрудничества в детской рентгенологии является искусством [43].

Врач-рентгенолог, выполняющий КТ-исследования у детей, должен с пониманием относиться к подготовке исследования и для уменьшения облучения маленького пациента индивидуально подбирать его параметры: напряжение (кВ), сила тока (мА), время сканирования (с), поле обзора, питч, объем сканирования [43]. *Так, 50% уменьшение силы тока или времени вращения гентри приводят к 50% снижению дозовой нагрузки [43]. Сочетанное уменьшение этих двух параметров (мАс) приведет к получению скана с 25% лучевой нагрузкой по сравнению с исходной КТ-дозой [45].*

Использование МДКТ, короткого по времени сканирования, увеличенной силы тока приводит к достижению необходимых параметров мАс, похожих на те, которые будут достигнуты при длительном по времени сканировании и низкой силе тока. К тому же исчезают артефакты от свободного дыхания и движений пациента [45]. Питч также является существенным фактором снижения дозы. В большинстве клиник для педиатрических КТ-исследований как рутинный используется питч 1,5 [46]. Изображения хорошего качества были получены при КТ-исследовании детей в возрасте 0–4 года с использованием питча 1,5, что обеспечило снижение радиационной дозы на 33% по сравнению с использованием питча 1 [47]. В случаях КТ таза 120 кВ и сниженная доза (80 мАс) при получении изображений обеспечивают диагностическую информацию, эквивалентную получению изображений при высокой дозе (240 мАс) [48].

В отличие от своих коллег, занимающихся исследованиями у взрослых, детским рентгенологам наиболее часто приходится интерпретировать изображения, на которых имеется много «шума», обусловленного движениями пациента, но *детская рентгенология является той областью, где во главу угла ставится доза облучения, полученная пациентом, а не качество изображения [43].*

Безусловно, по возможности всегда следует избегать диагностических исследований, связанных с ионизирующим излучением, и заменять их более безопасными для детей ультразвуковой и МРТ-диагностикой.

Однако на практике это удается не всегда, в том числе и при наличии врожденной детской патологии сердца, сосудов, легких и др., где быстрая спиральная КТ пока еще имеет преимущества над неионизирующими методами исследований [41]. Например, у пациентов, которым выполняется трансплантация костного мозга, для выявления инвазивной грибковой инфекции и для ответа на вопросы, выполнять противогрибковую терапию и вводить ли другие нефротоксичные препараты, рутинно выполняют абдоминальную КТ с контрастным усилением и бесконтрастную КТ грудной клетки и синусов (при КТ головы) [49].

12.5. Спиральная КТ с контрастным усилением

Подготовка к контрастному усилению при СКТ-исследовании детей является динамичным и важным компонентом обследования, на которое влияет очень много факторов, включая тип контрастного вещества, вводимый объем, локализацию и калибр внутривенного доступа, метод введения контрастного вещества (вручную или автоматическим инъектором), оптимизацию задержки временного интервала между началом введения контрастного вещества и началом сканирования [50].

Стандартная доза для внутривенного введения контрастного вещества при обследовании брюшной полости ребенка равна 2,0 мл/кг [50]. Когда исследуют грудную полость или выполняют КТ-ангиографию с целью визуализации сосудов, а не контрастного усиления органов, достаточно 1,5 мл/кг [51]. КТ-ангиография может быть успешно выполнена как при односрезовой, так и мультidetекторной КТ-технологии, даже если младенцам вводят небольшой объем контрастного вещества с малой скоростью [51].

Введение болюса контрастного вещества может быть осуществлено как через периферический, так и через центральный венозный катетер вручную или автоматическим инъектором.

Введение вручную на протяжении многих лет является стандартной практикой в педиатрии, хотя автоматические инъекторы также успешно используются с возрастающей частотой [50] и такая методика зарекомендовала себя как безопасная [52–54]. Обычно используют периферический ангиографический катетер 22 G [50]. Противопоказаниями к использованию автоматического инъектора являются отсутствие крови в катетере, ее поступления из катетера и отсутствие возможности промыть катетер [53, 55].

Отношение к использованию автоматического инъектора при введении контрастного вещества через центральный венозный катетер противоречиво. Хотя считается, что этот венозный доступ используется чаще, чем об этом пишут [56]. В целом такая практика производителями инъекторов не санкционирована [50]. *Рекомендованы следующие скорости внутривенного введения контрастного вещества: 1,0–1,5 мл/с – через ангиографический катетер 24 G и 1,5–2,0 мл/с – при использовании ангиографического катетера 22 G [52].* В то же время при скорости 0,5 мл/с также можно достичь приемлемого контрастного усиления [57].

Катетер должен быть установлен в вене до прибытия ребенка в кабинет КТ [58]. Siegel [58] использует катетер 22 G, установленный в переднелоктевую вену. Однако некоторым детям устанавливают катетер в вены головы или даже стопы. При абдоминальных исследованиях используют также пероральное контрастирование ЖКТ.

Siegel [58] вводит контрастное вещество в периферический или центральный катетер вручную как можно быстрее. Скорость инъекции зависит от локализации катетера и калибра иглы. В случаях, когда можно установить катетер 22 G и более в переднекубитальную вену, используют автоматичес-

кий инжектор со скоростью 1,5–2,0 мл/с, с катетером 20 G скорость инъекции может возрасти до 2–3 мл/с, а при катетере 24 G в периферической или центральной вене – до 1 мл/с.

Если используют катетеры или иглы с малым калибром, сканирование может закончиться раньше, чем будет завершено введение контрастного вещества. Для визуализации сосудов грудной полости у детей весом менее 10 кг Siegel [58] использует задержку 12–15 секунд. У больших детей – иногда 20–25 секунд.

И хотя целесообразность технологии болюс-трек при обследовании взрослых дискутируется [59], она очень полезна при обследовании детей [54, 57], так как позволяет индивидуализировать протокол исследования и связана лишь с незначительным увеличением дозы облучения пациента [50]. В то же время у маленьких детей методика болюс-трек не надежна, поскольку, когда вводишь 4–8 мл контрастного вещества, очень сложно достичь порогового усиления 100 ед.Н, запускающего сканирование [58].

Время задержки сканирования при введении контрастного вещества зависит от типа используемой аппаратуры (послойная или спиральная КТ или МДКТ). На послойном сканере томографию целесообразно начинать при введении половины дозы контрастного вещества [50]. При спиральной КТ у детей задержка сканирования по разным данным, в зависимости от целей исследования, варьирует от 5 до 30 секунд [60].

Для КТА брюшной полости у новорожденных весом менее 10 кг типичная задержка сканирования равна 10–15 секунд для получения изображений в артериальную фазу и примерно 45 секунд – в венозную фазу. У младенцев и детей весом более 10 кг типичной является задержка в течение 20–25 секунд для артериальной фазы и 50–55 секунд – для венозной фазы [58]. При этом возможно использовать методику болюс-трек и запускать сканирование на 50 ед.Н, но обычно задержку сканирования выбирают эмпирическим путем [58].

Hollingsworth et al. [50] считают, что задержка 20–25 секунд для абдоминальных исследований и 10–15 секунд для исследования грудной клетки является приемлемой как для односрезовой СКТ, так и для МДКТ. Исследования грудной полости можно выполнять сразу же после абдоминального исследования с хорошей визуализацией сердечно-сосудистых структур [50]. Во время МДКТ используют 20-секундную задержку при исследовании брюшной полости [50], изображения печени получают в портальную венозную фазу и в паренхиматозную фазу контрастирования почек [61].

Таким образом, для достижения целей оптимального контрастирования сосудов и органов скорость должна быть 1,2–2,5 мл/с [50]. При мануальном введении контрастного вещества реально достичь скорости 1,0–3,0 мл/с, в среднем – 2 мл/с [53]. Осложнений, связанных с использованием автоматического инжектора, не больше чем при ручном введении контрастного вещества. Главное – следить за катетером и обеспечить его правильное функционирование во время инъекции [53]. Так, Hollingsworth et al. [50] для КТ-ангиографии используют скорость 3 мл/с независимо от роста ребенка.

Успехи применения МДКТ при обследовании детей такие же, как при обследовании взрослых [58]. Однако технологии МДКТ при обследовании детей отличаются [62]. *При МДКТ обследовании детей в отличие от исследований на пошаговых и спиральных компьютерных томографах исчезает необходимость в использовании седативных средств.* Если при использовании технологии односрезовой спиральной КТ седативные средства необходимы в 40–100% обследований, то при обследованиях на 16-срезовых МДКТ их уже необходимо применять менее чем в 5%. К тому же при таком исследовании исчезают респираторные артефакты [63]. Естественно, при использовании контрастного усиления возможности МДКТ резко возрастают. Однако при сравнении с МРТ МДКТ уступает из-за наличия ионизирующего излучения. В то же время если сравнивать две методики при обследовании детей в возрасте до 5 лет, то и МРТ требует приема седативных средств при продолжительных МРТ-исследованиях, а *риск от приема седативных средств реален и может превышать риск от ионизирующего излучения* [58].

К тому же *радиационная доза при КТА в 2–3 раза меньше, чем при традиционной ангиографии (если учитывать традиционные параметры – 140 кВ и до 400 мА). С учетом современных технических параметров аппаратуры – 80 кВ и мА, адаптированных под вес пациента, радиационная доза, вероятно, существенно ниже – в 8–10 раз по сравнению с традиционной ангиографией* [58].

На 4-срезовых МДКТ при толщине детекторов от 1 до 5 мм и больше, и толщине среза от 1 мм обеспечивается изображение с прекрасным разрешением, но при этом имеется высокая доза облучения. При срезе толщиной 5 мм радиационная доза снижается, но разрешение может быть неприемлемым. Срез 2,5 мм представляет разумный компромисс. Скорость движения стола – 15–20 мм/с также преследует цель уменьшения радиационной дозы. При этом скорость сканирования равна 0,5 секунд [58].

На 16-срезовых МДКТ возможна толщина среза 0,75 или 1,5 мм. Siegel [58] рекомендует использовать толщину среза 1,5 мм для уменьшения радиационной дозы. Скорость стола – 24–36 мм/с, скорость сканирования – 0,5 секунд. Для рутинных исследований на 4- и 16-срезовых МДКТ толщина реконструируемого среза должна быть 3–5 мм [58]. Если обследуют новорожденных, чей вес менее 15 кг, максимально допустимые значения силы тока на грудную клетку примерно 25 мА, а для брюшной полости – примерно 30 мА. *Когда пациент достигает веса 50 кг, исследование можно проводить по стандартам для обследований взрослых* [58]. При обследовании детей весом менее 50 кг напряжение на рентгеновской трубке должно быть 80 кВ, а при обследовании детей весом более 50 кг – его увеличивают до 100 или 120 кВ [58].

Siegel [58] *не рекомендует рутинно выполнять у детей многофазные МДКТ-исследования.* Например, они выполняют исследование грудной полости в артериальную фазу, а брюшной полости – в портальную венозную фазу. Естественно, что, в зависимости от клинической ситуации, этот про-

токол должен меняться. Так, при врожденных заболеваниях сердца целесообразно выполнять исследования в артериальную и венозную фазы, для оценки опухолей печени также в артериальную и венозную фазы.

Ключевые позиции контрастного усиления те же, что и при обследовании взрослых. Стандартная доза иодиксанола 320 мг/мл при КТ-исследовании головы и шеи у детей равна $1,49 \pm 0,75$ г/кг, а средний общий объем контрастного вещества должен быть $4,67 \pm 2,34$ мл/кг [64]. Если при обследовании детей на спиральном КТ типичной дозой контрастного вещества является доза 2 мл/кг, но быстрое сканирование (МДКТ) позволяет снизить ее до 1,5 мл/кг [58]. Siegel [58] использует неионные контрастные вещества в концентрации 300 мг/мл.

Максимальная доза контрастного вещества при обследовании детей – менее 4 мл/кг, или 125 мл. При быстром сканировании на МДКТ в редких случаях контрастного вещества требуется более 2 мл/кг [58].

Отвечая на вопрос, являются ли почки новорожденного более уязвимыми (см. с. 49 Suppl to Applied Radiology. Dec. 2003), доктор Marilyn Siegel подчеркнула, что застойная нефропатия – это проблема у новорожденных. Она является следствием накопления гликопротеинов (например, белка Tamm-Horsfall) внутри канальцев, что приводит к временной олигурии. Внутривенное использование контрастного вещества может происходить на фоне преципитации избыточного количества белка Tamm-Horsfall. Однако застойная нефропатия является проходящей и обычно разрешается в течение первой недели.

В этой же дискуссии доктор David P. Naidich подчеркнул, что *в своей работе они используют иопромид 370 мг/мл рутинно для КТА легочной артерии, эмпирическим путем они перешли с 300 на 370 мг/мл, что снизило число некачественных изображений.*

12.6. Оценка побочного действия рентгеноконтрастных веществ у детей

Перспективные исследования позволяют выявить большее число побочных проявлений действия контрастных веществ, чем ретроспективные [65]. При этом достаточно трудно анализировать исследования, в которых сравнивают и учитывают различные по интенсивности и проявлению побочные реакции.

Регистрация побочного действия контрастного вещества при обследовании маленьких детей затруднена. В большинстве случаев маленьким детям сложно объяснить свои ощущения, к тому же исследование им часто выполняют под прикрытием седативных лекарственных веществ [65].

И крик, и движение у детей часто рассматриваются как нормальные проявления, но они могут быть и признаками действия контрастного вещества. Низкоосмолярные контрастные вещества при обследовании детей предпочтительнее, поскольку вызывают меньшее чувство жара, связанное с осмолярностью контрастного вещества [66, 67].

Неионные контрастные вещества показали свою высокую безопасность при использовании в детской рентгенологии. Так, например, в 10 исследованиях, в которых 819 детей получали различные неионные контрастные вещества (иопентол, иогексол, иопамидол) во время различных рентгенологических процедур, только у одного ребенка развилась одышка. При этом других тяжелых побочных реакций выявлено не было. Сообщалось лишь об умеренных реакциях, таких, как ощущение тепла, кашель, насморк, чихание, ограниченная крапивница, тошнота, рвота, головная боль, отек лица и зуд [68–77]. Увеличение числа сердечных сокращений после введения контрастного вещества детям, вероятно, связано с вазодилатацией [78–80].

Известно, что иоверсол считается одним из самых безопасных контрастных веществ, используемых в клинической практике, поскольку он имеет низкую осмолярность и очень высокую степень гидрофильности, что снижает токсичность контрастного вещества [81]. Однако Zuckerman G.V. et al. [82] описали случай анафилактической реакции у трехлетней девочки после внутривенного введения иоверсола, которая выразилась в остром приступе тахикардии, шоке и тяжелом бронхоспазме.

Kunnen M. et al. [65] выполнили сравнительное исследование иопентола и иогексола и пришли к выводу, что оба эти препарата эффективны для кардиоангиографических исследований у детей.

Поскольку сульфат бария при подозрении на перфорацию кишки или при угрозе аспирации не используют, так как брюшиной он не всасывается (образуются гранулемы), а аспирированный барий не выкашливается, и он как гипертоничная жидкость в легких может привести к развитию пневмонитов или отека легких, Wright N.B. et al. [83] провели сравнительное исследование иогексола, наиболее часто используемого в педиатрической практике [83], и иодиксанола, которые использовали при рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта детей. Проработка рельефа слизистой кишки была лучше при использовании иодиксанола, чем иогексола [83]. Иодиксанол вызывал меньше проявлений диареи, чем иогексол, что Wright N.B. et al. [83] связывают с его низкой осмолярностью и считают, что контрастное вещество с меньшей осмолярностью вызывает меньший отток воды из слизистой кишечника. Правда, они не смогли объяснить механизм возникновения диареи при использовании иодиксанола. В этом исследовании также наблюдали три случая кожной гиперчувствительной реакции на иодиксанол, подтвердив тем самым чуть больший уровень таких реакций на иодиксанол по сравнению с иогексолом [83]. Однако ни одна из этих реакций не была тяжелой, и только у одного пациента потребовалось лечение.

В исследовании Dacher J.N. et al. [84] для оценки побочного действия контрастного вещества у детей (иодиксанол 270, иодиксанол 320 и иогексол 300) использовали экскреторную урографию. Всего обследовано 72 пациента, доза контрастного вещества была равна 1–3 мг/кг, доза не превышала 50 мл контрастного вещества. Измеряли частоту пульса и АД до, во время и после введения контрастного вещества. Побочное проявление

ние – дискомфорт, связанный с введением контрастного вещества, оценивали во время и в течение 24 часов. Результаты: не было серьезных побочных проявлений, только проходящие реакции, а качество более 80% урограмм было расценено как хорошее и отличное. Dacher et al. [84] сделали вывод: иодиксанол 270 и 320 хорошо переносятся и эффективны для экскреторной урографии у детей. Продолжив эту мысль, можно сказать, что они подходят для использования при любых рентгеноконтрастных исследованиях, в том числе КТ с контрастным усилением изображения.

Выведение контрастного вещества из организма зависит от его дозы [85, 86]. Johnson et al. [64] установили, что скорость элиминации иодиксанола у детей старше 6 месяцев (2,32 часа) похожа на ту, о которой сообщают у взрослых (2,05 часа) [87]. У детей моложе двух месяцев удлиняется клиренс иодиксанола, поскольку в этом возрасте скорость клубочковой фильтрации также уменьшена [4]. У младенцев в возрасте 2–6 месяцев выделительная функция почек имеет средние показатели между показателями в самой молодой группе (0–2 месяца) и у младенцев старше 6 месяцев. Данные Johnson et al. [64] подтверждают гипотезу наличия зависимой от возраста почечной элиминации иодиксанола. Ограничения по применению контрастного вещества должны быть такими же, как и у взрослых [64].

Радиационная доза, связанная с исследованием, которое требует внутрисосудистого введения контрастного вещества, может иметь больший риск для плода, чем само контрастное вещество. Поэтому следует искать альтернативные методы обследования, а рентгеноконтрастные исследования у беременных следует применять лишь по очень строгим показаниям. Современные методики контрастного усиления при спиральной КТ, особенно МДКТ, позволяют минимизировать дозу облучения маленького пациента и могут рассматриваться как методы выбора при диагностике ряда заболеваний.

Литература

1. Bury R.F. Radiation hazards in urological practice // *B.J.U. Int.* 2002. V. 89. P. 505–509.
2. Rodesch F., Camus M., Ermans A.M. et al. Adverse effect of amniotography on fetal thyroid function // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976. V. 126. P. 723–726.
3. Nelson J.A., Livingston G.K., Moon R.G. Mutagenic evaluation of radiographic contrast media // *Invest. Radiol.* 1982. V. 17. P. 183–185.
4. Stewart C.F., Hampton E.M. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients // *Clin. Pharm.* 1987. V. 6. P. 548–564.
5. Felder E. Iopamidol toxicology // *Invest. Radiol.* 1984. V. 19. Suppl. P. S168–S170.
6. Shaw D.D., Potts D.C. Toxicology of iohexol // *Invest. Radiol.* 1985. V. 20. Suppl. 1. P. S10–S13.
7. Ralston W.H., Robbins M.S., James P. Reproductive, developmental and genetic toxicity of ioversol // *Invest. Radiol.* 1989. V. 24. Suppl. 1. P. S16–S22.

