

М.З. Каркашадзе, Г.В. Кузнецова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современные аспекты магнитно-резонансной томографии в педиатрии: возможность применения парамагнитных контрастных препаратов

ВНЕДРЕНИЕ ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ ПРИВЕЛО К БОЛЕЕ ШИРОКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ. ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА КОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИХ СПЕЦИФИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В ТКАНЯХ ЯВЛЯЮТСЯ ВАЖНЕЙШИМИ ФАКТОРАМИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВЕННОЙ И ИНФОРМАТИВНОЙ ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ. МНОГИЕ ИЗ НИХ ОБЛАДАЮТ ОРГАНОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ И ПОЗВОЛЯЮТ ВЫЯВИТЬ ИЗМЕНЕНИЯ, ПРОВЕСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНУЮ ДИАГНОСТИКУ И УТОЧНИТЬ ДИНАМИКУ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ, КОНТРАСТНОЕ ВЕЩЕСТВО, ГАДОЛИНИЙ, ДЕТИ.

62

Контактная информация:

Каркашадзе Магда Зурабовна,
кандидат медицинских наук,
заведующая кабинетом магнитно-резонансной томографии
и денситометрии отделения
лучевой диагностики Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-10-65
Статья поступила 07.06.2006 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время является одним из приоритетных и высокоинформативных методов неинвазивной диагностики. Она нашла свое применение в самых разнообразных областях клинической практики.

Магнитно-резонансные (МР) исследования в педиатрии в настоящее время являются незаменимым компонентом диагностики и контроля лечения детей с патологией центральной нервной системы, брюшной полости и забрюшинного пространства, органов мочеполовой системы, суставов. Сферы применения МРТ постоянно расширяются, охватывая практически весь человеческий организм.

С развитием магнитно-резонансной томографии появилась возможность своевременной, эффективной, безопасной диагностики центральной нервной системы, гепатопанкреатодуоденальной зоны, мочеполовой системы и др. Особо незаменимым качеством данного исследования в педиатрии является его неинвазивность. Все большее значение приобретает МРТ в нефроурологии, поскольку доказана высокая информативность метода в визуализации почек, в диагностике их опухолей, кист, гидронефроза, поли- и мультикистоза [1]. Благодаря применению парамагнитных контрастных средств, быстрых и сверхбыстрых последовательностей стало возможным изучение не только анатомического строения, но и функционального состояния почек [2]. В диагностике заболеваний печени и желчных путей у детей до настоящего времени используются такие традиционные методики, как ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), биопсия печени, радиоизотопное исследование с использованием технеция-99m, чрескожная холецистохолангиография. Однако нередко эти методы являются недостаточно информативными или имеют ряд недостатков,

M.Z. Karkashadze, G.V. Kuznetsova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Modern aspects of magnetic
resonance imaging
in pедиатрыcs and opportunity
of paramagnetic contrast
media application**

IMPLEMENTATION OF HIGH TECHNOLOGIES IN MODERN CLINICAL MEDICINE HAS LED TO A WIDER USE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING AIDED BY CONTRAST MEDIA. PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF CONTRAST MEDIA AND SPECIFIC CHARACTER OF THEIR DISTRIBUTION IN TISSUES ARE THE MOST IMPORTANT FACTORS TO PROVIDE QUALITATIVE AND INFORMATIVE TOMOGRAPHIC DIAGNOSTICS. MANY OF THEM HAVE ORGANOTROPIC ACTION AND ALLOW US TO DISCOVER CHANGES AND CONDUCT DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS, AS WELL AS TO SPECIFY DYNAMICS OF THE DISEASE RUN.

KEY WORDS: MAGNETIC RESEONANCE IMAGING, CONTRAST MEDIUM, GADOLINIUM, CHILDREN.

