

ПРИМЕНЕНИЕ КОНТРАСТНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ МР- ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Наврузов Рустам Рашидович

*Бухарский государственный медицинский институт,
Республика Узбекистан, город Бухара*

Современные технологии магнитно-резонансной томографии (МРТ) неразрывно связаны с использованием магнитно-резонансных контрастно-диагностических средств (МРКС), которые не только многократно увеличивают чувствительность и специфичность диагностики, но и являются неотъемлемой частью самой диагностической процедуры. В европейских странах контрасты при МРТ используются в 70–80 % случаев, что прежде всего связано с экономическими причинами и отсутствием отечественных контрастных средств. Исследование опухолей без введения МРКС обладает низкой информативностью. Так, по данным ВОЗ, при проведении МРТ без контраста частота ошибочных диагнозов может достигать 40 %.

Наиболее часто используемым в практике МРТ парамагнитным металлом является ион гадолиния (Gd^{+3}), который имеет семь неспаренных электронов. Решение проблемы создания отечественного контрастного лекарственного средства на основе гадолиния для магнитно-резонансной диагностики позволит обеспечить отечественное здравоохранение эффективным более дешевым импортозамещающим препаратом. В связи с изложенным целью исследования явилась экспериментальная оценка возможности использования для магнитно-резонансной диагностики злокачественных новообразований отечественного контрастного средства «Пентагаскан» на основе комплекса гадолиния. Материалы и методы Исследуемое контрастное средство на основе гадолиния («Пентагаскан» ООО «МедКонтрастСинтез»). Препарат представляет собой гадолиний динатриевую соль диэтиленetriамин N,N,N',N'',N''' , - пентауксусной кислоты в виде раствора для инфузий. Первый этап исследования заключался в сравнительной оценке функциональной пригодности нового МР-контраста («Пентагаскан») у 30 интактных белых крыс-самцов линии «Вистар» массой 300–350 г. Препаратом сравнения являлся «Магневист», в эту группу включено 30 интактных белых крыс-самцов линии «Вистар» аналогичной массы. Вначале МР-томография проводилась всем животным в нативном режиме, без введения парамагнетиков. Затем животные были распределены на две группы в зависимости от используемого контрастного средства.

Всех животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде, в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Исследование интактных крыс выполнялось спустя 5 мин после введения контрастного средства в бедренную вену в дозе 0,2 мл. Аналогичные исследования мышей с перевитой опухолью проводилось через 1, 5 и 9 мин после инъекции контраста «Пентагаскан» в объеме 0,1 мл через инфраорбитальный синус. В целях обеспечения полной неподвижности на протяжении всего исследования экспериментальные животные наркотизировались путем внутримышечной инфузии 5 % раствора кетамина. При выполнении исследования объективно каких-либо побочных эффектов не было выявлено, и выход из наркоза был с полным восстановлением активности животного. Животных располагали на поддоне в естественном положении. Центр поддона с крысой помещался в изоцентр тоннеля магнита, исполь

Наименование показателя	Регламентируемые значения
Внешний вид	Прозрачная жидкость желтоватого цвета
Подлинность	Соответствует
Водородный показатель, рН	6,8–7,4
Цвет раствора	Не более Y5
Механические примеси	Отсутствие
Относительная плотность	1,120–1,240
Содержание общего гадолиния, мг/см ³	75–90
Содержание динатриевой соли комплекса гадолиния с ДТПА, мг/см ³	282–338
Избыток ДТПА, мг/см ³	Не более 10
Свободный Gd ³⁺ , % от общего	Не более 0,3
Тяжелые металлы, %	Не более 0,001
Бактериальные эндотоксины	Не более 26 EU/см ³

Стерильность Стерилен зовалась головная 16-канальная высокочастотная катушка Head Matrix. Оценку контрастирующего эффекта препарата осуществляли визуально и полуколичественно. Изображения были получены при следующих параметрах сканирования: T1- SE последовательность – TR=550 мс, TE=17 мс, FoV – 181×270 мм, матрица – 292×512, толщина среза – 5 мм, шаг – 1,5 мм; последовательность с жироподавлением T1-TSE fatsat – TR=677 мс, TE=11 мс, FOV – 135×270 мм, матрица – 512×192, толщина среза – 3 мм, шаг – 0,3 мм. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета IBM SPSS statistics 20.0. Проводился описательный и сравнительный анализ. Проверку на нормальность распределения количественных признаков проводили с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (X), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me, Q1-Q3) для не нормально и не симметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z-критерию Манна – Уитни для не нормально распределенных параметров,

для сравнения зависимых данных использовался критерий Уилкоксона. Результаты исследования и обсуждение При визуальной оценке изображений как в группе животных с введением исследуемого лекарственного средства («Пентагаскан»), так и в группе сравнения («Магневист») отмечалось усиление МР-сигнала на постконтрастных сканах в режиме T1-взвешанного изображения. Определялось накопление контрастов в кортикальном слое почечной паренхимы и видимых сосудах объекта.