8. Morisetti A., Tirone P., Luzzani F., de Haen C. Toxicological safety assessment of iomeprol, a new x-ray contrast agent // *Eur. J. Radiol.* 1994. V. 18. Suppl. 1. P. S21–S31.
9. Fujikawa K., Sakaguchi Y., Harada S. et al. Reproductive toxicity of iodixanol, a new non-ionic, iso-tonic contrast medium in rats and rabbits (in Japanese) // *J. Toxicol. Sci.* 1995. V. 20. Suppl. 1. P. 107–115.
10. Heglund I.F., Michelet A.A., Blazak W.F. et al. Preclinical pharmacokinetics and general toxicity of iodixanol // *Acta Radiol.* 1995. Suppl. 399. P. 69–82.
11. Donandieu A.M., Idee J.M., Doncet D. et al. Toxicologic profile of iobitridol, a new non-ionic low osmolality contrast medium // *Acta Radiol.* 1996. Suppl. 400. P. 17–24.
12. Krause W., Schobel C., Press W.R. Preclinical testing of iopromide. Second communication: toxicological evaluation // *Arzneimittelforschung.* 1994. V. 44. P. 1275–1279.
13. Norman A., Adams F.H., Riley R.F. Cytogenetic effects of contrast media and tri-iodobenzoic acid derivatives in human lymphocytes // *Radiology.* 1978. V. 129. P. 199–203.
14. Cochran S.T., Khodadoust A., Norman A. Cytogenetic effects of contrast material in patients undergoing excretory urography // *Radiology.* 1980. V. 136. P. 43–46.
15. Cochran S.T., Norman A. Induction of micronuclei in lymphocytes of patients undergoing excretory urography with ioversol // *Invest. Radiol.* 1994. V. 29. P. 210–212.
16. Norman A., Cochran S.T., Sayre J.W. Meta-analysis of increases in micronuclei in peripheral blood lymphocytes after angiography or excretory urography // *Radiol. Res.* 2001. V. 15. P. 740–743.
17. Bourrinet P., Dencausse A., Havard P. et al. Transplacental passage and milk excretion of iobitridol // *Invest. Radiol.* 1995. V. 30. P. 156–158.
18. Tauber U., Mutzel W., Schulze P. Whole body autoradiographic distribution studies on nonionic X-ray contrast agents in pregnant rats // *Fortschr. Geb. Rontgenstrahlen. Nuklearmed. Ergänzungsbd.* 1989. V. 128. P. 215–219.
19. Vanhaesebrouck I.P., Verstraete A.G., De Praeter C. et al. Transplacental passage of a nonionic contrast agent // *Eur. J. Pediatr.* 2005.
20. Faykus M.H., Cope C., Athanasoulis C. et al. Double-blind study of the safety, tolerance, and diagnostic efficacy of iopromide as compared with iopamidol and iohexol in patients requiring aortography and visceral angiography // *Invest. Radiol.* 1994. V. 29. P. 98–101.
21. Broughton-Pipkin F., Hull D., Stephenson T. Foetal physiology. In: Lamming G.E. (ed) *Marshall's physiology of reproduction*, 4th edn. Chapman and Hall. London. 1994. P. 777.
22. Bloomfield T.H., Hawkins D.F. The effects of drugs on the human fetus. In: Philipp E., Setchell M. (eds). *Scientific foundations of obstetrics and gynaecology*. 4th edn. Butterworth-Heinemann, Oxford. 1991. P. 320.
23. Moon A.J., Katzberg R.W., Sherman M.P. Transplacental passage of iohexol // *J. Pediatr.* 2000. V. 136. P. 548–549.
24. Morrison J.C., Boyd M., Friedman B.I. et al. The effects of Renografin-60 on the fetal thyroid // *Obstet. Gynecol.* 19973. V. 42. P. 99–103.
25. Thomas C.R., Lang E.K., Lloyd F.P. Fetal pyelography – a method for detecting fetal life // *Obstet. Gynecol.* 1963. V. 22. P. 335–340.
26. Kelleher J., Feczko P.J., Radkowski M.A., Griscom N.T. Neonatal intestinal opacification secondary to transplacental passage of urographic contrast medium // *Am. J. Roentgenol.* 1979. V. 132. P. 63–65.
27. Etling N., Gehin-Fouque F., Vielh J.P., Gautray J.P. The iodine content of amniotic fluid and placental transfer of iodinated drugs // *Obstet. Gynecol.* 1979. V. 53. P. 376–380.
28. Raphael M.J., Gordon H., Schiff D. Radiological aspects of intra-uterine blood transfusion // *Br. J. Radiol.* 1967. V. 40. P. 520–527.

29. Semba R.D., Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health // *Nutr. Rev.* 2001. V. 59. P. 269–278.
30. Delange F., De Benoist B., Pretell B., Dunn J.T. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? // *Thyroid.* 2001. V. 11. P. 437–447.
31. Ramsay I. The thyroid. In: Philipp E.E., Barnes J., Newton M. (eds) *Scientific foundations of obstetrics and gynaecology*. 3rd edn. Heinemann, London. 1986. P. 463.
32. Fisher D.A., Klein A.H. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn // *N. Engl. J. Med.* 1981. V. 304. P. 702–712.
33. McGregor A.M. The thyroid gland and pregnancy. In: Philipp E., Setchell M. (eds) *Scientific foundations of obstetrics and gynaecology*. 4th edn. Butterworth-Heinemann. Oxford. 1991. P. 508.
34. Fisher D.A., Brown R.A. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: Braverman L.E., Utiger R.D. (eds) *The thyroid: a fundamental and clinical text*, 8th edn. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2000. P. 961–962.
35. Leverage R., Bergmann J.F., Simoneau G. et al. Bio-availability of oral vs intramuscular iodinated oil (Lipiodol UF) in healthy subjects // *J. Endocrinol. Invest.* 2003. V. 26. Suppl. 2. P. 2–6.
36. Bourrinet P., Dencausse A., Cochet P. et al. Secretion in milk and transplacental transfer of two iodised oils, Lipiodol UF and Oriodol, in rabbits // *Biol. Neonate.* 1997. V. 71. P. 395–402.
37. Webb J. A. W., Thomsen H. S., Morcos S.K. and Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation // *Eur. Radiol.*
38. Stubbe P., Heidermann P., Schumbrad P., Ulbrich R. Transient congenital hypothyroidism after amniotography // *Eur. J. Pediatr.* 1980. V. 135. P. 97–99.
39. van der Molen A.J., Thomsen H.S., Morcos S.K. and members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults // *Eur. Radiol.* 2004. V. 14. P. 902–907.
40. Slovis T.L. New horizons in periatric radiology // *Radiology.* 2000. V. 216. P. 317–320.
41. Макаренко В.Н., Вишнякова М.В., Рогова Т.В. КТ-ангиография у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца // *Медицинская визуализация.* 2004. № 5. С. 56–62.
42. Forman H.P., Traubici J., Covey A.M. et al. Pediatric radiology at the Millenium // *Radiology.* 2001. V. 220. P. 109–114.
43. Raissaki M.T. Pediatric radiation protection // *Eur. Radiol. Supplements.* 2004.
44. Paterson A., Flush D.P., Donnelly L.F. Helical CT of the body: Are setting adjusted for pediatric patients? // *AJR.* 2001. V. 176. P. 297–301.
45. Frush D.P. Pediatric CT: practical approach to diminish the radiation dose // *Pediatr. Radiol.* 2002. V. 32. P. 714–717.
46. Frush D.P. Strategies of dose reduction // *Pediatr. Radiol.* 2002. V. 32. P. 293–297.
47. Vade A., Demos T.C., Olson M.C. et al. Evaluation of image quality using 1 : 1 pitch and 1.5:1 pitch helical CT in children: a comparative study // *Pediatr. Radiol.* 1996. V. 26. P. 891–893.
48. Kamel I.R., Hernandez R.J., Martin J.E. et al. Radiation dose reduction in CT of pediatric pelvis // *Radiology.* 1994. V. 190. P. 683–687.
49. Haight A.E., Kaste S.C., Goloubeva O.G. et al. Nephrotoxicity of iopamidol in pediatric, adolescent, and young adult patients who have undergone allogeneic bone marrow transplantation // *Radiology.* 2003. V. 226. P. 399–404.

50. Hollingsworth C., Frush D., Donnelly L.F. Optimizing helical CT in children // *Applied Radiol.* 2001. N 12. P. 11–17.
51. Cohen R.A., Frush D.F., Donnelly L.F. Data acquisition for pediatric CT angiography: Problems and solutions // *Pediatr. Radiol.* 2000. V. 30. P. 813–822.
52. Frush D.P., Donnelly L.F. Helical CT in children: Technical considerations and body applications // *Radiology.* 1998. V. 209. P. 37–48.
53. Kaste S.C., Young C.W. Safe use of power injectors with central and peripheral venous access devices for pediatric CT // *Pediatr. Radiol.* 1996. V. 26. P. 499–501.
54. Reuss L., Bulas D.I., Kushner D.C. Peak enhancement of the liver in children using power injection and helical CT // *AJR.* 1998. V. 170. P. 677–681.
55. Frush D.P., Siegel M.J., Bisset G.S. 3rd. Challenges of pediatric spiral CT // *RadioGraphics.* 1997. V. 17. P. 939–959.
56. Herts B.R., O'Malley C.M., Wirth S.L. et al. Power injection of contrast media using central venous catheter feasibility, safety, and efficacy // *AJR.* 2001. V. 176. P. 447–453.
57. Frush D.P., Spencer E.B., Donnelly L.F. et al. Optimizing contrast-enhanced abdominal CT in infants and children using bolus tracking // *AJR.* 1999. V. 172. P. 1007–1013.
58. Siegel M.J. CT angiography: optimizing contrast use in pediatric patients // *Applied Radiol.* 2003. N 12. Suppl. P. 43–49.
59. Paulson E.K., Fisher A.J., DeLong D.M. et al. Helical liver CT with computer assisted bolus-tracking technology: Is it possible to predict which patient will not achieve a threshold of enhancement? // *Radiology.* 1998. V. 209. P. 787–792.
60. Frush D.P. Helical CT in the pediatric abdomen: Techniques and applications. RSNA special course in pediatric radiology: Current concepts in body imaging at the millennium. RSNA Course Syllabus. Oak Brook. IL. RSNA. 1999. P. 17–31.
61. Frush D.P., Donnelly L.F., Bisset G.S. Technical innovation: Effect of scan delay on hepatic enhancement for pediatric abdominal multislice helical CT // *AJR.* 2001. V. 176. P. 1559–1561.
62. Bhalfe S., Stegel M.J. Multislice computed tomography in pediatrics. In: Silverman P.M. ed. *Multislice Computed Tomography: A Practical Approach to Clinical Protocols.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. P. 231–282.
63. Pappas J.N., Donnelly L.F., Frush D.P. Reduced frequency of sedation of young children using new multi-slice helical CT // *Radiology.* 2000. V. 215. P. 897–899.
64. Johnson W.H. Jr., Lloyd T.R., Victorica B.E. et al. Iodixanol Pharmacokinetics in Children // *Pediatr. Cardiol.* 2001. V. 22. P. 223–227.
65. Kunnen M., De Greef D., Skinningsrud K. Iopentol (Imagopaque 350) compared with iohexol (Omnipaque 350) in pediatric cardioangiography. A clinical trial assessing adverse events, ECG, blood pressure and diagnostic information // *Eur. Radiol.* 1997. V. 7. Suppl. 4. P. S123–S126.
66. Dawson P. Chemotoxicity of contrast media and clinical adverse effects: a review // *Invest. Radiol.* 1985. V. 20. suppl. P. S84–S91.
67. Nossen J.O., Bach-Gansmo T., Kloster Y., Jorgensen N.P. Heat sensation in connection with intravenous injection of isotonic and low-osmolar X-ray contrast media and mannitol solutions // *Eur. Radiol.* 1993. V. 3. P. 46–48.
68. Sayegh N., Poree A., Baraton J. et al. A double-blind CT study comparing the safety and efficacy of iopentol and ioxaglate in paediatric patients // *Eur. Radiol.* 1996. V. 6. P. 574–577.
69. Jorulf H. Iohexol compared with diatrizoate in pediatric urography // *Acta Radiol.* 1983. Suppl. V. 366. P. 42–45.

70. Mikkonen R., Kontkanen T., Kivisaari L. Late and acute adverse reactions to iohexol in a pediatric population // *Pediatr. Radiol.* 1995. V. 25. P. 350–352.
71. Wiklund L.M., Brolin I., Sjöholm K. Nonionic contrast media in pediatric CT. A comparative study of intravenous use of iopentol and iohexol // *Acta Radiol.* 1994. V. 35. P. 186–190.
72. Nybonde T., Wahlgren H., Brekke O. et al. Image quality and safety in pediatric urography using an ionic and a non-ionic iodinated contrast agent // *Pediatr. Radiol.* 1994. V. 24. P. 107–110.
73. Stake G., Monclair T., Berg J. et al. Effect of iopentol on renal function and its use for calculation of glomerular filtration rate in children // *Acta Radiol.* 1995. V. 36. P. 64–68.
74. Cohen M.D., Herman E., Herron D. et al. Comparison of intravenous contrast agents for CT studies in children // *Acta Radiol.* 1992. V. 33. P. 592–595.
75. Carlsson E.C., Rudolph A., Stanger P. et al. Pediatric angiocardiology with iohexol // *Invest. Radiol.* 1985. V. 20. P. S75–S78.
76. Stake G., Smevik B. Iohexol and metrizamide for urography in infants and children // *Invest. Radiol.* 1985. V. 20. P. S115–S116.
77. Magill H.L., Clarke E.A., Fitch S.J. et al. Excretory urography with iohexol: evaluation in children // *Radiology.* 1986. V. 161. P. 625–630.
78. Laerum F., Kendall B. (eds). Iopentol. Clinical trials with a new non-ionic contrast medium. Excerpta Medica International Congress Series 909. Elsevier. 1990. Amsterdam.
79. Kunnen M., Van Egmond H., Verhaaren H. et al. Cardioangiography in children with iohexol, metrizoate and ioxaglate // *Ann. Radiol.* 1985. V. 28. P. 315.
80. Andersen P.E., Bolstad B., Berg K.J. et al. Iodixanol and ioxaglate in cardioangiography: A double-blind randomized phase III study // *Clin. Radiol.* 1993. V. 48. P. 268.
81. Wilkins R.A., Whittington J.R., Brigden O.S. et al. Safety and pharmacokinetics of ioversol in healthy volunteers // *Invest. Radiol.* 1989. V. 24. P. 781–788.
82. Zuckerman G.B., Riess P.L., Patel L. et al. Development of a life-threatening anaphylactoid reaction following administration of ioversol in a child // *Pediatr. Radiol.* 1999. V. 29. P. 295–297.
83. Wright N.B., Carty H.M.L., Sprigg A. et al. Iodixanol in paediatric gastrointestinal imaging: safety and efficacy comparison with iohexol // *Br.J.Radiol.* 2002. V. 75. P. 127–135.
84. Dacher J.N., Sirinelli D., Boscq M. et al. Iodixanol in paediatric excretory urography: efficiency and safety compared to iohexol // *Pediatr. Radiol.* 1998. V. 28. P. 112–114.
85. Klingmüller V., Brockmeier D., Schuster W., von Hattingberg H.M. Pharmakokinetische Aspekte der ausscheidungsurographie im Kindesalter. [Pharmacokinetic aspects of excretory urography in children] // *ROFO Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed.* 1983. V. 138. P. 316–322.
86. Stake G., Monclair T. A single plasma sample method for estimation of the glomerular filtration rate in infants and children using iohexol, I: establishment of a body weight-related formula for the distribution volume of iohexol // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1991. V. 57. P. 335–342.
87. Svaland M.G., Haider T., Langseth-Manrique K. et al. Human pharmacokinetics of iodixanol // *Invest. Radiol.* 1992. V. 27. P. 130–133.

Глава 13. Другие (неуротропные) рентгеноконтрастные вещества для КТ с контрастным усилением

13.1. Липиодол-КТ

Липиодол – ионизированное масло мака, содержащее моно-, ди- и триглицеридированные этиловые эфиры линолевой, олеиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот. Липиодол первоначально применялся как масляное контрастное вещество при лимфографии или гистеросальпингографии [1]. Использование липиодола при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) впервые было описано Nakakura et al. в 1979 г. [2]. Они ввели липиодол в лигированную печеночную артерию и выявили длительное селективное контрастирование опухоли. В 1982 г. Konno et al. [3] применили это контрастное средство в сочетании с масляным противоопухолевым веществом и ввели эту смесь в печеночную артерию у 34 пациентов с ГЦР, получив более высокий уровень выживаемости по сравнению с пациентами, которые получали только консервативную терапию. После этого различные противоопухолевые средства, например адриамицин, митомидин С или цисплатин использовались в виде эмульсии с липиодолом. В конце 1970-х – начале 1980-х транскатетерная артериальная эмболизация (ТАЭ) стала использоваться как паллиативное лечение при нерезектабельных ГЦР. В настоящее время внутриартериальная инъекция противоопухолевых веществ, смешанных с липиодолом после эмболизации желатиновыми губчатыми частицами называется «липидол-ТАЭ», или «транскатетерная масляная химиоэмболизация», и широко используется при нерезектабельных ГЦР у пациентов с относительно неизменной функцией печени [1].

Точный патофизиологический механизм задержки липиодола в опухоли все еще не ясен. Изначально считалось, что липиодолу свойственна тропность к опухоли. Для объяснения этих характеристик было предложено несколько механизмов, включая задержку вязкого масла в неровных, извилистых и плохо сокращающихся опухолевых сосудах; повышенное проникновение молекул липиодола через негерметичную сосудистую сеть опухоли; несостоятельность ретикулоэндотелиальной системы в опухоли, которая поглощает липиодол и «очищает» опухоль от него, а также слабое развитие дренирующих венозных и лимфатических сосудов [4].

Однако согласно сообщению Matsui [5], в котором представлены результаты сравнения диагностических изображений и данных гистологических исследований в группах больных, которым вводился чистый липиодол и осуществлялась липиодол-желатиновая ТАЭ, количество изначального накопления липиодола было, в основном, обусловлено васкуляризацией опухоли, и его длительное нахождение было видно в зонах некроза как в опухоли, так и непораженной опухолью паренхиме. Sato et al. [6] обнаружили малые зоны некроза, которые аккумулировали липиодол в печени свиньи, непораженной опухолью, после липиодол-желатиновой ТАЭ. Они установили, что микроскопически выявляемые зоны некроза были похожими на те, что называются «полный некроз маленьких сопутствующих поражений», который обнаруживают после липиодол-ТАЭ у пациентов с ГЦР. Таким образом, возможно, что минимальное накопление липиодола не указывает на реальную опухоль, а может отражать некроз паренхимы, который может быть вызван липиодол-ТАЭ [1].

Очень важное действие химиотерапии на основе липиодола заключается в пролонгировании высвобождения противоопухолевого средства. Липиодол обладает очень малой эмбологенностью. Необходимо тщательно следить за процессом его введения, чтобы избежать попадания препарата вне опухоли. Наличие артериопортальных и артериовенозных шунтов, которые обычно обусловлены опухолями или циррозом печени, является серьезной проблемой лечения ГЦР. Они могут привести к выбросу противоопухолевого средства за пределы опухоли или повреждению нормальной паренхимы. В зонах, где есть шунты, следует избегать введения противоопухолевых веществ, или перед введением противоопухолевого средства следует заэмболизировать шунты желатиновой губкой. Избыток липиодола может с потоком крови попасть в печеночные вены через синусоиды и вызвать легочный инфаркт. Kan et al. [7] считают, что общее количество липиодола не должно превышать 0,1–0,3 мл/кг. Эти данные были получены экспериментально с использованием животных с нормальной печеночной функцией. Кроме того, при клиническом использовании нужно ориентироваться на функцию печени пациента. Обычно 10–15 мл – это максимальная доза препарата при введении в печень [1].

Липиодол-КТ выполняется через 10–14 дней после инъекции липиодола в печеночную артерию для выявления маленьких отдельных образований, которые иногда трудно выявить при ангиографии [1]. Остаточный липиодол сильное рентгеноконтрастное средство и делает опухоль легко выявляемой. Согласно Choi et al. [8], чувствительность его выявления при малом ГЦР была 96%, то есть больше, чем при УЗИ (73%), КТ (82%) и селективной ангиографии (86%).

С появлением этого метода стало возможным диагностировать образования размером всего 2 мм в диаметре. Yamamoto et al. [9] сообщают, что у 9 из 14 пациентов (64%), у которых в печени было минимальное количество липиодола на дооперативных липиодол-КТ-сканах, отмечен рецидив опухоли, который развился из некоторых участков депонирования липиодо-

ла в остатке печени. Липиодол-КТ очень полезна не только для оценки первичных опухолей, но и для выявления «неожидаемых» отдельных узлов опухоли. Однако *не все зоны аккумуляции липиодола являются специфичными для внутривнутрипеченочных метастазов ГЦР*. Это могут быть другие гиперваскулярные опухоли, такие как гемангиома, очаговая узловатая гиперплазия, гиперваскулярные метастазы или даже инфаркты нормальной паренхимы, вызванные липиодолом, как было отмечено выше. Эти ложноположительные свойства следует учитывать при оценке результатов липиодол-КТ [1].

ГЦР проходит через фазу своего развития, когда он еще не получил достаточного артериального кровоснабжения. Такие опухоли не проявляются при контрастном усилении во время ангиографии и, конечно, не аккумулируют липиодол. В этих случаях КТ-артериальная портография (КТАП) превосходит липиодол-КТ в выявлении и оценке природы опухоли, потому что *уменьшение портального кровотока обычно предшествует увеличению артериального кровотока* [1].