технических сложностей, прежде всего таких, как осложнения после проведения диагностической процедуры [3]. Использование скоростных программ получения магнитно-резонансных изображений, и в частности, МР холангиопанкреатографии (МРХПГ), как альтернативного метода диагностической ЭРХПГ, создаёт новые возможности для обнаружения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Возможность сочетания МРХПГ с традиционной МРТ существенно повышает диагностическую ценность метода, даёт реальную физиологическую картину состояния протоков печени и поджелудочной железы [4] (рис. 1). На сегодняшний день МРТ стала методом выбора при обследовании неврологических больных, и поэтому наибольшее количество публикаций посвящено применению МРТ именно в неврологии [5]. Большая часть статей освещает вопросы дифференциальной диагностики объемных процессов головного и спинного мозга. Это связано с возможностью чёткой визуализации всех анатомических структур центральной нервной системы, высокой дифференциацией объемных процессов (с определением их локализации, истинных размеров, зоны перифокального отёка и т.д.). Применение парамагнитных контрастных средств на основе гадолиния позволяет повысить точность информации при объёмных поражениях головного и спинного мозга, а также улучшает разрешение получаемого изображения, сделав более эффективной диагностику многих групп заболеваний (рис. 2).

Благодаря МРТ уже не представляет сложностей диагностика демиелинизирующих процессов головного мозга, таких как рассеянный склероз. При рассеянном склерозе (РС) МРТ вносит существенный вклад в оценку стадии заболевания и его прогрессирования путём выявления контрастируемых и неконтрастируемых поражений одновременно. При этом контрастные парамагнитные средства помогают уточнить степень активности этого процесса.

Рис. 1. МРХПГ (3d MRCP) пациента 9 лет. Увеличение желчного пузыря, расширение внутрипеченочных желчных протоков

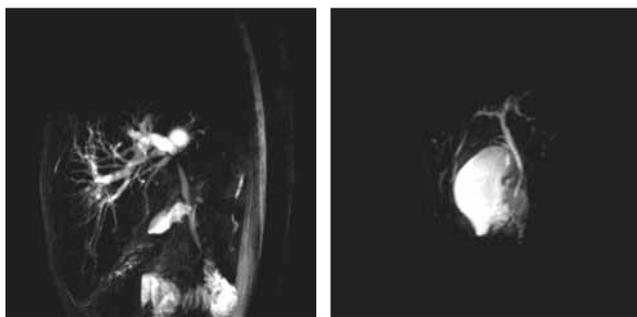
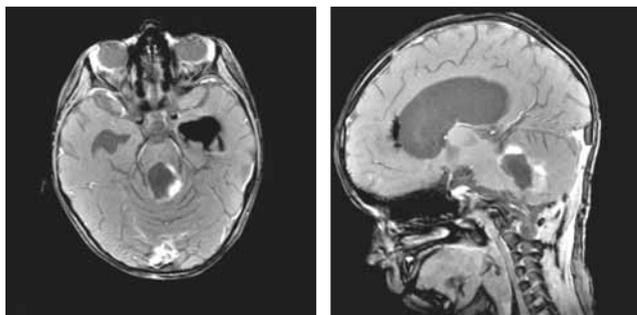


Рис. 2. Пациент 12 лет с медуллобластомой IV желудочка (состояние после операции). При ИП GE T1 В1 с контрастным усилением (Гадовист 1,0) визуализируется зона активного накопления контрастного вещества структурами мозжечка

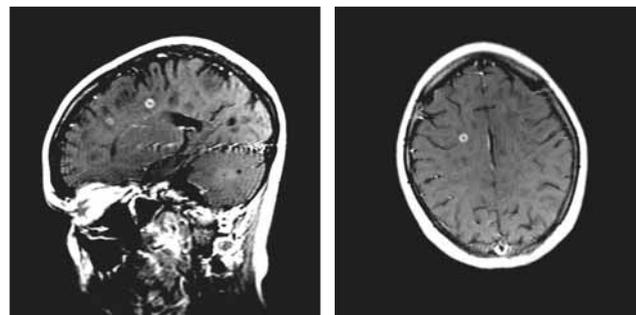


Контрастируемые поражения при T1-взвешенной визуализации (время спин-решёточной релаксации) относятся к «активным» поражениям, сопровождающимся нарушением гематоэнцефалического барьера, вызванным воспалением, и свидетельствуют об обострении РС (рис. 3). Контрастными веществами (КВ) в МР-томографии являются препараты, которые повышают информативность МР-исследования за счёт изменения контрастности одной ткани относительно другой. Механизм действия КВ основан на изменении локального магнитного поля и тем самым на укорочении времён релаксации T1 и T2 (T1 — время спин-решёточной релаксации и T2 — время спин-спиновой релаксации).