Показатели интенсивности МР-сигнала измерялись встроенным в программное обеспечение модулем, с помощью выделения ROI (зоны интереса) в виде круга одинаковой площади, охватывающего корковое и мозговое вещество почки. Учитывая толщину среза, в зоне интереса находился объем, равный 0,60–0,61 см². В качестве референсной зоны использовалась мышечная ткань грызуна (область бедренного мышечного массива). Также была измерена интенсивность накопившейся контрастированной мочи. Полученные показатели интенсивности МР-сигнала в соответствующих участках тела представлены. Полученные результаты исследования специфической активности исследуемого лекарственного средства («Пентагаскан») у интактных животных свидетельствуют о том, что контрастирующая способность этого препарата практически не отличается от средства сравнения («Магневист»). Отсутствие достоверных различий контрастирующих способностей экспериментального лекарственного средства («Пентагаскан») и контрольных образцов («Магневист») подтверждается не только визуально, но и расчетом показателей интенсивности МР-сигнала в различных режимах сканирования. С целью определения оптимальных временных промежутков для проведения исследования после внутривенного контрастного усиления с использованием лекарственного средства на основе гадолиния («Пентагаскан») была выполнена серия экспериментов.

После обработки полученных данных было отмечено, что в раннюю фазу исследования экспериментальное лекарственное средство («Пентагаскан») интенсивно накапливается в паренхиме почек. При этом накопление парамагнетика в опухолевой ткани наблюдается уже в раннюю фазу сканирования и сохраняется в ней долгое время. Интенсивность накопления препарата в опухоли оставалась на одном уровне в разные фазы исследования (рис. 3). Для подтверждения факта контрастного усиления при использовании лекарственного средства («Пентагаскан») были рассчитаны количественные параметры МР-сигнала в нативную фазу исследования и после внутривенного введения контраста. Для этого измеряли уровень МР-сигнала в области опухолевого узла и в проекции почки до и после внутривенного контрастирования. Средние Интенсивность МР-сигнала Режим исследования

Значение измеренной интенсивности в выделенных зонах интереса (значение/станд.отклон.) До введения После введения контраста
Контрастированная моча почка мышца почка мышца в мочевом пузыре
Показатели интенсивности МР-сигнала у экспериментальных животных в нативную фазу исследования и после контрастного усиления Средние значения измеренной интенсивности в выделенных зонах интереса (значение/станд.отклон.) Отмечено более интенсивное накопление парамагнетика паренхимой почек в раннюю фазу сканирования. Неоднородное (за счет признаков некроза в центральных отделах опухоли) накопление контраста опухолью значения показателей интенсивности МР-сигнала в области опухолевого узла и в проекции почки представлены. Выполненные эксперименты по изучению специфической активности лекарственного средства на основе гадолиния у экспериментальных животных со злокачественными новообразованиями позволяют сделать следующие выводы: – готовая лекарственная форма контрастного лекарственного средства на основе гадолиния («Пентагаскан») для магнитно-резонансной томографии интенсивно накапливается в органах, элиминирующа препарат, а также в опухолевой ткани, имеющей высокие показатели метаболизма, что достоверно фиксируется при любой стандартной T1-взвешенной последовательности;

Литература

1. Brasch R.C., Weinmann H.J., Wesbey G.E. Contrast-Enhanced NMR Imaging: Animal Studies Using Gadolinium-DTPA complex // AJR. 1984. Vol. 142 (3). P. 625–630.
2. Carr D.H., Brown J., Bydder G.M., Weinmann H.J., Speck U., Thomas D.J., Young I.R. Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumours // Lancet. 1984. Vol. 1 (8375). P. 484–486.
3. Laniado M., Weinmann H.J., Schörner W., Felix R., Speck U. First use of GdDTPA/dimeglumine in man // Physiol. Chem. Phys. Med. NMR. 1984. Vol. 16 (2). P.157–165.
4. Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E. Characteristics gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent //AJR. 1984. Vol. 142 (3). P. 619–624.
5. Weinmann H.J., Ebert W., Misselwitz B., Schmitt-Willich H. Tissuespecific MR contrast agents // Eur. J. Radiol. 2003. Vol. 46 (1). P. 33–44.
6. Weinmann H.J., Laniado M., Mützel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers // Physiol. Chem. Phys. Med. NMR. 1984. Vol. 16 (2). P. 167–172.