Липиодол-КТ очень чувствительный метод выявления малых ГЦР, однако, следует отметить, что он не совершенен. Когда оцениваются опухоли с сомнительным накоплением липиодола, следует использовать другие методы диагностического изображения, или выполнять биопсию [1].

13.2. КТ-холангиография

Методы получения изображения желчных протоков включают инвазивные и неинвазивные исследования. К первым относятся ЭРПХГ и ЧЧХГ, без сомнения, являющиеся золотым стандартом, так как напрямую позволяют визуализировать анатомическую область и выполнять лечебные вмешательства. Однако и ЭРПХГ, и ЧЧХГ не могут быть использованы как первичный метод диагностики, поскольку они дорогостоящие и не лишены риска [10–12]. К тому же ЧЧХГ можно использовать только у пациентов с расширением внутривнутрипеченочных желчных протоков. С недавних пор МРТ стала методом выбора при первичной оценке состояния желчных путей. Магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРХПГ) неинвазивна, не требует использования ионизирующего излучения и контрастных веществ и может дополнить информацию, полученную при ЭРПХГ и ЧЧХГ [13–15].

Однако МРХПГ невозможна у пациентов с водителями сердечного ритма, металлическими протезами, клипсами, установленными во время операций и содержащими ферромагнетики, а также у пациентов, страдающих клаустрофобией [16]. Наконец, не везде есть такая аппаратура.

УЗИ является высокочувствительным и специфичным методом диагностики заболеваний желчного пузыря. Метод позволяет визуализировать желчные протоки, если они расширены. Однако визуализация терминальной части холедоха затруднена у пациентов с выраженным метеоризмом [12].

Визуализация желчных протоков при традиционном КТ-исследовании возможна только при их расширении. Однако не все заболевания желчных

путей проявляются их дилатацией. Ранее было описано сочетание КТ-исследования с традиционной холангиографией с контрастными внутривенными веществами и показана безопасность такой диагностики [17–19]: желчный пузырь было видно за счет контрастного вещества, экскретируемого печенью, а желчные протоки, как правило, видны не были.

Благодаря высокому контрастному разрешению, КТ стала потенциально пригодной для возможной визуализации желчных протоков после перорального приема холецистографических контрастных веществ. В серии последующих работ было показано, что пероральные контрастные вещества более безопасны, чем традиционные внутривенные.

Сообщения о КТ желчных путей, контрастированных пероральным контрастным веществом иодатом кальция в его комбинации с иопаноиевой кислотой, появились в литературе уже в 1982 г. [20, 21]. Пациенты принимали по 6 г (12 таблеток по 500 мг) иопаноиевой кислоты (Телепак, Никомед Амершам) [20, 21], (Цистобил, Бракко, Италия) [16], через 30 минут после их обычного ужина накануне КТ-исследования. Пациентам, у которых сохранен желчный пузырь, давали еще и жирный завтрак (50 г жира за 30 минут до КТ-исследования), дополнительно пациенты выпивали 200 мл воды непосредственно перед сканированием. КТ выполняется со следующими параметрами: толщина среза – 2,5 мм, индекс реконструкции – 1 мм, питч – 1,5, экспозиция – 30 с с 130 кВ и 125 мА. Достигается прекрасное контрастирование желчного пузыря, он повышает плотность более чем на 200 ед.Н. Такая методика получила распространение при использовании лапароскопической холецистэктомии, когда предоперационно необходимо оценить состояние желчного пузыря и исключить наличие дополнительного пузырного протока.

При наличии желчного пузыря визуализация лучше (концентрационная функция желчного пузыря) [22]. Внепеченочные протоки визуализируются всегда, а внутripеченочные – в 75%, у больных с удаленным желчным пузырем печеночные протоки видны в 70% [16].

С появлением спиральной компьютерной томографии КТ-холангиография с пероральными контрастными веществами стала расцениваться как эффективная диагностическая альтернативная методика [22–26]. Однако КТ-холангиография с пероральными холангиографическими контрастными веществами может иметь потенциальные ограничения [27]. Из-за малого размера желчные протоки при их поперечном сечении могут плохо визуализироваться на фоне окружающей печеночной паренхимы. Во-вторых, растворенное контрастное вещество у большинства пациентов видно в двенадцатиперстной кишке, а терминальная часть общего желчного протока, вплоть до большого дуоденального соска, видна не у всех пациентов. В-третьих, возможно ухудшение изображения из-за так называемых «вельветовых» артефактов, которые описаны при внутривенной КТ-холангиографии [28] при общем желчном протоке малого диаметра. У пациентов после лапароскопической холецистэктомии могут быть линейные артефакты от металлических клипс [27].

Успех КТ-холангиографии зависит от способности холанграфического контрастного средства всасываться из тонкой кишки. У пациентов с острыми и хроническими заболеваниями тонкой кишки и больных с высоким уровнем билирубина проведение этих исследований неэффективно [27].

Современные внутривенные холангиографические средства обеспечивают более надежную информацию, чем пероральные [29–34].

Chopra et al. [27] при проведении спиральной КТ-холангиографии с использованием внутривенных средств отметили, что среднее значение плотности гепатикохоледоха в группе пациентов с желчным пузырем было 152 ед.Н и 169 ед.Н – у пациентов, перенесших холецистэктомию. Stockberger et al. [28] сообщили, что при внутривенной холангиографии достигли степени контрастирования общего желчного протока, равной 180 ед.Н.

Gibson [29] и Giadas [35] приводят данные по внутривенной КТ-холангиографии с использованием 100 мл иотроксата меглюмина (Biliscopin, Schering, Berlin), который вводят внутривенно. Основная цель такой методики – КТ-диагностика холедохолитиаза у пациентов без расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков. Polkowski et al. [36] для внутривенной КТ-холангиографии использовали адипиодин меглюмина.

Современные холеграфические контрастные вещества (например, иотроксат) более безопасны, чем вещества, применяющиеся ранее (иодипамид). Серьезные реакции на них наблюдаются в 0,2%, а умеренные и средней тяжести – около 3% [37]. Развитие МДКТ, безусловно, улучшит возможности внутривенной КТ-холангиографии, тем более что даже без холангиографии МДКТ демонстрирует прекрасные возможности визуализации печени и билиарной системы.

Как для пероральной, так и для внутривенной КТ-холангиографии ограничением является плохое контрастирование желчных протоков, если уровень билирубина превышает норму в 2–3 раза [23, 28, 36] или имеется плохая функции печени и почек [27].

КТ-холангиография пока недостаточно изучена, но может быть рекомендована в том случае, когда нельзя выполнить МРХПГ, или ее используют как исследование, предшествующее ЭРПХГ, когда имеются сомнительные результаты УЗИ и МРХПГ [16].

13.3. КТ с контрастным усилением хелатами гадолиния

На протяжении многих десятилетий ведется поиск контрастных средств, альтернативных йодистым контрастным веществам, что особенно важно для их использования у пациентов с известными аллергическими реакциями на йодистые контрастные вещества при наличии почечной недостаточности, сахарного диабета или заболеваний щитовидной железы [38–41]. Среди изученных контрастных веществ только CO_2 и хелаты гадолиния мо-

гут быть использованы как альтернативные контрастные средства для рентгеновских исследований.

В последние годы гадолиний-содержащие контрастные вещества применяются во время дигитальной субтракционной ангиографии при исследовании различных анатомических областей, при ЭРПХГ, цистографии, уретроцистографии, ретроградной пиелографии, а также во время чрескожной нефростомии и при дренировании желчных путей с достижением адекватного изображения и без каких-либо побочных проявлений и с приемлемым качеством изображения у пациентов с аллергией на йодистые контрастные вещества [38, 42–45, 47–53].

Особая группа пациентов, кому целесообразно вводить МР-контрастные средства – больные, у которых заболевания щитовидной железы лечат радиоактивным йодом [54].

Первое сообщение об использовании хелата гадолиния как рентгеноконтрастного вещества при обследовании человека произошло случайно в 1989 г. [55]: на «бесконтрастных» КТ-сканах у пациента, которому ввели гадопентетат (магневист) во время предшествующего МР-исследования, неожиданно выявилось контрастирование мочевых путей.

После этого в различных исследованиях было оценено качество изображений и переносимость гадолиний-содержащих препаратов при КТ-ангиографии аорты, печени, сосудов шеи и внутримозговых сосудов в экспериментальных [56–59] и клинических исследованиях [51, 59–63].

Современные составы хелатов гадолиния можно безопасно вводить как в артериальные, так и в венозные сосуды. При ДСА хелаты гадолиния как контрастные вещества хорошо переносятся, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, когда контрастное вещество вводится внутриартериально в дозе менее чем 0,3–0,4 ммоль/кг веса тела, что приводит к уменьшению случаев нефропатии, вызванной контрастными веществами по сравнению с тем же объемом йодистых контрастных веществ. Имеются сведения о внутриартериальном использовании гадолиния у пациентов с почечной недостаточностью, особенно в дозах, превышающих рутинно используемые при МР-ангиографии [64].

Soche et al. [65] сообщили об успешном выявлении тромбоэмболии легочной артерии при использовании спиральной КТ с контрастным усилением препаратом гадолиния (0,4 ммоль/кг гадодиамида) у 77-летней женщины, у которой ранее была аллергоподобная реакция на йодистое контрастное вещество и почечная недостаточность (сывороточный креатинин 200 мкмоль/мл). 14 пациентам с повышенным уровнем сывороточного креатинина выполнена дигитальная субтракционная кавография с гадолиниевым контрастным веществом (максимально 0,4 ммоль/кг веса тела) при замещении кавофильтра, тромболизисе или с диагностической целью. У троих из 14 пациентов был существенный подъем сывороточного креатинина (> 44 мкмоль/мл). Однако имелись и другие возможные причины, которые могли повлиять на изменение почечной функции [66].

Интенсивность контрастирования как артериальных, так и венозных сосудов шеи и головы при болюсном введении МР-контрастного вещества во время КТ достигала 100 ед.Н. Такое контрастирование позволило добиться достаточного усиления для диагностики расслоения аневризмы артериальных сосудов [38, 40, 46, 67–70].

При электронно-лучевой КТ оценка коронарных артерий была возможной благодаря использованию гадолиний-содержащего контрастного вещества, когда его вводили более чем 50 с со скоростью 0,75 мл/с [71]. Сосудистое усиление было достаточным для построения 2D- и 3D-реконструкций. Rena et al. [42] сообщают о простой коронарной 2D-реконструкции аорты человека после периферической внутривенной инъекции 0,5 моль/л гадопентетата димеглюмина. При МДКТ трехмерная реконструкция данных КТА с хелатами гадолиния была возможной у трех пациентов [72]. Введение в периферическую вену болюса разведенного гадопентетата (магневиста, 1 : 1 с физраствором) в объеме 60–90 мл со скоростью 3–5 мл/с является адекватным для диагностики патологии аорты.

Remy-Jardin et al. [73] исследовали сосуды легких на МДКТ и применяли две дозы 0,3 и 0,4 ммоль/кг у пациентов с противопоказаниями к применению йодистых контрастных веществ. Контрастные вещества вводили со скоростью 6 мл/с с помощью автоматического инъектора.

Выбор скорости 6 мл/с Remy-Jardin et al. [73] аргументировали следующими соображениями: гадопентетат димеглюмина в концентрации 0,5 ммоль/мл при КТ поглощает рентгеновские лучи, так же как доза йодистого контрастного вещества 150 мг/мл [61]. А Wang et al. [74] сообщали о введении 120 мл йодистого контрастного вещества со скоростью 6 мл/с с хорошим или отличным качеством контрастирования легочных сосудов. Инъекция гадолиний-содержащего препарата сопровождалась введением физиологического раствора во всех случаях (15 мл, 3 мл/с). Если для йодистых препаратов применялась задержка сканирования 12–15 с, то с учетом короткого транзитного времени гадопентетата димеглюмина задержка старта сканирования была короче – 6–7 с. В 81% на КТ-ангиограммах имелась диагностическая информация. У семи из 27 пациентов с подозрением на тромбоэмболию диагностической информации из-за плохого контрастирования легочной артерии не получено [73].

Статистически значимых различий в объеме контрастного вещества и длительности задержки при различной дозе не было. Данные отличались по протяженности покрытия (по оси Z) и длительности сбора информации. Среднее значение пикового уровня плотности легочной артерии было существенно выше 215,9 ед.Н ($p = 0,02$). Усиление контрастирования Remy-Jardin et al. [73] объяснили тем, что оно было достигнуто на более скоростном (16-срезовом МДКТ) по сравнению с 4-срезовым компьютерным томографом (141,3 ед.Н). В то время как в исследовании Coche et al. [65] плотность над легочной артерией была 103 ед.Н, а исследование они выполняли на 2-срезовом МДКТ.

Был сделан вывод: при КТ-ангиографии легочных сосудов можно использовать гадолиний-содержащие контрастные вещества, но для этого требуется высококачественное диагностическое оборудование – МДКТ, не менее чем 16-срезовая, а дозы 0,3 и 0,4 ммоль/кг МРКС хорошо переносятся даже у пациентов с почечной недостаточностью [73].

При КТ (как и при ангиографических исследованиях) гадолиний-содержащие контрастные вещества, как правило, вводятся вручную или автоматическим инъектором с той же скоростью и под тем же давлением, что и йодистые контрастные вещества [42, 59–63, 71, 72]. В большинстве исследований болюсно вводили 60–90 мл контрастного вещества со скоростью 3–5 мл/с. Однако даже при МДКТ контрастирование аорты не было сравнимым с исследованиями при КТА, когда применяются йодистые контрастные вещества. Особенно это относится к контрастированию висцеральных ветвей брюшной аорты. *Высокая скорость введения (более 2,5 мл/с) и ограничение дозы гадолиния (0,3 ммоль/кг веса тела) – основная причина непродолжительного болюса контрастного вещества.* Временное окно для оптимального контрастирования очень короткое, поэтому технические характеристики используемого оборудования играют важную роль в достижении качественного изображения сосудистых структур. По этим соображениям скорость сканирования должна быть увеличена с питчем более 1,5 и коллимацией более 5 мм [59].

Kawano et al. [75] выполнили КТ во время внутриаортального введения Gd-DTPA через общую печеночную артерию. Для спиральной КТ-холангиографии контрастное вещество было разведено физраствором до 0,25 ммоль/мл Gd-DTPA. Общий объем 30 мл был введен со скоростью 2 мл/с.

Albrecht, Dawson [38] обследовали 15 пациентов после введения 0,3 ммоль/кг веса тела гадопентетата димеглюмина, пятерым из них делали абдоминальную КТ, пятерым – ДСА и пятерым – внутривенную урографию. Побочного действия контрастного вещества не отмечено. Однако в целом качество изображения было ниже того, которое получают при стандартных дозах йодистых контрастных веществ (50–150 мл контрастного вещества с концентрацией 300 или 350 мг/мл). Контрастирование паренхиматозных органов при использовании МРКС было недостаточным [38, 40, 46, 67–70].

Гадолиний-содержащие контрастные вещества не позволяют достичь адекватного контрастирования паренхиматозных органов при проведении рутинных абдоминальных КТ-исследований с контрастным усилением [41].

Фармакокинетика хелатов гадолиния

Свободный гадолиний, как редкоземельный металл, токсичен и экскретируется из организма медленно, с периодом полувыведения несколько недель [76], однако в хелатном комплексе биологическая активность гадолиния блокирована.

Фармакокинетика хелатов гадолиния похожа на фармакокинетику йодистых рентгенографических контрастных веществ. Оба типа контрастных веществ распределяются во внеклеточном пространстве и экскретируют-

ся путем клубочковой фильтрации. Следовательно, время полувыведения ($T_{1/2}$) почти одинаковое, и оба типа контрастных веществ можно использовать для измерения скорости клубочковой фильтрации. У пациентов с нормальной почечной функцией примерно 98% этих контрастных веществ экскретируется в течение 24 часов с момента инъекции. Однако у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью длительность экскреции контрастных веществ различна. Почти никогда гадолиний не обнаруживают в каловых массах пациентов с почечной недостаточностью, в то время как примерно 6% введенного йода можно обнаружить в кале таких пациентов [77]. Не обнаруживают свободный гадолиний в крови в течение нескольких дней после инъекции хелатов гадолиния пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, несмотря на низкую экскрецию [77, 78].

Токсичность (LD50)

Острая внутривенная LD50 контрастного вещества у мышей выражается как ммоль атомов йода или гадолиния на кг веса тела. Для первых четырех гадолиний-содержащих контрастных веществ (димерглюмина гадопентетата, гадотерата, гадотеридола и гадодиамида) она равна 6, 8, 18 и 20 ммоль гадолиния на килограмм веса тела соответственно. LD50 традиционного высокоосмолярного йодистого контрастного вещества диатризоата примерно равна 50 ммоль/кг. LD50 низкоосмолярных неионных мономеров, например иопромида, наиболее высокая, примерно 150 ммоль/кг [79, 80]. Эти значения LD50 показывают, что острая внутривенная токсичность контрастного вещества на основе гадолиния при сравнимой способности атомов к поглощению рентгеновских лучей в 6–25 раз выше, чем неионных йодистых мономеров [38].

Сравнение токсических свойств хелатов гадолиния и йодистых контрастных веществ в равной по поглощающей способности концентрации осложнено тем, что концентрация этих веществ дается в числе (в ммольях) молекул контрастного вещества в миллилитре (на пузырьках контрастного препарата, содержащих гадолиний) и в весе (в миллиграммах) поглощающих атомов йода в миллилитре (на пузырьках контрастного препарата, содержащих йодистые контрастные вещества) [81].

По системе СИ *моль* – это количество субстанции, содержащей то же самое число химических единиц (атомов, молекул и др.), что и число атомов в точно 12 г изотопа углерода C^{12} . Число объектов в одном моле примерно равно $6,022 \times 10^{23}$ (число Авогадро – Avogadro's number) [81].

Масса атомов и молекул часто измеряется в атомных единицах массы (АЕМ). Атомная единица массы свидетельствует о том, что масса атома C^{12} равна точно 12 АЕМ ($1 \text{ АЕМ} = 1,66 \times 10^{-24} \text{ г}$).

Массы атома йода, атома гадолиния, молекулы иогексола (омнипак) и молекулы гадопентетата димерглюмина (магневист) равны 126,9, 157,3, 821,1 и 938 АЕМ соответственно. Следовательно, как 12 г C^{12} , так и 126,9 г йода и 157,3 г атомов гадолиния содержат $6,022 \times 10^{23}$, или 1 моль атомов [81].

Подобно этому 938 г молекул гадопентетата димеглюмина и 821,1 г молекул иогексола соответствуют $6,022 \times 10^{23}$, или 1 молю молекул контрастного вещества.

Наконец, число молекул в субстанции является ее весом в граммах, разделенным на массу ее элементарных атомов, выраженную в единицах атомной массы [81].

В хелатах гадолиния с концентрацией 0,5 ммоль/мл молярная концентрация отражает как число молекул контрастного вещества, так и число поглощающих атомов гадолиния, поскольку в каждой молекуле хелата гадолиния имеется один атом гадолиния [81].

Масса атома йода равна 126,9 АЕМ. Соответственно один ммоль йода соответствует 126,9 мг, а 0,5 ммоль/мл раствора соответствует 63 мг йода в миллилитре (мг/мл) ($0,5 \times 126,9$) [81]. Следовательно, раствор йодистого контрастного вещества с концентрацией 63 мг/мл содержит такое же число поглощающих атомов, что и все существующие на рынке 0,5 моль/л растворы гадолиний-содержащих контрастных веществ. А 63 мг/мл – это только 17–21% концентрации йода, содержащейся в контрастных веществах с концентрацией 300–370 мг/мл [81].

Йод имеет атомный номер 53 и атомный вес 127, а гадолиний – атомный номер 64 и атомный вес 157. Способность поглощать рентгеновские лучи возрастает с атомным числом, но снижается с энергией (килоэлектрон вольт, кэВ) рентгеновских фотонов, исключая К-слои. При энергии фотонов между К-слоями йода (33 кэВ) и гадолиния (52 кэВ) йод способен поглотить примерно вдвое больше рентгеновских фотонов, чем гадолиний.