Парамагнитные свойства применяемых нами КВ (Магневист, Гадовист 1,0) определяются гадолинием — редкоземельным элементом, который изменяет время релаксации (T1 или T2) сильнее, чем ионы других металлов. Современные КВ содержат комплексы, которые фармакологически инертны и практически полностью выделяются организмом в неизменном виде. Гадолиний термодинамически стабильных препаратов (Магневист, Гадовист 1,0) не обменивается с другими ионами металлов, а менее стабильных комплексов (Омнискан, гадодиамид) может при ряде патологий, таких как конечная стадия почечной недостаточности, накапливаться в организме, вызывая тяжёлую отсроченную побочную реакцию — системный нефрогенный фиброз (Thomsen H., 2006). Недостаточная стабильность гадодиамида является также причиной псевдогипокальциемии при количественном определении уровня кальция в биологических жидкостях. Поэтому в детской практике наиболее безопасно использовать стабильные комплексы типа Магневиста, который имеет самый широкий спектр показаний к применению и может быть использован без ограничения в возрасте.

Рассматривая разные КВ на основе гадолиния, следует отметить высококонцентрированный внеклеточный магнитно-резонансный контрастный препарат Гадовист 1,0. Преимущество Гадовиста 1,0 перед полумолярными МРКС состоит в более сильной контрастирующей способности, а также в том, что, несмотря на двойную концентрацию, значения его осмолярности и вязкости находятся в пределах, соответствующих хорошей переносимости для внутривенных контрастных средств. Это позволяет использовать препарат в высоких дозах, как это требуется при МР-ангиографии и перфузионных исследованиях. МР-ангиография с Гадовистом 1,0 даёт возможность заменить инвазивную катетерную рентгеновскую ангиографию с использованием йодированных контрастных средств и получать достоверную клинически значимую информацию о патологии сосудистой системы.

Рис. 3. Пациент 15 лет, с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза. При ИП GE T1 В1 отмечается кольцевидное накопление контрастного вещества (Гадовист 1,0) в лобной доле правого полушария головного мозга



В диагностике множества заболеваний контрастные вещества являются незаменимыми. У детей контрастирование в первую очередь используется для определения свежих очагов рассеянного склероза, злокачественности внутримозговых опухолей, при проведении дифференциальной диагностики невринома слухового нерва с другим типом опухоли, абсцессов мозга с другими объемными образованиями [5, 6].

Первые КВ, специфичные для печени и ретикулоэндотелиальной ткани — Эндорем (Laboratory Guerbet, Paris) (в США он зарегистрирован под торговым названием Feridex) и Резовист (Schering AG, Германия), представляют собой суперпарамагнитные частицы оксида железа. После внутривенного введения эти частицы аккумулируются в ретикулоэндотелиальной системе, а метастазы и многие опухоли их не накапливают, так как они или совсем не содержат или содержат небольшое количество макрофагов. Оксиды железа поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы (4–5% всех клеток печени) и оказывают контрастирующий эффект на T2-взвешенных изображениях. При этом их способность увеличивать сигнал меньше, чем МРКС с гадолинием. Teslascan (Никомед, Норвегия), нестабильный комплекс марганца, предложен для контрастирования печени. Свободные ионы марганца аккумулируются, в основном, в здоровой паренхиме печени после внутривенного введения, укорачивают время релаксации T1 и, тем самым, увеличивают интенсивность сигнала. Теслаксан не получил широкого распространения из-за того, что его невозможно вводить болюсно, а значит получать визуализацию в артериальную фазу (т.е. визуализировать сосуды опухоли) и из-за частых побочных реакций (у 76% больных при проведении клинических испытаний), быстрой распадаемости комплекса марганца и его депонированием в ЦНС. Именно поэтому наиболее плодотворными оказались поиски гепатотропных КВ в ряду хелаторов гадолиния, которые могут поглощаться гепатоцитами, составляющими 80% печёночной паренхимы. Благодаря интенсивной работе учёных компании Schering разработан новый органотропный препарат Примовист, который позволяет осуществлять динамические исследования в печени и желчевыводительной системе. После внутривенного введения первоначально Примовист аналогично внеклеточным контрастным средствам, содержащим хелат Гадолиния, быстро распределяется в кровеносном русле, но затем, в отличие от них, поглощается гепатоцитами. Элиминация из крови и организма в неизменном виде происходит быстро.