Для КТ максимальная энергия рентгеновских фотонов равна 120–140 кэВ, наиболее общие энергии фотонов в спектре равны 60–70 кэВ. Это превосходит К-слой гадолиния, хотя поглощающая способность гадолиния в этой ситуации примерно вдвое выше, чем у йода. Для обычных рентгенографических исследований максимальная энергия рентгеновских фотонов равна 70–90 кэВ, и большинство общих энергий фотонов в спектре находится под или над уровнем К-слоя гадолиния (50 кэВ). Хотя разброс энергий фотонов и поглощающей способности атомов йода и гадолиния примерно одинаковый, поглощающая способность молекулы йодистого контрастного вещества в три раза больше, чем молекулы гадолиния [81]. Ниже 33 кэВ только очень немногие фотоны будут проникать через тело.

Контрастные вещества на основе гадолиния, как известно, являются безопасными и не нефротоксичными в обычных для МРТ-исследования дозах до 0,3 ммоль/кг веса тела. Однако доза, требуемая для удовлетворительного диагностического исследования, отличается в случае МРТ- и рентгенологического исследований, поскольку при этом используются различные свойства гадолиния.

После проведенного исследования по изучению органоспецифической токсичности неионных рентгеноконтрастных средств [82] в 2005 г. по этому же протоколу в нашем институте было оценено органоспецифическое действие неионного МРКС омнискана (Р.Н. Короткина и соавт.) у 16 пациентов

(12 мужчин и 4 женщины). Среди них 7 человек с заболеваниями печени (гемангиома, опухоли, метастатическое поражение), 6 больных с поражением поджелудочной железы (киста, опухоль, хронический панкреатит), 2 пациента с поражением сосудов (ангиодисплазии), один пациент с неорганическим забрюшинным образованием. У всех забирались следующие пробы крови (каждая по 5 мл): до введения контрастного препарата – исходные данные в момент канюлирования кубитальной вены, через 4 часа и через сутки (24 часа) от начала введения контрастного вещества (последние две пробы получали перед осуществлением плановых внутривенных инъекций пациенту в профильном отделении). В этой связи начало проведения МРТ-исследований адаптировалось к процедурному листу внутривенных назначений. Кровь центрифугировали и в сыворотке определяли активность гистидазы, уроканиназы и трансамидиназы [82].

В таблице 13.1 представлены данные активности органоспецифических ферментов в сыворотке крови больных, которым внутривенно вводили 20–40 мл омнискана. У 50% больных невысокая активность гистидазы была обнаружена через 4 часа после введения препарата. При этом почти у всех больных этой группы фермент обнаруживался в крови и через 24 часа после введения препарата, но активность гистидазы в среднем была ниже исходной. Только у трех больных уровень активности фермента превышал исходный. Фермент уроканиназа исходно не был обнаружен. Лишь у троих больных через 4 часа после исследования отмечалась невысокая активность фермента, через 24 часа также у 3 человек была выявлена достаточно высокая активность фермента. У остальных больных этой группы фермент не определялся. Фермент трансамидиназа отсутствовал в исходных пробах, активность его возросла через 4 и 24 часа лишь у двух пациентов.

Основываясь на наших данных по отсутствию токсического воздействия на клетки печени и почек неионного гадолиний-содержащего контрастного средства омнискан, можно рекомендовать его использование как альтернативного контрастного средства при КТ с контрастным усилением.

Первые гадолиниевые контрастные вещества – гадопентетат димеглюмина (магневист), гадотерат (дотарем), гадодиамид (омнискан), гадобенат (мультиханс) и гадотеридол (проханс) имели концентрацию гадолиния 0,5 моль/л [38]. Недавно на рынок поступил гадобутрол (гадовист), в котором концентрация гадолиния составляет 1 моль/л. Для всех этих контрастных веществ характерно наличие одного атома гадолиния в каждой молекуле. Следовательно, молярная концентрация этих контрастных веществ и гадолиния одинаковые. Традиционно йодистые рентгенографические

Таблица 13.1. Влияние Омнискана на активность органоспецифических ферментов в сыворотке крови (ед/мл) (n = 16 больных)

Фермент	Исходные значения	Через 4 ч	Через 24 ч
Гистидаза	0,44 ± 0,138	0,52 ± 0,211	0,63 ± 0,088
Уроканиназа	0,50 ± 0,208	0,80 ± 0,292	0,89 ± 0,397
Трансамидиназа	0,18 ± 0,135	0,22 ± 0,080	0,27 ± 0,118

контрастные вещества продаются, основываясь на миллиграммах йода в миллилитре. Концентрация 300 мг/мл равна 2,38 ммоль/мл [38]. Поскольку в молекуле контрастного вещества имеется три атома йода, молярная концентрация рентгеноконтрастного вещества равна только 0,8 ммоль/мл.

Обычно используемая доза для КТ тела не превышает 150 мл раствора контрастного вещества (300 мг/мл или 2,38 ммоль/мл). Стандартная доза контрастного вещества для контрастного усиления при МРТ равна 0,2 мл/кг веса тела 0,5 ммоль/мл контрастного вещества на основе гадолиния. Для КТ-исследования тела пациент весом 70 кг должен получить 120 ммоль молекул йодистого вещества (0,8 ммоль/мл × 150 мл) и 360 ммоль йода (2,38 ммоль/мл × 150 мл). Для МРТ-исследования при тех же самых 70 кг веса тела он получит 7 ммоль молекул контрастного вещества на основе гадолиния и 7 ммоль гадолиния (0,5 ммоль/мл × 14 мл (0,2 мл/кг веса тела × 70 кг)). Следовательно, число молекул йодистого контрастного вещества будет почти в 17 раз больше числа молекул, содержащих гадолиний, а число введенных атомов йода в 51 раз будет превышать число атомов гадолиния. Для пациента весом 50 кг эти различия будут еще больше (примерно в 24 раза – для молекул и примерно в 72 раза – для атомов), хотя различия для пациента весом 100 кг меньше (примерно в 12 раз – для молекул и примерно в 36 раз – для атомов) [38].

Считая, что концентрация гадолиния 0,5 ммоль/мл обеспечивает такую же поглощающую способность контрастного вещества, как и концентрация йода, равная 0,5 ммоль/мл, пациент при такой равной поглощающей способности контрастного вещества получит только треть молекул йодистого контрастного вещества по сравнению с ситуацией, когда ему будут вводить молекулы контрастного вещества на основе гадолиния. Так, говоря о молярной концентрации йодистых контрастных веществ (300 мг/мл), можно утверждать, что их поглощающая способность почти в 5 раз больше, чем препаратов гадолиния эквивалентного объема. Следовательно, для получения «сравнимой» поглощающей способности объем гадолиниевое препарата должен быть в 5 раз больше объема йодистого препарата [81].

Таким образом, если атомы йода и гадолиния поглощают рентгеновские лучи одинаково, тогда йодистый раствор с концентрацией йода столь же низкой, как 63 мг/мл, будет иметь равную поглощающую способность со всеми 0,5 моль/л растворами хелатов гадолиния, а число потенциально нефротоксичных молекул мономерного йодистого контрастного вещества будет составлять только треть от числа молекул хелата гадолиния [81].

Нефротоксичность МРКС при рентгеноконтрастных исследованиях

Хелаты гадолиния не проникают через неповрежденный гематоэнцефалический барьер даже у новорожденных [83]. В клинической практике у па-

циентов с неповрежденным гематоэнцефалическим барьером внутривенная доза до 0,3 ммоль/кг веса тела для МРТ может быть толерантной без существенной нейротоксичности [41].

В настоящее время нет научных публикаций, в которых сравнивалась бы нефротоксичность малого количества йодистых контрастных веществ и того количества гадолиний-содержащего вещества, которое имеет эквивалентную поглощающую способность, на большом числе пациентов [41].

Согласно предположениям максимальная безопасная доза 50 мл 0,5 ммоль/мл хелата гадолиния для 70 кг человека (0,3–0,4 ммоль/кг) будет соответствовать столь же низкой дозе йода: 50 мл × 60 мг/мл = 3,0 г, для 50 мл × 90 мг/мл = 4,5 г йода [41]. Такая доза эквивалентна только 10–15 мл йодистого препарата с концентрацией йода 300 мг/мл.

Nyman et al. [81] установили, что 7–15 мл йодистого контрастного вещества с концентрацией 300 мг/мл не оказывают никакого влияния на снижение почечной функции.

Гадолиний-содержащее контрастное вещество в эквивалентной по поглощающей способности дозе будет более нефротоксичным, чем йодистое контрастное вещество [81]. Никто реально не знает, сколько контрастного вещества можно безопасно ввести пациенту с почечной недостаточностью [41]. Все 0,5 ммоль/л растворы хелатов гадолиния на сегодняшний день являются гипертоничными. Например, осмолярность 0,5 моль/л раствора гадопентетата димеглюмина и гадодиамида равна 1960 и 780 моль/кг воды соответственно, то есть в 3–7 раз больше осмолярности человеческой плазмы (290 мОсм/кг). Следовательно, осмолярность гадопентетата димеглюмина близка к осмолярности йодистых контрастных веществ первого поколения. В то же время клиническое значение различий в осмолярности контрастных веществ в значительной степени неясно [41].

Внутривенная инъекция кроликам (9 мл/кг) гадопентетата (0,1 моль/мл), иогексола (300 мг/мл), метризоата (300 мг/мл) и нормального физиологического раствора показала, что нефротоксичность всех трех контрастных веществ одинакова [84]. В исследованиях на крысах, где были применены повышенные эквивалентно-молярные дозы в (4,59 ммоль/кг) гадолиния (гадопентетат и гадодиамид) и йодистых контрастных веществ (диатризоата и иогексола), контрастные вещества были введены внутривенно. При этом достоверных различий в функции нормальных и больных почек выявлено не было [85, 86]. Имелась достоверная корреляция между альбуминурией и осмолярностью контрастных веществ. Гадопентетат вызывал большую экскрецию, а гадодиамид и иогексол – меньшую. Однако степень альбуминурии не коррелировала с нефротоксическим потенциалом контрастного вещества. В отношении поглощающих атомов в этих исследованиях доза йодистых атомов была в три раза больше дозы атомов гадолиния. На ишемической модели на крысах при внутриаартериальном введении 1,5 мл (0,5 ммоль/мл) гадопентетата (0,75 ммоль атомов гадолиния) и 2,6 мл 370 мг/мл диатризоата (7,6 ммоль атомов йода) вызывают существенное снижение клиренса креатинина при подобных величинах – 50%

и 67% соответственно [87, 88]. Гадотерат [1,5 мл (0,5 ммоль/л)] не вызывал снижения почечной функции в этой модели. Доза йода была в 10 раз больше, чем доза гадолиния. Таким образом, две различные дозы вызывали похожее существенное снижение клиренса креатинина.

На экспериментальной модели ишемизированной свиной почки 0,5 М гадопентетата димеглюмина (3 мл/кг веса тела) вызывали тяжелые изменения почечной функции. Низкоосмолярный гадодиамид вызывал меньше расстройств почечной функции, а низкоосмолярный иогексол (3 мл 190 мг/мл на кг веса тела) еще меньше [89]. *Три миллилитра на килограмм веса тела иогексола (70 мг/мл) во время ангиографии эквивалентны по поглощающей способности с 0,4 М гадопентетата димеглюмина, не вызывающего изменений почечной функции.* В исследованиях *in vitro*, когда использовали изолированную перфузируемую почку крысы, было показано, что большая доза гадопентетата димеглюмина (0,3 ммоль/кг веса тела) не вызывает существенного снижения почечной функции [90]. Эквивалентная молярная доза на килограмм веса тела атомов йода для 70 кг человека будет 10 мл при концентрации 265 мг/мл [38].

У пациентов с азотемией при подозрении на стеноз почечных артерий внутриапериартериально вводили в целом 40 мл (0,5 ммоль/мл) нерастворенного димеглюмина гадопентетата [44]. Острая почечная недостаточность была описана после ангиографии нижней конечности с 80 мл 0,5 ммоль/мл (0,44 ммоль/кг веса тела) гадотеридола у инсулинозависимого пациента, страдающего сахарным диабетом и нефропатией [91].

Дигитальная субтракционная ангиография с 20–60 мл гадопентетата (0,5 ммоль/мл) выполнена 31 пациенту с азотемией или ранее наблюдающейся тяжелой побочной реакцией на йодистое контрастное вещество [92]. В 9 случаях также использовали CO_2 и в 8 случаях – 6–40 мл иогексола 350 мг/мл (в среднем 17,8 мл). Не отмечено ни одного случая подъема сывороточного креатинина выше 44 мкмоль/л в течение 48 часов. У одного из пациентов, подвергнутых периферической ангиографии, была боль. Spinosa et al. [93] обследовали 13 пациентов с пересаженной почкой при подозрении на сосудистую причину почечной недостаточности и/или повышением артериального давления как при исследовании с CO_2 , так и контрастным веществом на основе гадолиния (16–60 мл гадодиамида). Дигитальная субтракционная ангиография была успешной у всех пациентов. У 2 пациентов почечная недостаточность прогрессировала (уровень сывороточного креатинина > 44 мкмоль/л в течение 48 часов). Однако присутствовали и другие причины почечной дисфункции. Один больной получил 20, а остальные 60 мл гадодиамида. Во время периферической ангиографии было установлено, что введение гадодиамида с осмолярностью 789 мОсм/кг воды менее болезненно, чем введение гадопентетата димеглюмина с осмолярностью более 1800 мОсм/кг воды [94]. Никакого воздействия на почечную функцию выявлено не было. Позже другая группа исследователей [95] сообщила об одном из 18 пациентов с азотемией (6%), у которого отмечено нарушение почечной функции после ангиографии с CO_2 , дополненной 0,5 ммоль/мл га-

додиамидом (20–100 мл, средний объем 55 мл, 0,13–0,4 ммоль/кг). Этот пострадавший пациент получил 70 мл гадодиамида (0,3 ммоль/кг веса тела).

Недавно описана инъекция 80–440 мл гадодиамида во время ангиографии [96]. Сывороточный креатинин повысился на 53 мкмоль/л и более у 8 из 20 пациентов (40%) при исходном его уровне 115–548 мкмоль/л. У 3 больных из восьми уровень креатинина к исходному не вернулся. После периферической ангиографии с гадолинием, ангиопластики и стентирования у пациента с почечной недостаточностью (340 мкмоль/л) развились острая почечная недостаточность и острый панкреатит [97]. Острый панкреатит наблюдался после внутриартериального [91] и внутривенного [98] введения контрастного вещества на основе гадолиния.

Prince et al. [99] обследовали 64 пациента, подвергнутых МРТ-исследованию с контрастным веществом на основе гадолиния и рентгенографическому исследованию с йодистыми контрастными веществами. 11 из 64 пациентов имели достоверное увеличение уровня сывороточного креатинина после внутривенного или внутриартериального введения йодистых контрастных веществ, в то время как не было отмечено повышения уровня сывороточного креатинина после внутривенного введения контрастных веществ на основе гадолиния. Они сделали вывод, что большие дозы хелатов гадолиния существенно менее нефротоксичны, чем большие дозы йодистых контрастных веществ. Однако молярная доза и концентрация атомов йода и гадолиния в этом исследовании были не сравнимы. Хотя точную дозу йодистого контрастного вещества, использованную у каждого пациента, установить трудно и она была 30–60 г йода, для МРТ-исследования использовано 0,2–0,4 ммоль/кг веса тела контрастного вещества. Учитывая, что все пациенты имели вес примерно 70 кг, доза атомов йода была примерно в 17 раз больше, чем доза атомов гадолиния. Следовательно, дозы не сравнимы, и, если использовать дозы эквивалентной поглощающей способности, результаты могут быть другими [38].

Nyman et al. [81] считают выводы Prince et al. [99] некорректными, так как в равной по поглощающей способности дозе 480 ммоль атомов гадолиния эквивалентны почти 1 л 0,5 ммоль/мл раствора хелата гадолиния. Если бы 1 л гадопентата димеглюмина ввести человеку весом 80 кг, это было бы эквивалентно медиане летальной дозы (LD50) у мышей (6 ммоль/кг). Для сравнения, доза 480 ммоль йода для 80 кг человека (6 ммоль/кг) эквивалентна только 4% LD50 неионного контрастного вещества иопромида у мышей (153 ммоль/кг) [81].

В экспериментальном исследовании Brillet et al. [88] показано, что внутриартериальная инъекция йодистого контрастного вещества может быть менее нефротоксичной, чем инъекция хелата гадолиния, когда сравниваются эквивалентные по поглощающей способности дозы. Однако Nyman et al. [81] считают, что нет экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих о том, что общая или почечная токсичность хелатов гадолиния меньше, чем 2–5-граммовая доза йода в йодистом контрастном веществе, обладающая такой же степенью поглощения рентгеновского излучения. Наоборот, хе-

латы гадолиния имеют существенно более высокую острую внутривенную токсичность в экспериментальных исследованиях, а для части гадолиниевых соединений токсичность может быть даже выше, чем у йодистых контрастных веществ, выпускаемых более 70 лет назад [81]. *Нефротоксичность изоосмолярных контрастных веществ меньше, чем гиперосмолярных гадолиниевых растворов, когда используются равные по поглощающей способности дозы, особенно при инвазивных вмешательствах на почечных артериях* [81]. Наконец, йодистые контрастные вещества разрешены для внутриартериального использования, а хелаты гадолиния нет. К тому же йодистые контрастные вещества менее дорогие, чем гадолиний-содержащие вещества в дозах, эквивалентных по поглощающей способности [81].

Случаи генерализованных реакций на гадолиний-содержащие контрастные вещества

Генерализованные побочные реакции на контрастные вещества, содержащие гадолиний, похожи на реакции, наблюдаемые при введении йодистых контрастных веществ. Однако частота их меньше чем 5% [100–102], а случаев средней тяжести и тяжелых реакций менее 1% [102, 103].

Наиболее частыми реакциями являются тошнота, головная боль и рвота [41]. Анафилактоидные реакции были отмечены при введении каждого из гадолиний-содержащих контрастных веществ. Общее число тяжелых анафилактоидных реакций, вероятно, находится в пределах 1 : 100 000 – 1 : 500 000 введений [106]. Некоторые из таких пациентов в анамнезе имели респираторные заболевания или аллергию [101]. Риск побочных реакций выше у пациентов с предшествующей реакцией на йодистые контрастные вещества [100].

Число пациентов, которым вводят нестандартные дозы (более 0,3 ммоль/кг веса тела) еще достаточно невелико, чтобы делать какие-либо выводы относительно безопасности этих больших доз. В нескольких опубликованных исследованиях, где были введены различные дозы гадолиния (20–440 мл), число пациентов было небольшим.

Главный недостаток использования контрастных веществ на основе гадолиния для КТ или рентгенографии – коммерческая невыгодность контрастного вещества, имеющего только один атом гадолиния в молекуле и низкую молярную концентрацию. Для сравнения, йодистые мономеры для рентгенографических исследований содержат три атома йода на молекулу и имеют молярную концентрацию в 5 раз большую, чем гадолиний в 4 гадолиний-содержащих контрастных веществах (димерглюмина гадопентетат, гадотеридол, гадодиамид, гадотерат). Следовательно, качество изображения в целом ниже, когда для рентгенографии используются контрастные вещества на основе гадолиния.

Поскольку использование контрастных веществ на основе гадолиния в рентгенологических исследованиях является спорным, а риск плохо понимаем, Комитет по безопасности контрастных веществ Европейского обще-

Таблица 13.2. Заявочные положения ESUR по использованию контрастных веществ на основе гадолиния для рентгенологических исследований [38]

Законное положение	Не одобряется использование Контрастных веществ на основе гадолиния для рентгенологических исследований
Об использовании контрастных веществ на основе гадолиния для рентгенологических исследований сообщается в литературе	при существенной почечной недостаточности при ранее наблюдавшихся побочных реакциях на йодистые контрастные вещества неизбежном лечении щитовидной железы радиоактивным йодом
Позиция ESUR	1) использование контрастных веществ на основе гадолиния для рентгенологических исследований не рекомендуется, чтобы избежать нефротоксичности у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку они более нефротоксичны, чем йодистые контрастные вещества в дозах, эквивалентных по способности поглощать рентгеновское излучение 2) использование контрастных веществ на основе гадолиния в одобренных дозах для внутривенного введения, превышающих 0.3 ммоль/кг веса тела не позволяет достичь диагностической рентгенографической информации в большинстве случаев.

ства урогенитальной радиологии, изучив литературу по этому вопросу и обсудив его на 9-м Европейском симпозиуме по урогенитальной радиологии в Генуе (Италия, июнь 2002 г.), выразил свою позицию, которая отражена ниже (табл. 13.2) [38].

Смесь гадолиний-содержащих и йодистых контрастных веществ

При смешивании МРТ-контрастные вещества и йодистого контрастного вещества [104] во время МРТ-артрографии не было обнаружено признаков достоверной диссоциации ионов гадолиния, когда гадопентетат димеглюмин смешивали с йодистыми контрастными веществами лидокаином, эпинефрином во всех тестах разведения, и был сделан вывод вывод, что такие смеси безопасны для МРТ-артрографии.

Безопасность внутривенных контрастных веществ на основе гадолиния для МРТ-исследования у пациентов с нормальной и измененной функцией почек хорошо документирована. Однако нефротоксичность контрастных веществ на основе гадолиния в настоящее время описывается как при исследовании людей, так и животных, когда используются большие дозы (более 0,3 ммоль/кг) для рентгенографии и КТ. Использование таких доз гадолиниевых препаратов у пациентов с нарушенной функцией почек является противопоказанным [38].

Хотя Strunk et al. [41] считают, что на сегодняшний день единственным абсолютным противопоказанием к использованию гадолиний-содержащих контрастных веществ является гиперчувствительность к ним.

В 2005 г. на Европейском конгрессе радиологов были представлены результаты экспериментальных исследований (на ишемизированной свинной модели) [105], где было показано, что изоосмолярное контрастное вещество иодиксанол и низкоосмолярное контрастное вещество иопромид обладают существенно меньшей нефротоксичностью, чем два сравниваемых гадолиниевых контрастных вещества (все контрастные вещества вводили в дозе 3 мл/кг). Был сделан вывод, что иодиксанол 320 мг/мл является средством выбора при почечной ангиографии и/или ангиопластике в результате лучших рентгенопоглощающих свойств, чем у других контрастных веществ. Все сказанное может быть отнесено и к КТ, когда контрастное вещество вводится в «щадящем» режиме – не в артериальное русло, а в венозную систему.

Анализ публикаций последних лет отражает тенденцию использования йодистых рентгеноконтрастных веществ с высокой концентрацией йода (370 и даже 400 мг/мл), причем в повышенных дозах (1,5 мл/кг веса тела), которые вводятся с высокой скоростью 4–5 мл/с. Необходимость в таких «жестких» протоколах обусловлена тем, что в современных условиях КТ-исследования с контрастным усилением – это, как правило, болюсные исследования на мультidetекторных компьютерных томографах, обеспечивающих покрытие больших анатомических объемов. При этом высокотехнологичные скоростные процессоры позволяют осуществлять трехмерные реконструкции тончайших деталей сосудистой системы. «Виртуальный человек» стал реальностью.

Литература

1. Takeda T., Hashimoto S., Hiramatsu K. The role of lipiodol in radiology // *Advances in X-Ray Contrast*. 1997. V. 4. P. 30–33.
2. Nakakuma K., Tashiro S., Uemura K. et al. An attempt to assess the effects of hepatic artery ligation for advanced hepatoma (in Japanese) // *Jap-Deutsche Med Berichte*. 1979. V. 24. P. 675–682.
3. Konno T., Maeda H., Yokohama I. et al. Use of the lipid lymphographic agent, lipiodol, as a carrier of high molecular weight antitumor agent. SMANCS, for hepatocellular carcinoma (in Japanese) // *Cancer Chemother*. 1982. V. 9. P. 2005–2015.
4. Konno T., Maeda H., Iwai K. et al. Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium // *Cancer*. 1984. V. 54. P. 2367–2374.
5. Matsui O., Takashima T., Kadoya M. et al. Mechanism of lipiodol accumulation and retention in hepatic tumors: analysis in cases with simple lipiodol injection (in Japanese) // *Acta Radiologica Jpn*. 1987. V. 47. P. 1395–1404.
6. Sato M., Yamada R. Problems in lipiodol-TAE (in Japanese) // *A monthly journal of medical imaging and information*. 1969. V. 21. P. 1057–1059.

7. Kan Z. Sato M. Ivaneev K, et al. Distribution and effect of iodized poppyseed oil in the liver after artery embolization: Experimental study in several animal species // *Radiology*. 1993. V. 186. P. 861–866.
8. Choi B.I. Park J.H., Kirn B.M. et al. Small hepatocellular carcinoma: Detection with sonography, computed tomography (CT), angiography and lipiodol-CT // *Br J Radiol*. 1989. V. 62. P. 897–908.
9. Yamamoto M., Limuro Y., Mogaki M. et al. Prediction of recurrence after HCC resection faint oily deposits on pre-operative lipiodol-CT of remnant liver tissue // *Acta Radiologica*. 1994. V. 35. P. 329–334.
10. Zeman R.K., Burrell M.I., Dobbins J. et al. Postcholecystectomy syndrome – evaluation using biliary scintigraphy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Radiology*. 1985. V. 56. P. 787–792.
11. Ott D.J., Gelfand D.W. Complications of gastrointestinal radiologic procedures. II. Complications related to biliary tract studies // *Gastrointest Radiol*. 1981. V. 6. P. 47–56.
12. Pasanen P.A., Partanen K.P., Pikkarainen P.H. et al. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis // *Eur J Surg*. 1993. V. 159. P. 23–29.
13. Coakley F.V., Schwartz L.H. Magnetic resonance cholangiopancreatography // *J Magn Reson Imaging*. 1999. V. 9. P. 157–162.
14. Dimonte M., Calabrese R. Post-cholecystectomy syndrome: hepatobiliary scintigraphy and cholangiopancreatography with magnetic resonance in 5 consecutive patients. Comparison of result and integrated diagnosis // *Radiol Med*. 1998. V. 96. P. 588–591.
15. Liddell R.P., Farrell M.A., Murray F.E. et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis // *Clin Radiol*. 1999. V. 54. P. 604–614.
16. Ianora A.A.S., Memeo M., Scardapane A. et al. Oral contrast-enhanced three-dimensional helical-CT cholangiography: clinical applications // *European Radiology* 2002.
17. Van Beers B.E., Lacrosse M., Trigaux J.P. et al. Noninvasive imaging of the biliary tree before or after laparoscopic cholecystectomy: use of three dimensional CT cholangiography // *AJR*. 1994. V. 162. P. 1331–1335.
18. Fleischmann D., Ring H., Schofl R. Three-dimensional spiral CT cholangiography in patients with suspected obstructive biliary disease: comparison with endoscopic retrograde cholangiography // *Radiology*. 1996. V. 198. P. 861–868.
19. Stockberger S.M., Sherman S., Kopecky K.K. Helical CT cholangiography // *Abdom Imaging*. 1996. V. 21. P. 98–104.
20. Pretorius D.H., Gosnik B.B., Olson L.K. CT of the opacified biliary tract: use of calcium ipodate // *AJR*. 1982. V. 138. P. 1073–1075.
21. Greenberg M., Rubin J.M., Greenberg B.M. Appearance of gallbladder and biliary tree by CT cholangiography // *J Comput Assist Tomogr*. 1983. V. 7. P. 788–794.
22. Chopra S., Chintapalli K.N., Ramakrishna K. et al. Helical CT cholangiography with oral cholecystographic contrast material // *Radiology*. 2000. V. 214. P. 596–601.
23. Soto J.A., Velez S.M., Guzman J. Choledocholithiasis: diagnosis with oral contrast enhanced CT cholangiography // *Am J Roentgenol*. 1999. V. 172. P. 943–948.
24. Caoili E.M., Paulson E.K., Heyneman L.E. et al. Helical cholangiography with three-dimensional volume rendering using an oral biliary contrast agent: feasibility of a novel technique // *Am J Roentgenol*. 2000. V. 174. P. 487–492.

25. Shimizu H., Ida M., Takayama S. et al. The diagnostic accuracy of computed tomography in obstructive biliary disease: a comparative evaluation with direct cholangiography // *Radiology*. 1981. V. 138. P. 411–416.
26. Soto J.A. Bile duct stones: diagnosis with MR cholangiography and helical CT // *Semin Ultrasound CT MR*. 1999. V. 20. P. 304–316.
27. Chopra S., Chintapalli K.N., Ramakrishna K. et al. Helical CT Cholangiography with Oral Cholecystographic Contrast Material // *Radiology*. 2000. V. 214. P. 596–601.
28. Stockberger S.M., Wass J.L., Sherman S. et al. Intravenous cholangiography with helical CT: comparison with endoscopic retrograde cholangiography // *Radiology*. 1994. V. 192. P. 675–680.
29. Gibson R.N., Vincent J.M., Speer T. et al. Accuracy of computed tomographic intravenous cholangiography (CT-IVC) with iotroxate in the detection of choledocholithiasis // *Eur. Radiol*. 2004.
30. Klein H.M., Wein B., Truong S. et al. Computed tomographic cholangiography using spiral scanning and 3D image processing // *Br J Radiol*. 1993. V. 66. P. 762–767.
31. Fleischmann D., Ring H., Schofl R. Three-dimensional spiral CT cholangiography in patients with suspected obstructive biliary disease: comparison with endoscopic retrograde cholangiography // *Radiology*. 1996. V. 198. P. 861–868.
32. Galeon M., Deprez P., Van Beers B.E. et al. Spiral CT cholangiography of choledochoceles // *J Comput Assist Tomogr*. 1996. V. 20. P. 814–815.
33. Nascimento S., Murray W., Wilson P. Computed tomography intravenous cholangiography // *Australas Radiol*. 1997. V. 41. P. 253–261.
34. Stockberger S.M. Jr, Johnson M.S. Spiral CT cholangiography in complex bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy // *J Vasc Interv Radiol*. 1997. V. 8. P. 249–252.
35. Giadas C.T., de Toledo S.O.L., Martinez-Berganza A.M.T. et al. Helical CT cholangiography in the evaluation of the biliary tract: application to the diagnosis of choledocholithiasis // *Abdom Imaging*. 2002. V. 27. P. 61–70.
36. Polkowski M., Palucki J., Regula J. et al. Helical computed tomographic cholangiography versus endosonography for suspected bile duct stones: a prospective blinded study in non-jaundiced patients // *Gut*. 1999. V. 45. P. 744–749.
37. Nilsson U. Adverse reactions to iotroxate at intravenous cholangiography. A prospective clinical investigation and review of the literature // *Acta Radiol*. 1987. V. 28. P. 571–575.
38. Albrecht T., Dawson P. Gadolinium-DTPA as X-ray contrast medium in clinical studies // *Br J Radiol*. 2000. V. 73. P. 878–882.
39. Bittner C.A., Goodwin S.C., Lu D. et al. Gadolinium-based contrast agents for angiographic use as a safe radiocontrast in patients with impaired renal function // *J Vasc Interv Radiol*. 1997. V. 8. Supp 1. P. 178.
40. Engelbrecht V., Koch J.A., Rassek M., Modder U. Gadodiamide and gadolinium-DTPA as intravenous media in computed tomography // *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. 1996. V. 165. P. 24–28.
41. Strunk H.M., Schild H. Actual clinical use of gadolinium-chelates for non-MRI applications // *Eur. Radiol*. 2004.
42. Pena C.S., Kaufman J.A., Geller S.C., Waltman A.C. Gadopentetate dimeglumine: A possible alternative contrast agent for CT angiography of the aorta // *J Comput Assist Tomogr*. 1999. V. 23. P. 23–24.
43. Gupta A.K., Alberico R.A., Litwin A. et al. Gadopentetate dimeglumine is potentially an alternative contrast agent for three-dimensional computed tomography angiography with multisection helical scanning // *J Comput Assist Tomogr*. 2002. V. 26. P. 869–874.

44. Matchett W.J., McFarland D.R., Russell D.K. et al. Azotemia: Gadopentetate dimeglumine as contrast agent at digital subtraction angiography // *Radiology*. 1996. V. 201. P. 569–571.
45. Nussbaum E.S., Casey S.O., Sebring L.A., Madison M.T. Use of gadolinium as an intraarterial contrast agent in digital subtraction angiography of the cervical carotid arteries and intracranial circulation // *Neurosurg*. 2000. V. 92 P. 881–883.
46. Bedair el Said M., El Din Abbas H., Amin M. et al. Gadolinium-DTPA: a contrast agent for conventional X-ray and CT examinations; when, why and how? // *J Med Res Institute*. 2002. V. 23. P. 1–13.
47. Ose K., Doue T., Zen K. et al. “Gadolinium” as an Alternative to iodinated Contrast Media for X-Ray Angiography in Patients with Severe Allergy // *Circ J*. 2005. V. 69. P. 507–509.
48. Schragin J.G., Weissfeld J.L., Edmundowicz D. et al. Non-cardiac findings on coronary electron beam computed tomography scanning // *J Thorac Imaging*. 2004. V. 19. P. 82–86.
49. Shafique I., Shapiro E.P., Stafford S. et al. Non-coronary findings on multidetector CT coronary angiography // *Circulation*. 2004. V. 110. Suppl 3. P. 523.
50. Stanford W. Applications of computed tomography in cardiovascular disease. In: Sellke F.W., del Nido P.J., Swanson S.J., eds. *Sabiston and Spencer surgery of the chest*. Vol 2. 7th ed. St Louis, Mo: Elsevier Saunders. 2005. P. 865–878.
51. Boxt L.M., Lipton M.J., Kwong R.Y. et al. Computed tomography for assessment of cardiac chambers, valves, myocardium and pericardium // *Cardiol Clin*. 2003. V. 21. P. 561–585.
52. Greenberg S.B. Assessment of cardiac function: magnetic resonance and computed tomography // *J Thorac Imaging* 2000. V. 15. P. 243–251.
53. Velmas T., Markkola T. Gd-DTPA as an alternative contrast agent in conventional and interventional radiology // *Acta Radiol*. 1998. V. 39. P. 223–226.
54. Thomsen H.S., Almen T., Morcos S.K. and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper *European Radiology*.
55. Janon E.A. Gadolinium-DTPA: a radiographic contrast agent // *Am J Roentgenol*. 1989. V. 152. P. 1348.
56. American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of computed tomography (CT) for the detection of pulmonary embolism in adults. In: *Practice guidelines and technical standards*, 2004. Reston, Va: American College of Radiology. 2004. P. 149–152.
57. Becker C.R. Noninvasive assessment of coronary atherosclerosis by multi-detector-row computed tomography // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004. V. 2. P. 721–727.
58. Schoepf U.J., Becker C.R., Ohnesorge B.M., Yucel E.K. CT of coronary artery disease // *Radiology*. 2004. V. 232. P. 18–37.
59. Schoenhagen P., Halliburton S.S., Stillman A.E. et al. Noninvasive imaging of coronary arteries: current and future role of multi-detector row CT // *Radiology*. 2004. V. 232. P. 7–17.
60. Thompson B.H., Stanford W. Imaging of coronary calcification by computed tomography // *J Magn Reson Imaging*. 2004. V. 19. P. 720–733.
61. Mochizuki T., Hosoi S., Higashino H. et al. Assessment of coronary artery and cardiac function using multi-detector CT // *Semin Ultrasound CT MR*. 2004. V. 25. P. 99–112.
62. Yamamuro M., Tadamura E., Kubo S. et al. Cardiac functional analysis with multi-detector row CT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging // *Radiology*. 2005. V. 234. P. 381–390.

63. Goo H.W., Park I.S., Ko J.K. et al. CT of congenital heart disease: normal anatomy and typical pathologic conditions // *RadioGraphics* 2003. V. 23 (special issue). P. 147–165.
64. Spinosa D.J., Kaufmann J.A., Hartwell G.D. Gadolinium chelates in angiography and interventional radiology: a useful alternative to iodinated contrast media for angiography // *Radiology*. 2002. V. 223. P. 319–325.
65. Coche E.E., Hammer F.D., Gofette P.P. Demonstration of pulmonary embolism with dynamic gadolinium-enhanced spiral CT // *Eur Radiol*. 2001. V. 11. P. 2306–2309.
66. Kaufmann J.A., Geller S.C., Bazari H., Waltman A.C. Gadolinium-based contrast agents as an alternative at vena cavography in patients with renal insufficiency: early experiences // *Radiology*. 1999. V. 212. P. 280–284.
67. Luboldt W., De S.M., von S.A. et al. Attenuation characteristics and application of gadolinium-DTPA in fast helical computed tomography // *Invest Radiol*. 1997. V. 32. P. 690–695.
68. Quinn A.D., O'Hare N.J., Wallis F.J. et al. Gd-DTPA: an alternative contrast medium for CT // *J Comput Assist Tomogr*. 1994. V. 18. P. 634–636.
69. Bloem J.L., Wondergem J. Gd-DTPA as a contrast agent in CT // *Radiology*. 1989. V. 171. P. 578–579.
70. Chryssidis S., Davies R.P., Tie M.L. Gadolinium-enhanced computed tomographic aortography // *Australas Radiol*. 2002. V. 46. P. 97–100.
71. Budoff M.J., Lu B., Mao S. Gadolinium-enhanced three-dimensional electron beam coronary angiography // *J Comput Assist Tomogr*. 2002. V. 26. P. 879.
72. Gupta A.K., Alberico R.A., Litwin A. et al. Gadopentetate dimeglumine is potentially an alternative contrast agent for three-dimensional computed tomography angiography with multidetector-row helical scanning // *J Comput Assist Tomogr*. 2002. V. 26. P. 869–874.
73. Remy-Jardin M., Dequiedt P., Ertzbischoff O. et al. Safety and effectiveness of gadolinium-enhanced multi-detector row spiral CT angiography of the chest: preliminary results in 37 patients with contra-indications to iodinated contrast agents // *Radiology*. 2005. V. 235. P. 819–826.
74. Wang Z.J., Reddy G.P., Gotway M.B. et al. CT and MR imaging of pericardial disease // *RadioGraphics*. 2003. V. 23 (special issue). P. 167–180.
75. Kawano T., Ishijima H., Nakajima T. et al. Gd-DTPA: a possible alternative contrast agent for use in CT during intraarterial administration // *J Comput Assist Tomogr*. 1999. V. 23. P. 939–940.
76. Kanal E., Shellock F.G. Safety manual on magnetic resonance imaging contrast agents. Cedar Knolls, NJ: Lippincott-Raven Health-Care. 1996.
77. Joffe P., Thomsen H.S., Meusel M. The pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency treated conservatively or undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Acad Radiol*. 1998. V. 5. P. 491–502.
78. Normann P.T., Joffe P., Martinsen I., Thomsen H.S. Identification and quantification of gadodiamide in serum, peritoneal dialysate and faeces from end-stage renal patients dosed with gadodiamide injection by inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy and comparative analysis by high-performance liquid chromatography // *J Pharm Biomed Anal*. 2000. V. 22. P. 939–947.
79. Weinmann J.H., Press W.R., Gries H. Tolerance of extracellular contrast agents for magnetic resonance imaging // *Invest Radiol*. 1990. V. 25. P. 49–50.
80. Weinmann H.J. Gadolinium chelates: physico-chemical properties, formulation and toxicology. In: Dawson P., Cosgrove D.O., Grainger R.G. (eds) *Textbook of contrast media*. Isis, Oxford. 1999. P. 228.

81. Nyman U., Elmstahl B., Leander P. et al. Are gadolinium-based contrast media really safer than iodinated media for digital subtraction angiography in patients with azotemia? // *Radiology*. 2002. V. 223. P. 311–318; discussion: P. 328–329.
82. Короткина Р.Н., Кармазановский Г.Г., Шуракова А.Б. и др. Исследование побочного действия некоторых рентгеноконтрастных веществ на функцию клеток печени и почек с помощью органоспецифических ферментов. // *Мед. визуал*. 2004. № 5. С. 125–129.
83. Arat A., Cekiree H.S., Saatci I. Gadodiamide as an alternative contrast medium incerebral angiography in a patient with sensitivity to iodinated contrast medium // *Neuroradiology*. 2000. V. 42. P. 34–37; discussion: P. 37–39.
84. Leander P., Allard P., Caille J.M., Golman K. Early effect of gadopentetate and iodinated contrast media on rabbit kidneys // *Invest Radiol*. 1992. V. 27. P. 922–926.
85. Thomsen H.S., Dorph S., Larsen S. et al. Urine profiles and kidney histology after intravenous injection of ionic and nonionic radiologic and magnetic resonance contrast media in normal rats // *Acad Radiol*. 1994. V. 1. P. 128–135.
86. Thomsen H.S., Dorph S., Larsen S. et al. Urine profiles and kidney histology after intravenous injection of ionic and nonionic radiologic and magnetic resonance contrast media in rats with cisplatin nephropathy // *Acad Radiol*. 1995. V. 2. P. 675–682.
87. Deray G., Dubois M., Martinez F. et al. Renal effects of radiocontrast agents in rats: a new model of acute renal failure // *Am J Nephrol*. 1990. V. 10. P. 507–513.
88. Brilllet G., Dubois M., Beaufile H. et al. Renal tolerance of gadolinium-DOTA and gadolinium-DTPA in rats // *Invest Radiol*. 1994. V. 29. P. 352–354.
89. Elmstahl B., Leander P., Nyman U. et al. Nephrotoxicity after renal angiography using iodine and gadolinium contrast media in pigs with renal damage // *Acad Radiol*. 2002. V. 9. Suppl 2. P. 531–534.
90. Brown P.W.G., Haylor J.L., Morcos S.K., El Nahas A.M. The functional effects of gadolinium-DTPA on the isolated perfused rat kidney // *Eur J Radiol*. 1993. V. 16. P. 85–89.
91. Gemery J., Idelson B., Reid S. et al. Acute renal failure after arteriography with a gadolinium-based contrast agent // *Am J Roentgenol*. 1998. V. 171. P. 1277–1278.
92. Hammer F.D., Gofette P.P., Maliase J., Mathurin P. Gadolinium dimeglumine: an alternative contrast agent for digital subtraction angiography // *Eur Radiol*. 1999. V. 9. P. 128–136.
93. Spinosa D.J., Matsumo A.H., Angle J.F. et al. Gadolinium-based contrast and carbon dioxide angiography to evaluate transplants for vascular causes of renal insufficiency and accelerated hypertension // *J Vase Interv Radiol*. 1998. V. 9. P. 909–916.
94. Spinosa D.J., Matsumoto A.H., Hagspiel K.D. et al. Gadolinium-based contrast agents in angiography and interventional radiology // *Am J Roentgenol*. 1999. V. 173. P. 1403–1409.
95. Spinosa D.J., Angle J.F., Hagspiel et al. Lower extremity arteriography with use of iodinated contrast material or gadodiamide to supplement CO₂ angiography in patients with renal insufficiency // *J Vasc Interv Radiol*. 2000. V. 11. P. 35–43.
96. Gemmete J.J., Forauer A.R., Kazanjian S. et al. Safety of large volume gadolinium angiography // *J Vase Interv Radiol*. 2001. V. 12. P. 828.
97. Schenker M.P., Solomon J.A., Roberts D.A. Gadolinium arteriography complicated by acute pancreatitis and acute renal failure // *J Vase Interv Radiol*. 2001. V. 12. P. 393.
98. Terzi C., Sokmen S. Acute pancreatitis induced by magnetic-resonance-imaging contrast agent // *Lancet*. 1999. V. 354. P. 1789–1790.
99. Prince M.R., Arnoldus C., Frisoli J.K. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast // *J Magn Reson Imaging*. 1996. V. 1. P. 162–166.

- 100.Niendorf H.P., Hausteин J., Cornelius I. et al. Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience // *Magn Reson Med.* 1991. V. 22. P. 222-228; discussion: P. 229–232.
- 101.Shellock F.G., Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents // *J Magn Reson Imaging.* 1999. V. 10. P. 477–484.
- 102.Thomsen H.S. Frequency of acute adverse events to a non-ionic low-osmolar contrast medium: the effect of verbal interview // *Pharmacol Toxicol.* 1997. V. 80. P. 108–110.
- 103.Niendorf H.P., Gifford L.M., Hausteин J. et al. Tolerance data of Gd-DTPA: a review // *Eur J Radiol.* 1991. V. 13. P. 15–20.
- 104.Brown R.R., Clarke D.W., Daffner R.H. Is a mixture of gadolinium and iodinated contrast material safe during MR angiography? // *AJR* 2000. V. 175. P. 1087–1090.
- 105.Elmstahl B.A., Nyman U., Leander P. et al. Nephrotoxicity after arteriography with «low» and «iso-osmolar» iodine and gadolinium contrast media (CM) in an experimental model // *Eur. Radiol.* 2005. V. 15. Suppl. 1. P. 332.
- 106.Salonen O.L. Case of anaphylaxis and four cases of allergic reaction following Gd-DTPA administration // *J Comput Assist Tomogr.* 1990. V. 14. P. 912–913.

Глава 14. Взаимодействие рентгеноконтрастных веществ с другими лекарствами

Среди современных йодистых водорастворимых контрастных веществ для клинического использования высокоосмолярные контрастные вещества внутрисосудисто вводят редко. И хотя общепризнанным фактом является высокая безопасность низкоосмолярных и изоосмолярных йодистых контрастных веществ, в результате рентгенодиагностических исследований могут возникать ситуации, к которым должны быть готовы врач-рентгенолог и весь персонал кабинета компьютерной томографии. В первую очередь это связано с увеличением числа обследований у пожилых людей, естественно, страдающих рядом хронических заболеваний и принимающих по этому поводу длительные курсы лекарственной терапии. Старение контингента обследуемых, которым выполняют компьютерную томографию с введением рентгеноконтрастных веществ, прямо связано со старением населения.

По этому поводу в литературе приводятся заслуживающие внимания данные. Например, если в Великобритании в 1996–97 гг. доля КТ среди всех рентгенологических исследований составляла 4,9%, то в 2003–2004 гг. она возросла уже до 8,6% [1], и все свидетельствует о дальнейшем росте этих показателей в будущем. Число КТ-исследований пациентов, подвергающихся КТ тела за период с 1988 по 1998 г., увеличивалось ежегодно на 11% вместе с увеличением возраста пациентов с 52,7 до 58,9 года [2]. По данным ВОЗ, число людей в возрасте старше 60 лет в период с 2000 г. по 2020 г. удвоится [3]. Однако связь между продолжительностью жизни и продолжительностью здоровья не совсем ясна. Например, продолжительность жизни тех же британцев растет, но это не значит, что эти годы в старости проживаются в добром здравии. Если в 1981 г. ожидаемое время жизни при плохом здоровье британских мужчин было 6,5 лет, а женщин 10,1 года, то в 2001 г. оно возросло до 8,7 лет и 11,6 лет соответственно [4]. Поэтому вероятно, что число болезней, связанных с возрастом, будет увеличиваться. Так, в 2000 г. в мире было 171 миллион человек больных диабетом, а уже к 2030 г. их число, судя во всему, возрастет до 366 миллионов человек [5].

Безусловно, можно сказать, что польза от увеличения частоты использования КТ как метода диагностики есть. Но при этом существуют проблемы, связанные с увеличением лучевой дозы, и риски, обусловленные применением и нефротоксическим воздействием контрастных веществ и развитием побочных реакций, а также вызванные взаимодействием контрастных веществ и терапевтических лекарственных препаратов, которые пациенты пожилого возраста и других возрастных групп могут принимать для лечения хронических заболеваний.

Тем не менее взаимодействие йодистых контрастных веществ с другими лекарствами до сих пор широко не изучалось [6]. И хотя контрастные вещества не являются высокоактивными в фармакологическом отношении, их взаимодействие с другими лекарствами может обернуться проблемами для пациента [7].

Согласно классификации Frohlich [6] йодистое контрастное вещество может взаимодействовать:

- с лекарствами, которые могут оставаться в организме вследствие снижения почечной функции, обусловленной действием контрастного вещества;
- с лекарствами, усиливающими воздействие контрастных веществ на почки, а также на сердце;
- с лекарствами, которые усиливают аллергоподобные реакции на контрастные вещества;
- с нейролептиками;
- с другими контрастными веществами и другими лекарствами;
- с другими структурами во время биохимических исследований.

Йодистые контрастные вещества могут воздействовать на фармакокинетику (распределение, метаболизм и элиминацию) других лекарств, особенно тех, которые выводятся из организма через почки. Редким, но одним из потенциально важных фармакодинамических действий йодистых контрастных веществ является снижение почечной функции. Так, у пациентов с уже имеющейся сниженной почечной функцией это приводит к задержке в организме лекарств, которые выводятся исключительно почками.

И хотя признаков прямого взаимодействия глюкофага (метформина) и контрастного вещества по данным литературы нет, взаимодействие йодистых контрастных веществ с метформином является хорошим примером непрямого взаимодействия [8]. Существенное снижение почечной функции может быть вызвано контрастным веществом при наличии почечных заболеваний, особенно диабетической нефропатии [9–11]. Потенциальное снижение почечной функции, вызванное контрастным веществом, вызывает задержку метформина, приводя к такому серьезному осложнению, как молочнокислый ацидоз.

Лекарства, которые вызывают диурез и натрийурез могут быть опасными, и их приема следует избегать у пациентов, принимающих лекарства, содержащие литий [7]. Хотя контрастные вещества, особенно высокоосмо-

лярные, могут вызывать значительный диурез и натрийурез, их роль в повышении токсичности лития широко не изучена [7]. Факторы риска развития нефропатии возрастают при использовании контрастных веществ вместе с нефротоксичными препаратами (включая аминогликозиды и амфотерицин В). Нефротоксичные препараты, такие как нестероидные противовоспалительные средства, могут усилить действие контрастных веществ на почки. Нестероидные противовоспалительные средства подавляют внутрипочечный синтез вазодилататоров простагландинов, усиливая вазоконстрикторное действие йодистых контрастных веществ в почках, облегчая проявления нефротоксичности контрастных веществ [9, 10]. Другие нефротоксичные препараты, такие как гентамицин, циклоспорин и цисплатин, также могут увеличить нефротоксическое действие контрастного вещества [10]. Такие диуретики, как ацетазоламид, фуросемид и спиронолактон, могут усилить диуретический эффект контрастных веществ, особенно высокоосмолярных, приводя к дегидратации, увеличивая риск нефропатии, вызванной контрастным веществом, нарушение электролитного баланса и снижение давления [12].

В целом уровень аллергоподобных реакций после введения неионных контрастных веществ очень низок. Пациенты, принимающие блокаторы β -рецепторов, интерлейкины или интерфероны имеют повышенный риск развития аллергоподобных реакций после введения контрастных веществ. Отсроченные реакции на контрастные вещества, наиболее вероятно, развиваются у пациентов, принимающих интерлейкин-2 [13]. У пациентов, которых лечат гидралазином, вызывающим проявления, похожие на признаки системной красной волчанки, могут развиваться кожные васкулиты через несколько часов после внутрисосудистого введения неионных йодистых контрастных веществ. Также гиперчувствительные реакции на йодистые контрастные вещества были описаны у пациентов с системной красной волчанкой. Это подтверждает тот факт, что пациентам, принимающим гидралазин, вводить йодистые контрастные вещества не следует, так как они могут спровоцировать тяжелые реакции [14].

14.1. β -блокаторы

Анафилактоидные реакции, которые проявляются после введения контрастного вещества, могут потребовать интенсивной терапии, включая адреналин. Однако, если пациент принимает блокаторы β -рецепторов, эффективность симпатомиметиков, применение которых является решающим в ситуациях, угрожающих жизни, будет снижена. β -блокаторы избирательно блокируют β -адренергическое действие адреналина и подавляют активность аденилат циклазы, что приводит к увеличению выброса анафилактоидных медиаторов. β -блокаторы часто используют для лечения гипертензии, стенокардии, аритмии и после инфаркта миокарда. Глазные капли применяют при лечении глаукомы. Чтобы избежать риска усиления стенокардии, острого инфаркта миокарда, злокачественной тахикардии и случа-

ев внезапной смерти, прием β -блокаторов не следует прекращать внезапно, а постепенно, в течение 10–14 дней [15].

У пациентов на β -блокаторах, включая офтальмологические препараты, принимающих йодистые контрастные вещества, вероятность анафилактической реакции в три раза выше. Имеется также повышенный риск бронхоспазма, вызванного контрастными веществами, особенно у астматиков [16, 17]. Анафилактические реакции у таких пациентов менее чувствительны к обычной терапии. Адреналин может быть неэффективным или вызывать нежелательное α -адренергическое или вагусное действие. Анафилаксия, связанная с β -блокаторами, обуславливает девятикратное увеличение вероятности госпитализации [16, 17].

Введения адреналина следует избегать при лечении беременных с тяжелой реакцией на контрастные вещества и гипотензией [18], потому что сосуды матки чувствительны к α -действию адреналина, сочетание адреналина с гипотензией может вызвать осложнения у плода. Возможной альтернативой является использование эфедрина [19].

14.2. Интерлейкин-2

Интерлейкин-2 является лимфокином, произведенным Т-хелперами, которые действуют как антинеопластические агенты. Самостоятельно или в комбинации с лимфокин-активированными Т-киллерами он может вызвать частичный или полный ответ у более чем 20% пациентов с меланомой или почечноклеточным раком [13]. В проспективном исследовании пациентов, которым выполняли КТ с внутривенным введением неионных низкоосмолярных или пероральным введением ионных высокоосмолярных контрастных веществ на фоне приема интерлейкина-2, были немедленные реакции в виде крапивницы у 1,8% пациентов в течение часа после введения контрастного вещества. Никаких острых реакций не наблюдалось у пациентов контрольной группы, которые получали контрастные вещества без лечения интерлейкином-2. Отсроченные реакции (эритема, сыпь, лихорадка, покраснение, зуд и гриппоподобные симптомы) развились в 12% у пациентов, леченных интерлейкином-2 и только в 4% в контрольной группе. Двое пациентов из группы интерлейкина-2 потребовали госпитализации. В среднем симптомы реакций проявлялись через 4,5 часа после инъекции контрастного вещества, а средняя продолжительность реакции была 16,4 часа, пациенты не имели других, кроме лечения интерлейкином-2, факторов риска. Ни у кого из пациентов с немедленной реакцией не развилась отсроченная реакция. Средняя продолжительность терапии интерлейкином-2 была 6 месяцев (24 дня–2,4 года).

Введение контрастного вещества может также усилить токсичность интерлейкина-2. Лихорадка, диарея, тошнота и рвота могут наблюдаться 2–4 часа после КТ с контрастным усилением неионными низкоосмолярными контрастными веществами. Точный механизм такой реакции не ясен, однако иммунологическое взаимодействие является наиболее вероятным. Кон-

контрастные вещества могут генерировать выброс эндогенного интерлейкина-2 или реактивировать рецепторы интерлейкина-2 [20]. У тех пациентов, у кого развиваются такие реакции, следует исключить дальнейшее введение контрастного вещества и для мониторинга эффективности лечения следует использовать МРТ или КТ без контрастного усиления [20].

Основная причина беспокойства в отношении отсроченных реакций то, что они могут проявиться, когда пациент находится вне стационара. Предшествующая реакция на контрастные вещества у пациента, принимающего интерлейкин-2, является противопоказанием к введению контрастных веществ в дальнейшем [13]. После прекращения терапии интерлейкином-2 повышенный риск реакций на контрастные вещества остается в течение 2 лет [7].

14.3. Действие контрастных веществ на коагуляцию

Хорошо известно, что контрастные вещества взаимодействуют с механизмом коагуляции, с процессом активации и дегрануляции тромбоцитов и с тромболитическими лекарствами [6]. Ионные контрастные вещества ингибируют внутренний и внешний каскады коагуляции на нескольких уровнях. Они могут действовать как прямые ингибиторы выработки тромбина, а также ингибируют активацию и агрегацию тромбоцитов, увеличивают время кровотечения и вызывают ферментативное подавление фибринолиза. Ионные контрастные вещества в 4 раза удлиняют время свертывания крови, чем неионные контрастные вещества [6]. Неионные контрастные вещества вызывают менее значимые изменения свертывания за счет ингибирования коагуляционного каскада после образования тромбина перед полимеризацией мономеров фибрина [21, 22]. Таким образом, как ионные, так и неионные контрастные вещества могут удлинять время образования сгустка и усиливать действие антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов [6].

14.4. Действие контрастных веществ на фибринолиз

Контрастные вещества препятствуют фибринолизу и задерживают начало лизиса рекомбинантным активатором плазминогена тканевого типа, урокиназой и стрептокиназой [23]. Это действие подавляется за счет увеличения концентрации лизирующих агентов. Контрастные вещества способствуют формированию фибрина с длинными и тонкими фибриллами, у которых соотношение масса/длина меньше и которые более резистентны к фибринолизу [22]. В исследованиях *in vitro* показано, что диатризоат и иогексол задерживают начало лизиса, вызываемого всеми лизирующими агентами. Однако иоксагат задерживает начало лизиса рекомбинантным активатором плазминогена тканевого типа и урокиназой, но не стрептокиназой [23]. В исследованиях *in vivo* на собаках показано, что тромболизис, вызванный альтеплазой, может быть ингибирован иогексолом и амидотризоатом [24].

В клинической практике, если коронарная ангиография выполняется перед началом тромболитической терапии, введенное контрастное вещество может уменьшить терапевтический эффект. Реокклюзия коронарных артерий более частая после введения контрастного вещества, несмотря на введение аспирина и гепарина [24].

Frohlich J.M. [6] указывает на возможное взаимодействие контрастных веществ и различных лекарственных средств при церебральной ангиографии, в частности фенотиазинов, антигистаминных препаратов, тиоксантенов или трициклических антидепрессантов, битирофенонов и аналептиков. Morcos S.K. et al. [7] считают, что прием этих препаратов следует прекратить за 48 часов и воздержаться еще в течение 24 часов после церебральной ангиографии, когда вводят высокоосмолярные контрастные вещества. Однако они отмечают, что отмена антипсихотиков может привести к росту суицидальных попыток, использование современных неионных контрастных веществ при ангиографии не требует их отмены.

И хотя при КТ с контрастным усилением в отличие от прямого артериального контрастирования используется внутривенный путь введения контрастного вещества, предостережения, отмеченные в работе Morcos S.K. et al. [7], в какой-то мере можно отнести к этой неинвазивной диагностической процедуре.

14.5. Смешивание контрастных веществ с другими лекарствами

Контрастные вещества не следует смешивать с другими лекарствами перед внутрисосудистым использованием [25]. Такое смешивание может привести к изменениям стабильности лекарств. Также нежелательно вводить другие лекарства через тот же самый венозный доступ, что был использован при введении контрастного вещества. *Если все же используется та же бронюля или игла, их следует хорошо промыть физраствором [7].*

14.6. Влияние контрастных веществ на результаты биохимических исследований

При лабораторной оценке показатели времени образования сгустка и других факторов коагуляции могут быть ложноповышенными после внутривенного введения контрастных веществ. Поэтому оценку времени образования сгустка следует выполнять через 6 часов и более после введения контрастного вещества [22].

В моче йодистые контрастные вещества также могут взаимодействовать с некоторыми тестовыми белками, что может привести к ложноположительным результатам. Поэтому уровень протеинурии следует оценивать не раньше чем через 24 часа после инъекции контрастного вещества [26].

Литература

1. Department of Health figures. UK. Available at: www.performance.doh.gov.uk/hospitalactivity/data_requests/imaging_and_radiodiagnostics.htm. Accessed February 24, 2005.
2. Toms A.P., Cash C.J.C., Linton S.J., Dixon A.K. Requests or body computed tomography; increasing workload, increasing indications and increasing age // *Eur.Radiol.* 2001. V. 11. P. 2633–2636.
3. World Health Organization. Department of Chronic Diseases and Health Promotion. About ageing and life course. Available at: www.who.int/hpr/ageing/index.htm. Accessed February 15, 2005.
4. Office of National Statistics. Available at: www.statistics.gov.uk. Accessed February 24, 2005.
5. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.* 2004. V. 27. P. 1047–1053.
6. Frohlich J.M. Systematic survey of interactions between contrast media and other drugs. Special edition by Guerbet Switzerland. 2001.
7. Morcos S.K., Thomsen H.S., Exley C.M. and Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast media: interactions with other drugs and clinical tests // *Eur.Radiol.* 2005. V. 15. P. 1463–1468.
8. Thomsen H.S., Morcos S.K., ESUR Contrast Media Safety Committee (1999) Contrast media and metformin. Guidelines to distinguish the risk of lactic acidosis in non-insulin dependent diabetics after administration of contrast media // *Eur Radiol.* N 9. P. 738–740.
9. Morcos S.K. Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers // *Br J Radiol.* 1998. V. 71. P. 357–365.
10. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb JAW and ESUR Contrast Media Safety Committee Contrast media-induced nephrotoxicity: a consensus report // *Eur Radiol.* 1999. V. 9. P. 1602–1613.
11. Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines // *Br J Radiol.* 2003. V. 76. P. 513–518.
12. Swanson D.P., Chilton H.M., Thrall J.H. (eds) Pharmaceuticals in medical imaging: radiopaque contrast media, radiopharmaceuticals, enhancement agents for magnetic resonance imaging and ultrasound. Macmillan Publishers, New York, 1990. P. 42.
13. Choyke P.L., Miller D.L., Lotze M.T. et al. Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy // *Radiology.* 1992. V. 183. P. 111–114.
14. Reynolds N., Wallington T.B., Burton J.L. Hydralazine predisposes to acute cutaneous vasculitis following urography with iopamidol // *Br J Dermatol.* 1993. V. 129. P. 82–85.
15. Laurence D.R., Bennett P.N. Clinical pharmacology, 7th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992. P. 416–423.
16. Lang D.M., Alpern M.B., Visintainer P.F., Smith S.T. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma // *Ann Intern Med.* 1991. V. 115. P. 270–276.
17. Lang D.M., Alpern M.B., Visintainer P.F., Smith S.T. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders // *Arch Intern Med.* 1993. V. 153. P. 2033–2040. Erratum in: *Arch Intern Med.* 1993. V. 153. P. 2412.
18. Entman S.S., Moise K.J. Anaphylaxis in pregnancy // *South Med.* 1984. V. 77. P. 402.
19. Thomsen H.S., Morcos S.K. and Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Management of acute adverse reactions to contrast media // *Eur. Radiology.* V. 10.

20. Abi-Aad A.S., Figlin R.A., Belldegrun A., de Kernion J.B. () Metastatic renal cell cancer: interleukin-2 toxicity induced by contrast agent injection // *J Immunother.* 1991. V. 10. P. 292–295.
21. Masee D.R., Smith D.C., Westengard J.C., Bull B.S. () Heparin supplementation of non-ionic contrast agents // *J Vasc Interv Radiol.* 1991. N 2. P. 209–213.
22. Parvez Z., Moncada R., Messmore H.L., Fareed J. Ionic and nonionic contrast media interaction with anticoagulant drugs // *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1982. N 23. P. 401–404.
23. Dehmer G.J., Gresalfi N., Daly D. et al. Impairment of fibrinolysis by streptokinase, urokinase and recombinant tissue-type plasminogen activator in the presence of radiographic contrast agents // *J Am Coll Cardiol.* 1995. N 25. P. 1069–1075.
24. Pislaru S., Pislaru C., Szilard M. et al. In vivo effects of contrast media on coronary thrombolysis // *J Am Coll Cardiol.* 1998. N 32. P. 1102–1108.
25. Kim S.H., Lee H.K., Han M.C. Incompatibility of water-soluble contrast media and intravascular pharmacologic agents. An in vitro study // *Invest Radiol.* 1992. N 27. P. 45–49.
26. Morcos S.K., El Nahas A.M., Brown P., Haylor J. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays // *BMJ.* 1992. V. 305. P. 29.

Глава 15. Перспективы клинического применения длительно циркулирующих в кровеносном русле и накапливающихся в ретикулоэндотелиальной системе КТ-контрастных веществ

Современные внеклеточные водорастворимые неионные йодистые контрастные вещества с низким системным токсическим действием, к сожалению, лишь непродолжительное время (несколько минут) находятся в тканях организма и только в течение десятков секунд обеспечивают контрастирование сосудов, позволяя получить изображение кровеносного русла при рентгенографических исследованиях. К тому же потенциальная нефротоксичность этих контрастных веществ заставляет сдержанно относиться к их повторному введению во время исследования, особенно если их используют у пациентов с нарушениями функции почек [1].

При КТ печени неспецифические внеклеточные контрастные вещества позволяют достичь разницы плотности между нормальной тканью печени и тканью опухоли, но если наблюдается иной вариант контрастирования, диагностика затруднена [2]. Таким образом, от выбора временного интервала между началом введения контрастного вещества и началом сканирования зависит достижение оптимальных характеристик градиента плотности между печенью и опухолью [3, 4].

КТ-артериальная портография (КТАП) в свое время была разработана как методика, позволяющая достичь высокой чувствительности выявления очаговых образований печени [5]. Однако при этом исследовании возможно появление зон низкой плотности, являющихся ненормальной перфузией тканей, которые часто принимают за опухоли, что снижает специфичность исследования, увеличивая число ложноположительных результатов [6].

На заре КТ для повышения эффективности метода даже предлагалась методология отсроченной КТ, которую выполняли через 4–6 ч после динамической КТ или КТ артериальной портографии [7]. Идея отсроченной КТ основывалась на том, что нормальная печеночная ткань секретирует

1–2% йода в желчевыделительную систему, увеличивая на 20 ед.Н плотность неизменной ткани печени по сравнению с нативным изображением. Однако клиническое значение отсроченной КТ было не совсем ясным, и такие исследования не получили широкого распространения.

Постепенно выкристаллизовывалась идея, что реально обойти ограничения контрастного усиления при КТ и КТАП можно лишь за счет создания контрастного вещества, селективно поглощающегося нормальной печеночной тканью [8], что позволило бы независимо от жестких временных рамок проводить исследования в удобное для пациента время, а контрастное вещество вводить не непосредственно перед исследованием, на столе компьютерного томографа, а за много часов и даже дней до диагностической процедуры.

Надо сказать, что сама по себе идея селективного контрастирования органов, в частности печени, на момент разработки нового поколения органоспецифических КТ-контрастных веществ, а также контрастных веществ для радионуклидных, МРТ- и УЗ-исследований была не новой.

Торотраст, вероятно, является наиболее известным контрастным веществом прямого действия на ретикулоэндотелиальную систему (РЭС) [9]. Он имел прекрасные рентгенографические свойства, но и вызывал острые побочные реакции [10]. Торотраст применяли длительное время, пока не было выявлено, что этот препарат может вызывать редкие формы ангиосаркомы [11].

И хотя физические основы контрастного усиления при УЗИ, КТ и МРТ различны, направленность действия печеночно-специфичных контрастных веществ для всех типов таких исследований является общей. Когда используются печеночно-специфичные контрастные вещества для повышения градиента плотности между нормальной печеночной паренхимой и очаговым образованием, при любом виде визуализирующего исследования имеется два принципиальных теоретических механизма появления диагностически значимого изображения – или окружающая паренхима, или очаговое образование, должны повысить свою плотность, и при этом должен появиться градиент плотности, выявляемый визуально. Для этих целей применяются позитивные и негативные (магнитные частицы, используемые при МРТ) контрастные вещества [11].

По сравнению с неспецифическими контрастными веществами при использовании органоспецифических контрастных веществ для исследования печени требуется их меньшая доза, а поскольку они аккумулируются в печени, если поглощение контрастного вещества связано с печеночной функцией, может быть получена функциональная информация о печеночной паренхиме [12, 13]. В противоположность неорганическим органические контрастные вещества позволяли визуализировать печень на обычных рентгенограммах [14]. Несмотря на то что эти контрастные вещества быстро экскретировались почками, они все же были токсичными. *Однако дозы, требуемые для контрастного усиления при УЗИ, КТ и МРТ, существенно ниже, чем те, что требуются при обычной рентгенографии, а многие побочные*

проявления таких контрастных веществ сильно зависимы от дозы введенного препарата [11]. В результате появившейся возможности вводить малые дозы старые органоспецифичные контрастные препараты получили свою вторую жизнь [11].

Что касается печени, то механизмы действия печеночно-специфичных контрастных веществ на нормальную печеночную ткань можно разделить на три категории: воздействие контрастного вещества на ретикулоэндотелиальную систему, воздействие на гепатоциты и воздействие комбинированных контрастных веществ на РЭС и гепатоциты [11].

Печеночные синусоиды соединены купфферовскими клетками в ретикулоэндотелиальную систему (РЭС), известную как мононуклеарная фагоцитарная система [11]. Купфферовские клетки составляют 10% клеток печени. Однако по сравнению с гепатоцитами они маленькие, и их объем составляет всего несколько процентов от общего печеночного объема. Купфферовские клетки содержат около 80–90% фиксированных макрофагов РЭС. Чужеродные частицы в крови поглощаются макрофагами ретикулоэндотелиальной системы путем фагоцитоза. Фагоцитируются инородные частицы, такие как бактерии, вирусы, а также диагностические субстанции, например частицы, содержащие контрастные вещества [15]. Фагоцитированный материал может быть нейтрализован или экскретирован, а непеределанные компоненты могут накапливаться в РЭС [11].

Механизм фагоцитоза инородных частиц, в том числе и специфических контрастных средств, включается тогда, когда распознаны структуры, в частности и частицы, содержащие контрастные вещества, имеющие чужеродную поверхность. К сожалению, с процессом распознавания чужеродных поверхностей может быть связано побочное действие таких контрастных веществ [16].

Поэтому к настоящему времени все проблемы создания специальных контрастных средств, длительно циркулирующих в кровеносном русле и поглощающихся РЭС, связаны с синтезом инертной по отношению к почкам и иммунной системе, и главное, стабильной субстанции, состоящей не менее чем из двух компонентов – рентгеноконтрастного препарата и окружающей его нетоксичной оболочки. Создание такого органоспецифичного препарата чрезвычайно затруднено технологически, свидетельством чему могут быть достаточно редкие публикации на эту тему на протяжении последних 10–15 лет, посвященные, в основном, результатам исследований *in vitro* и *in vivo* в эксперименте на лабораторных животных. Хотя явный прогресс в этом направлении прослеживается, проблемы, связанные со стабильностью комплекса, обеспечивающей длительность пребывания такого контрастного вещества в кровеносном русле и накопление его в РЭС (ради которых, собственно, и поставлена цель создания таких препаратов), остаются.

В экспериментальных и клинических исследованиях печень-специфичных контрастных веществ используют частицы, например, эмульсии и липосомы [17–20]. Поскольку метастазы в печень не содержат купфферов-

ские клетки, градиент плотности между нормальной печеночной тканью и очаговым образованием увеличивается [8]. Например, если при МРТ болюсно вводить печень-специфичные контрастные вещества, то в раннюю сосудистую фазу контрастного усиления, так же как и при использовании неспецифических контрастных веществ, можно изучать характеристики очагового образования [21].

Различные исследовательские группы за последние 10–15 лет опубликовали свои результаты поиска оптимальных структур-носителей контрастного вещества и использования для создания комплекса различных неионных контрастных веществ.

Для медицинского изображения, в том числе для КТ, используются синтетические полимеры и кополимеры [22].

При КТ-исследованиях животных были изучены *суспензии частиц* на основе органических эфиров водорастворимых контрастных веществ [17, 23]. Установлено, что в дозе примерно 100 мг/кг эти вещества повышают способность нормальной паренхимой печени поглощать рентгеновское излучение более чем на 40 ед.Н [11].

Для использования в качестве печеночно-специфичных компьютерно-томографических контрастных веществ были разработаны *эмульсии* (в частности, AG 52-315 и AG 60-99), содержащие основные йодированные этиловые эфиры жирных кислот [24, 25]. Эмульсия AG 60-99 стала основой для разработки [26] и проведения испытаний [27] похожей эмульсии (ЕОЕ 13), основанной на той же оригинальной идее.

Использование эмульсий казалось многообещающим в отношении качества изображения, но, к сожалению, они не были стабильными субстанциями и к тому же обладали токсичностью, что приводило к побочному действию, связанному с поглощением эмульсии РЭС [11]. Однако такое побочное действие существенно снижалось стероидной премедикацией [28]. Эмульсия этидола и плуроника была апробирована как контрастное вещество для исследования кровеносного русла при рентгенографии и КТ.

Эмульсия (475 мг/кг веса тела) вводилась кроликам с экспериментальной опухолью бедра. При рентгенографии и КТ *в течение 20 мин после инфузии* препарата визуализировались аорта, нижняя полая вена, легочные и бедренные сосуды и сосудистая сеть вокруг опухоли. Такое контрастное усиление позволяло выполнять КТ-исследование на множестве различных уровней даже после выполнения сагиттальных и коронарных реконструкций, в то время как при использовании традиционного рентгеноконтрастного вещества (диатризоата) в идентичной дозе йода/кг, визуализация сосудов была возможной только в течение 1 мин после инфузии. Cassel et al. [29] считают, что специфические контрастные вещества для контрастирования кровеносного русла идеальны для рентгенографии и реконструирования сосудистой анатомии по данным КТ.

Перфлюорхимикалии – семейство органических соединений, в которых водород замещен флюорином. Эти химикалии являются инертными и имеют низкую токсичность. Исследования показали, что некоторые перфлюор-

химикалии, если в их молекулу вмонтировать рентгенопоглощающий атом брома, обладают потенциальными возможностями контрастных веществ для КТ-исследований [30]. Длительное нахождение перфлюорхимикалий в сосудах позволяло получать изображение сосудистой системы, а также изображение васкуляризированных тканей. Поскольку перфлюорхимикалии накапливаются в купфферовских клетках, достигалось специфическое усиление нормальной печеночной паренхимы, что позволяло диагностировать очаговые образования [30–33].

Йодированные *наночастицы* также используются как потенциальные контрастные вещества для исследования кровеносного русла, печени и селезенки. В дозе 3,0 мг/кг наночастицы обеспечивали повышение плотности крови до 232 ед.Н, печени – до 263 ед.Н, селезенки – до 350 ед.Н [34].

Weichert et al. [35] исследовали в эксперименте на кроликах новое КТ-контрастное вещество со свойствами избирательно накапливаться в печени и кровеносном русле – *двойной йодированный триглицерид*. В дозе 300 мг/кг препарат обеспечивал такое же контрастирование печени, как и иогексол в дозе 600 мг йода на кг веса, *но с меньшим усилением очаговых образований, что обеспечивало большее соотношение контрастности печень – очаговое образование*.

Область разработки и диагностического использования *мицелл* быстро и динамично развивается. Полимерные йодсодержащие мицеллы на основе диациллипидполиэтиленгликоля (PEG) рассматриваются как потенциальное длительно циркулирующее контрастное вещество для КТ-исследования кровеносного русла [36].

Torchilin et al. [37] использовали йодсодержащие *мицеллы* (МPEG-йодолизиновые мицеллы) для исследования кровеносного русла крыс во время КТ. Отмечено контрастирование кровеносного русла (аорта и сердце), печени и селезенки в течение 3 ч.

Однако наиболее часто в литературе встречается информация о разработке, изучении *in vitro* и *in vivo* [38–42] и даже клиническом диагностическом использовании *липосом* с включенными в них рентгеноконтрастными веществами.

Липосомы были впервые описаны в 1960-х годах [43]. Они могут быть образованы из различных видов липидов, чаще всего используются фосфолипиды [11]. В липосомы можно вмонтировать водорастворимые субстанции, например неспецифические внеклеточные контрастные вещества.

Однако использование липосом в широкой клинической практике в настоящее время отсутствует, что обусловлено рядом причин. Одна из них – инкапсулированные в липосомах маленькие молекулы контрастного вещества со временем вытекают из них. Скорость вытекания, среди прочих факторов, зависит от осмотического давления вокруг липидной стенки липосомы [30]. Вытекающее из липосомы контрастное вещество может накапливаться в ткани опухоли, что уменьшает потенциальную значимость диагностического исследования с их использованием, направленного на

достижение выраженного градиента плотности между нормальной паренхимой и опухолью.

Тем не менее экспериментальные КТ-исследования впечатляют и позволяют надеяться, что в течение 5–10 лет такие специфические контрастные вещества будут широко использоваться в клинической практике в первую очередь для диагностики метастазов.

Исследовательские группы приводят данные о создании липосом с включением в них различных неионных рентгеноконтрастных веществ. Так, Leike et al. [44] изучали липосомы, несущие иопромид, в качестве контрастного средства для КТ-исследований кровеносного русла. Характеристики повреждения клеточных мембран изучали *in vitro* на эритроцитах собак, токсичность и фармакокинетику – в эксперименте на крысах. КТ выполняли кроликам. *Иопромидсодержащие липосомы вызывали минимальные морфологические изменения в эритроцитах собак.* Медиана летальной дозы у крыс составляла примерно 4,5 г общего йода/кг веса тела. Субхроническую переносимость изучали на крысах при введении 6 доз по 1 г йода/кг дважды в неделю. Не наблюдалось никаких побочных реакций. Фармакокинетика препарата у крыс зависела от дозы, а элиминация иопромиды почти полностью завершалась в течение 7 дней после внутривенного введения контрастного препарата. У кроликов, в дозе 300 мг общего йода/кг, липосомы, содержащие иопромид, длительно циркулировали в крови, обеспечивая при КТ средние значения плотности более 60 ед.Н в аорте в течение 10 мин. Был сделан вывод, что иопромидные липосомы хорошо переносятся, почти полностью экскретируются и могут рассматриваться как потенциальные КТ-контрастные вещества для исследования кровеносного русла.

Sachse et al. [45] сообщили, что покрытые полиэтиленгликолем липосомы, содержащие иопромид, обеспечивали при КТ-исследовании повышение плотности в аорте кроликов на 70 ед.Н в течение 20 мин.

Schmiedl et al. [46] вводили приматам иопромид, содержащийся в соевых фосфатидилглицериновых липосомах с диаметром 195 нм. Каждый бабуин получил 300 мг общего йода на кг веса (46% инкапсулированного йода). Все животные хорошо перенесли введение контрастного вещества, не отмечено изменений на ЭКГ. КТ, выполненная через 40 мин после введения контрастного вещества, показала хорошее контрастирование кровеносного русла. *Максимальное контрастирование сосудов было 106 ед.Н на первой минуте после инъекции, а средние значения усиления кровеносного русла были 76, 72, и 67 ед.Н на 10, 20 и 40 мин после инъекции.* На 40 мин после инъекции печень и селезенка повысили плотность на 40 и 41 ед.Н, существенного контрастирования головного мозга и поджелудочной железы не отмечено. Авторы сделали вывод, что соевые фосфатидилглицериновые липосомы, содержащие иопромид, обеспечивают длительное контрастное усиление сосудов и их можно рассматривать как потенциальное контрастное вещество для КТ при обследовании сосудистого русла приматов.

Kao et al. [1] изучали в эксперименте на кроликах липосомальные иогексольные образования с целью создания КТ-контрастного вещества для ви-

зуализации кровеносного русла, которое могло бы находиться там более 3 ч и было бы нетоксичным для почек. Контрастные агенты, содержащие 34,8 мг йода/мл липосомального иогексольного раствора, оставались стабильными в плазме крови как *in vitro*, так и *in vivo* после инъекции в сосуды кролика. При внутривенной дозе 475 мг/кг веса тела контрастное усиление достигало примерно 130 ед.Н в аорте и на периферии печени и примерно 100 ед.Н в кортикальном слое почек. Контрастное усиление наблюдалось в течение 3 ч после инъекции. При этом отмечен минимальный клиренс контрастного вещества почками. Kao et al. [1] высказали мысль о необходимости дальнейших исследований для применения таких контрастных веществ при КТ-исследованиях сердца и раннего выявления опухолей.

Weichert et al. [47] выполнили экспериментальное исследование на крысах и кроликах, используя новые контрастные вещества на жировой основе для КТ-исследования кровеносного русла – ITG-PEG и ITG-LE. *Через 120 мин после введения ITG-PEG плотность крови нормального кролика была 95 ед.Н по сравнению с 90 ед.Н непосредственно после введения. Хотя контрастирование печеночной паренхимы после введения иогексола (67 ед.Н в течение 1 мин после инъекции) было выше, чем после введения ITG-PEG /ITG-LE (32 ед.Н через 60 мин после инъекции), соотношение печень – очаговое образование при введении ITG-PEG /ITG-LE было больше, поскольку отмечалось контрастирование самой опухоли иогексолом (+40 ед.Н), контрастирование опухоли при введении ITG-PEG /ITG-LE было минимальным, границы поражения были видны более четко.* Вывод авторов: йодная нагрузка при использовании органоспецифических контрастных веществ уменьшается на 1/3.

Два липосомальных контрастных вещества (BR2 и BR21), содержащих инкапсулированный иомепрол в различных концентрациях, сравнивали с внеклеточным иомепролом в КТ-исследованиях на кроликах. КТ выполняли в период от 0 до 120 мин после введения контрастного вещества. Оба липосомальных контрастных вещества вызывали существенно большее и длительное повышение плотности печени в дозе $\geq 1,5$ мл/кг по сравнению с внеклеточным контрастным веществом. Контрастное усиление зависело от дозы липосомального контрастного вещества и достигало максимума +102 ед.Н по сравнению с +87 ед.Н при использовании внеклеточного контрастного вещества. Адекватное контрастное усиление печени, по меньшей мере, +40 ед.Н длилось 90 минут после инъекции липосомального контрастного вещества по сравнению с менее чем 5 мин при введении внеклеточного контрастного вещества. Petersein et al. [48] считают, что липосомальные контрастные вещества имеют перспективы, оптимизируют КТ-исследование печени, тем самым обеспечивая возможность для проведения более продолжительных исследований.

Spinazzi et al. [49] вводили добровольцам инкапсулированный в липосомах иомепрол (препарат BR21) со скоростью 2 мл/с, в дозе 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, и 2,5 мл/кг и сравнивали результаты с данными при введении плацебо (0,9% солевой раствор). Серьезных побочных реакций отмечено не было.

Все несерьезные реакции были слабо или умеренно выраженными и проходили без лечения. Не было также существенных проявлений изменения жизненно важных функций и данных лабораторных исследований.

В 2001 г. Wiart et al. [50] описали фармакокинетику нового макромолекулярного йодистого контрастного вещества – *прототип P743*, сравнив ее с фармакокинетикой стандартного контрастного вещества (иобитридол) при легочной ангиографии во время спиральной КТ у кроликов. Контрастные вещества вводили сначала вручную, а затем автоматическим инъектором, чтобы оптимизировать и сравнивать результаты. Иобитридол при введении вручную выявлялся только на проксимальных сканах. При тех же условиях введения препарат P743 контрастировал сосуды на протяжении трех спиральных сканирований. Когда использовали оптимальное время для сканирования при введении болюса контрастного вещества автоматическим инъектором, большее контрастирование сосудов наблюдалось при первом прохождении болюса иобитридола (250 мг/кг) по сравнению с контрастированием препаратом P743 (150 мг/кг). Однако в течение постболюсной фазы снижение показателей плотности проходило значительно быстрее при использовании иобитридола, чем препарата P743. Был сделан вывод о возможности использования препарата P743 при диагностике эмболии легочной артерии.

Поскольку компьютерно-томографические контрастные средства на молекулярной основе с пролонгированным временем нахождения в сосудах необходимы для исследований опухолей и кровеносного русла, Vera, Mattrey [51] сравнивали новый синтезированный препарат диспрозиум-DTPA-декстран с неонным мономером оптиреем 320 и показали, что диспрозиум-DTPA-декстран может длительно находиться в сосудистом русле.

Idee et al. [52] описали новую серию *монодисперсных макромолекулярных йодистых контрастных веществ*. Фармакокинетика этих специфичных для кровеносного русла веществ отличается их быстрым или медленным клиренсом. Их диффузия через эндотелий очень низкая *in vitro*, характерна для макромолекул и для неспецифичных контрастных веществ. Доклинические данные, включая почечную и иммунологическую переносимость, свидетельствуют о перспективах развития и использования таких контрастных веществ.

Липосомы, содержащие визипак, описаны как *КТ-частицы* (КТЧ) [19, 53]. Через 10 мин после введения 100 мг/кг инкапсулированного иодиксанола градиент между нормальной печеночной паренхимой и опухолью достигал 68 ед.Н [19].

Инкапсулированный в липосомах иодиксанол, или КТ-частицы, уже изучены на животных, установлена их безопасность и хорошая переносимость при инъекции в виде быстрого болюса [53]. В экспериментальных исследованиях уже показано, что КТЧ обеспечивают значительный градиент плотности между нормальной паренхимой и опухолевой тканью [19, 54].

Desser et al. [55] использовали липосомальный иодиксанол (80 мг/мл инкапсулированного йода) в эксперименте на нормальных белых новозеландских кроликах, вводя различные дозы контрастного вещества во время

спиральной КТ. Оценивали результаты КТ перед инъекцией (нативная фаза) и данные, полученные с минутным интервалом в течение 10 мин, сравнивая время прохождения контрастного вещества, объем крови и печеночное контрастное усиление при использовании трех различных доз липосомального иодиксанола и иогексола. Измеряли плотность аорты и печени. Все дозы липосомального иодиксанола (75, 100 и 150 мг инкапсулированного йода на 1 кг веса) вызывали большее усиление печени, чем иогексол-300 (2 мл/кг веса) ($p < 0,05$). Печеночное усиление увеличивалось сразу после инъекции липосомального иодиксанола, плато наступало через 2–3 мин. Усиление плотности циркулирующей крови снижалось мгновенно, а интенсивность контрастного усиления печени увеличивалась в линейной зависимости от дозы препарата. Контрастное усиление аорты было выше при использовании иогексола.

Был сделан вывод, что *липосомальный иодиксанол обеспечивает большее усиление печеночной паренхимы с меньшей общей дозой вводимого йода, чем иогексол*. Хотя печеночное усиление наступает сразу после инъекции, контрастирование циркулирующей крови было кратковременным.

Leander et al. [8] сообщают о клиническом испытании КТ-частиц, которые использованы для контрастного усиления у 47 здоровых и взрослых добровольцев обоих полов. (На момент публикации статьи в 2001 г. КТ-частицы производились Nycomed Amersham Imaging, Oslo, Norway. Дальнейшие результаты исследования в настоящее время пока не опубликованы.)

КТ-частицы имели разную концентрацию йода, от 10 до 100 мг инкапсулированного I/кг. Даже в группе, где вводилось 30 мг инкапсулированного йода/кг веса тела, денситометрия печени при КТ, *выполненной через 28 дней после введения контрастного вещества, свидетельствовала о наличии остаточного йода в печеночной паренхиме*. Побочные реакции при использовании КТ-частиц зависят не от скорости введения контрастного вещества, а от общего количества частиц, которые поглощены фагоцитами РЭС [8]. В приведенном исследовании были побочные реакции легкой и средней степени тяжести, *тяжелых и непредсказуемых реакций не было*.

Таким образом, в настоящее время нет специфических КТ-контрастных средств, длительно циркулирующих в кровеносном русле и накапливающих ретикулоэндотелиальной системой, которые широко использовались бы в клинической практике. Однако исследования в этом направлении ведутся, что позволяет надеяться на появление таких контрастных средств в ближайшем будущем.

С появлением МДКТ появилась возможность выполнения *функциональных КТ-исследований*. Специфические контрастные вещества, которые будут оставаться в сосудистом русле намного дольше, чем обычные неспецифические вещества могут позволить рассчитать локальный объем крови, тканевую перфузию, диффузию и, таким образом, по-новому характеризовать некоторые типы заболеваний [52].

Литература

1. Kao C.Y., Hoffman E.A., Beck K.C. et al. Long-residence-time nano-scale liposomal iohexol for X-ray-based blood pool imaging // *Acad Radiol.* 2003. V. 10. N 5. P. 475–83.
2. Sheedy P.F., Stephens D.H., Hattery R.R. et al. Computed tomography of the body: initial clinical trial with the EMI prototype // *AJR.* 1978. V. 127. P. 23–51.
3. Cox I.H., Foley W.D., Hoffman R.G. Right window for dynamic hepatic CT // *Radiology.* 1991. V. 181. P.18–21.
4. Foley W.D. Dynamic hepatic CT .Scanning // *AJR .* 1989. V. 152. P. 272–274.
5. Nelson R.C., Chezmar J.L., Sugarbaker P.H. et al. Preoperative localization of focal liver lesions to specific liver segments: utility of CT during arterial portography // *Radiology.* 1990. V. 176. P. 89–94.
6. Nelson R.C., Thompson G.H., Chezmar J.L. et al. CT during arterial portography: diagnostic pitfalls. *Radio-graphics.* 1992. P. 705–718.
7. Bernardino M.E., Erwin B.C., Steinberg H.V. et al. Delayed hepatic CT scanning: increased and improved detection of hepatic metastases // *Radiology.* 1986. V. 159. P. 71.
8. Leander P., Hoglund P., Borseth A. et al. A new liposomal liver-specific contrast agent for CT: first human phase-I clinical trial assessing efficacy and safety // *Eur. Radiol.* 2001. V. 11. P. 698–704.
9. Killen D.A. Angiographic contrast media: A historical resume // *Surgery.* 1973. V. 73. P. 333.
10. Thomas S.F., Henry G.W., Kaplan H.S. Hepatolienography: Past, present, and future // *Radiology.* 1951. V. 57. P. 669.
11. Leander P. Liver-specific contrast agents. *Advances in X-ray contrast.* 1997. N 4. P. 2–15.
12. Elizondo G., Weissleder R., Stark D.D. et al. Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide // *Radiology.* 1990. V. 174. P. 797.
13. Yicheng N., Marchal G., Lukito G. et al. MR imaging evaluation of liver enhancement by Gd-EOB-DTPA in selective and total bile duct obstruction in rats: Correlation with serologic, microcholangiographic, and histologic findings // *Radiology.* 1994. V. 190. P. 753.
14. Violante M.R., Fischer H.W. Panaculate suspensions of contrast media. In: Sovak M, ed. *Radiocontrast agents*, New York. Springer-Verlag, 1984.
15. Jones E.A., Summerfield J.A. Kupffer cells. In: Arias Popper H., Schachter et al, eds. *The liver: Biology pathobiology*, New York: Raven Press, 1982.
16. Violante M.R., Fischer H.W. Efficacy and safety of IDE particulate suspensions for liver CT enhancement. In: Parvez Z., Moncanda R., Sovak M., eds. *Contrast media: Biologic effects and clinical application.* CRC Press, 1987.
17. Violante M.R., Dean P.B. Improved detectability of VX2 carcinoma in the rabbit liver with contrast enhancement in computed tomography // *Radiology.* 1980. V. 134. P. 237–239.
18. Ivancev K., Lunderquist A., Isaksson A. et al. Clinical trials with a new iodinated lipid emulsions for computed tomography of the liver // *Acta Radiol.* 1989. V. 30. P. 449–457.
19. Leander P. A new liposomal contrast medium for computed tomography of the liver: an imaging study in a rabbit tumour model // *Acta Radiol.* 1996. V. 37. P. 63–68.
20. Vermess M., Doppman J.L., Sugarbaker P.H. et al. Computed tomography of the liver and spleen with intravenous lipoid contrast material: review of 60 examinations // *AJR.* 1982. V. 138. P. 1063–1071.
21. Vogl T.J., Kiimmel S., Hammerstingl R. et al. Qualitative and quantitative evaluation of dynamic and static enhancement of malignant/benign liver lesions and normal liver parenchyma, using Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA-enhanced MRI (abstract). *ISMRM*, New York. 1996.

22. Torchilin V.P. Polymeric contrast agents for medical imaging // *Curr Pharm Biotechnol.* 2000. V. 1. N 2. P. 183–215.
23. Gjoen T., Holtz E., Strande P. et al. Particulate biodegradable contrast medium for computerized tomography of the liver. In: Ferrucci J.T., Stark D.D., eds. *Liver imaging – current trends and new techniques*, Boston. Andover Medical Publishers, 1990.
24. Laval-Jeantet A.M., Laval-Jeantet M., Bergot C. Effect of particle size on the tissue distribution of iodized emulsified fat following intravenous administration // *Invest Radiol.* 1982. V. 17. P. 617.
25. Vermess M., Adamson R.H., Doppman J.L. et al. Computed tomographic demonstration of hepatic tumor with the aid of intravenous iodinated fat emulsion. An experimental study // *Radiology.* 1977. V. 125. P. 711.
26. Vermess M., Chatterji D.C., Doppman J.L. et al. Development and experimental evaluation of a contrast medium for computed tomographic examination of the liver and spleen // *J Comput Assist Tomogr.* 1979. V. 3. P. 25.
27. Vermess M., Doppman J.L., Sugarbaker P. et al. Clinical trials with a new intravenous liposoluble contrast material for computed tomography of the liver and spleen // *Radiology.* 1980. V. 137. P. 217.
28. Vermess M., Doppman J.L., Sugarbaker P.H. et al. Computed tomography of the liver and spleen with intravenous lipid contrast material: Review of 60 examinations // *AJR.* 1982. V. 138. P. 1063.
29. Cassel D.M., Young S.W., Brody W.R. et al. Radiographic blood pool contrast agents for vascular and tumor imaging with projection radiography and computed tomography // *J Comput Assist Tomogr.* 1982. V. 6. N 1. P. 141–146.
30. Mattrey R.F. Potential role of perfluorooctylbromide in the detection and characterization of liver lesions with CT // *Radiology.* 1989. V. 170. P. 18.
31. Mattrey R.F., Leopold G.R., van Sonnenberg E. et al. Perfluorochemicals as liver- and spleen-seeking ultrasound contrast agents // *J Ultrasound Med.* 1983. V. 2. P. 173.
32. Mattrey R.F., Strich G., Shelton R.E. et al. Perfluorochemicals as US contrast agents for tumor imaging and hepatosplenography: preliminary clinical results // *Radiology.* 1987. V. 163. P. 339.
33. Behan M., O'Connell D., Mattrey R.F. et al. Perfluorooctyl-bromide as a contrast agent for CT and sonography: preliminary clinical results // *AJR.* 1993. V. 160. P. 399.
34. Gazelle G.S., Wolf G.L., McIntire G.L. et al. Nanoparticulate computed tomography contrast agents for blood pool and liver-spleen imaging // *Acad Radiol.* 1994. V. 1. N 4. P. 373–376.
35. Weichert J.P., Lee F.T. Jr, Chosy S.G. et al. Combined hepatocyte-selective and blood-pool contrast agents for the CT detection of experimental liver tumors in rabbits // *Radiology.* 2000. V. 216. N 3. P. 865–871.
36. Torchilin V.P. PEG-based micelles as carriers of contrast agents for different imaging modalities // *Adv Drug Deliv Rev.* 2002. V. 21. N 2. P. 235–252.
37. Torchilin V.P., Frank-Kamenetsky M.D., Wolf G.L. CT visualization of blood pool in rats by using long-circulating, iodine-containing micelles // *Acad Radiol.* 1999. V. 6. N 1. P. 61–65.
38. Sachse A., Leike J.U., RoBling G.L. et al. Preparation and evaluation of lyophilized iopromide-carrying liposomes for liver tumor detection // *Invest Radiol.* 1993. V. 28. P. 838.
39. Adzamli I.K., Seltzer S.E., Slifkin M. et al. Production characterization of improved liposomes containing radiographic contrast media // *Invest Radiol.* 1990. V. 25. P. 1217.
40. Krause W., Sachse A., Wagner U. et al. Preclinical characterization of iopromide-carrying liposomes // *In Radiol.* 1991. V. 26. P. 172.

41. Ryan P.J., Davis M.A., DeGaeta L.R. et al. Liposomes lot with contrast material for image enhancement in comp tomography // Radiology. 1984. V. 152. P. 759.
42. Seltzer S.E., Gregoriadis G., Dick R. Evaluation of dehydration-rehydration method for production of cent carrying liposomes // Invest Radiol. 1988. V. 23. P. 131.
43. Bangham A.D., Standish M.M., Watkins J.C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids // J Mol Biol. 1965. V. 13. P. 238.
44. Leike J.U., Sachse A., Rupp K. Characterization of continuously extruded iopromide-carrying liposomes for computed tomography blood-pool imaging // Invest Radiol. 2001. V. 36. N 6. P. 303–308.
45. Sachse A., Leike J.U., Schneider T. et al. Biodistribution and computed tomography blood-pool imaging properties of polyethylene glycol-coated iopromide-carrying liposomes // Invest Radiol. 1997. V. 32. N 1. P. 44–50.
46. Schmiedl U.P., Krause W., Leike J., Sachse A. CT blood pool enhancement in primates with iopromide-carrying liposomes containing soy phosphatidyl glycerol // Acad Radiol. 1999. V. 6. N 3. P. 164–169.
47. Weichert J.P., Lee F.T. Jr, Longino M.A. et al. Lipid-based blood-pool CT imaging of the liver // Acad Radiol. 1998. V. 5. Supp 1. P. 16-39. Discussion: P. 28–30.
48. Petersein J., Franke B., Fouillet X., Hamm B. Evaluation of liposomal contrast agents for liver CT in healthy rabbits // Invest Radiol. 1999. V. 34. N 6. P. 401–409.
49. Spinazzi A., Ceriati S., Pianezzola P. et al. Safety and pharmacokinetics of a new liposomal liver-specific contrast agent for CT: results of clinical testing in nonpatient volunteers // Invest Radiol. 2000. V. 35. N 1. P. 1–7.
50. Wiart M., Corot C, Berthezene Y, Violas X, Canet E. CT pulmonary angiography with a macromolecular contrast medium: a comparative study versus iobitridol in rabbits // Invest Radiol. 2001. V. 36. N 9. P. 547–553.
51. Vera D.R., Mattrey R.F. A molecular CT blood pool contrast agent // Acad Radiol. 2002. V. 9. N 7. P. 784–92.
52. Idee J.-M., Nachman I., Port M. et al. Iodinated Contrast Media: from Non-Specific to Blood-Pool Agents.. Topics in Current Chemistry. 2002. V. 222. P. 151–171.
53. Holtz E., Heglund I.F., Dyvik K. et al. Iodixanol liposomes – preclinical characteristics and imaging propi (Abstract). CMR 95, Naantali, Finland, 1995. p. 23.
54. Leander P., Mansson S., Ege T., Besjakov J. CT and MR imaging of the liver using liver-specific CM: a comparative study in a tumour model // Acta Radiol. 1996. V. 37. P. 242–249.
55. Desser T.S., Rubin D.L., Muller H. et al. Blood pool and liver enhancement in CT with liposomal iodixanol: comparison with iohexol. Acad Radiol. 1999. V. 6. N 3. 176–183.

Заключение

Количество КТ-исследований в мире неуклонно растет. Так, по данным на 1993 год в США ежегодно выполнялось более 10 миллионов диагностических рентгенологических процедур с использованием йодистых контрастных веществ. Согласно данным по продажам контрастных веществ, о которых сообщает Morris, с 1985 по 1991 гг. стоимость контрастных веществ в США увеличилась десятикратно [1]. Основная причина – существенное увеличение частоты использования низкоосмолярных контрастных веществ. Хотя цена низкоосмолярных контрастных веществ значительно снизилась по сравнению с высокоосмолярными (с 10 : 1 до уровня 6–5 : 1), различия в цене остаются существенными [2]. Во многом, особенно в современных отечественных условиях, это становится причиной сдержанного отношения к широкому использованию КТ-исследований с болюсным контрастным усилением.

Безусловно, КТ с контрастным усилением как метод диагностики имеет много достоинств, но потенциальные проблемы, связанные с увеличением радиационной дозы, и *риски, связанные с применением контрастных веществ, особенно высокоосмолярных ионных, необходимо тщательно взвешивать, рассматривая все факторы за и против рентгеноконтрастных исследований.*

Рентгенологическая общественность еще не совсем осознала значимость и перспективность 64-срезовой МДКТ, а уже на конгрессе Рентгенологического Общества Северной Америки (RSNA) осенью 2005 г. заявлено о создании прототипа 256-срезового мультidetекторного компьютерного томографа. И если уже сейчас возможно получение изображений толщиной менее 1 мм, то какого предела реально достичь при томографии на таких сканерах? Не исключено, что через 10–15 лет, а может, и раньше томография станет составной частью медицинской дисциплины с каким-то новым названием, которая будет объединять, скажем, гистологов, проводящих световую микроскопию удаленных во время операции патологических тканей и виртуальных гистологов (лучевых диагностов), имеющих возможность изучать те же ткани, но в организме человека *при равной разрешающей возможности обоих методов.*

Но как бы ни развивалась диагностика, в той или иной форме контрастные вещества всегда будут использоваться для достижения лучшего качества изображения, изучения функции органов, оценки эффективности

проводимого лечения и, возможно, еще в неизвестных пока областях медицины будущего.

Литература

1. Morris TW. X-ray contrast media: Where are we now and where are we going. Radiology. 1993. V. 188. P. 11–16.
2. Ellis JH, Cohan RH, Sonnad SS, CohanNS (1997) Response. Radiology. 1997. V. 203. P. 312–314.

Научно-практическое медицинское издание

Кармазановский Г.Г.

Спиральная компьютерная томография: болюсное контрастное усиление

Художник
А.И. Морозова

Верстка
А.Ю. Нестеров

Корректор
Н.А. Шелудякова

Выпускающий редактор
Л.С. Родионова

ООО «Издательский дом Видар-М», 109028 г. Москва, а/я 16
тел. (095) 589-86-60, тел./факс (095) 675-64-81
Лицензия ИД № 00322 от 27.10.99 в Министерстве РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций

Подписано в печать 27.12.2005

Формат 70 × 100 ¹/₁₆

Печать офсетная

Печ. л. 23,5

Тираж 1000

Заказ

ISBN 5-88429-087-X



9 785884 1290877