Несмотря на то, что Примовист вследствие специфического поглощения временно находится внутри клеток (гепатоцитов) клинически значимых изменений в активности печёночных ферментов (например, аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы) или ферментов маркёров статуса желчной системы (например, щелочной фосфатазы или гамма-глутамилтрансферазы) в сыворотке не наблюдается. Следовательно, переход Примовиста через клетки печени и последующая экскреция с желчью не сказывается на энергетическом метаболизме и/или функции гепатоцитов. Поглощение Примовиста здоровой тканью печени приводит к позитивному контрастному усилению на T1-взвешенных изображениях и не влияет на T2-взвешенные изображения в клинических дозах. T1-взвешенная визуализация может выполняться во время ранней (динамической) фазы, позволяющей получать информацию о кровоснабжении печени и патологических образований. Последующее избирательное накопление в печени значительной части дозы Примовиста (около 50%) приводит к выраженному контрастному усилению парен-

химы печени, что позволяет получать T1-взвешенную МР визуализацию патологических очагов.

Наконец, при экскреции вещества в желчную систему можно наблюдать контрастирование внутри- и внепечёночных желчных протоков. Благодаря этому не только одновременно можно выявлять локализацию и размеры поражения, но и проводить дифференциальную диагностику. Кроме указанных преимуществ Примовист также даёт фармакоэкономические выгоды, обусловленные исключением необходимости проведения биопсии и/или хирургического вмешательства.

Применение МРХПГ с контрастным усилением позволяет визуализировать дренажные системы и оценивать их функционирование у пациентов после хирургического лечения, тогда как стандартная МРХПГ лучше позволяет выявлять и оценивать анатомические детали [7]. Использование КВ при МРХПГ также необходимо при выявлении стриктур желчных протоков, так как при МРХПГ без контрастного усиления достаточно сложно дифференцировать участок протока не наполненный желчью от стриктуры. Оценка состоятельности и проходимости стента является ещё одним важным моментом в использовании контрастных препаратов при МРХПГ. Стандартное исследование может подтвердить состоятельность стента только основываясь на отсутствии расширения проксимальных участков протока, в то время как контрастирование может обеспечить визуализацию желчи не только на участках расположенных выше и ниже пластикового стента, но и внутри него. МРХПГ с контрастным усилением может оказать неоценимую помощь в визуализации внутри- и внепечёночных билиарных затёков [4].

Внедрение в клинику магнитно-резонансной визуализации и особенно новых технологий, включающих использование КС, быстрых и сверхбыстрых импульсных последовательностей спин-эхо и программ подавления сигнала от жировых тканей открыло новые возможности одновременной оценки как морфологии, так и функциональных особенностей почек, а также проведения перфузионных исследований первого пассажа КС через сосудистую систему почек. Контрастирование с помощью гадолинийсодержащих контрастных средств позволяет оценивать различные состояния перфузии и судить об экскреторной функции почек.

В современной детской нейровизуализации существует несколько перспективных направлений: диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), МР-спектроскопия, фазоконтрастная МРТ.

Диффузионно-взвешенные изображения используются для количественной оценки коэффициента диффузии молекул воды. В настоящее время ДВИ является основным компонентом исследования в диагностике различной патологии ЦНС у детей:

- определение опухолевой патологии у детей (в том числе и дифференциальная диагностика новообразований головного мозга, оценка степени злокачественности глиальных опухолей) [5, 6];
- изучения процессов созревания мозга [5];
- оценка степени ишемии на ранних этапах у детей рождённых в состоянии асфиксии, с субдуральными и субарахноидальными кровоизлияниями [8, 9];
- определение степени поражения при нейродегенеративных заболеваниях (глутаровая ацидурия тип 1, болезнь Лея, болезнь Тэй–Сакса, болезнь Канавана) [10];
- изучение детей с острым распространённым энцефаломиелитом и подострым рассеянным панэнцефалитом [11];

- проведение трактографии для оценки целостности и направления нервных трактов.

В зарубежной литературе множество исследований посвящено этим проблемам, определены нормальные показатели измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для различных возрастных групп (в том числе и для детей первых дней жизни) [12–14].

Также новым направлением в детской нейрорентгенологии является протонная МР-спектроскопия (МРС), благодаря которой можно неинвазивно получить информацию о химическом составе исследуемой ткани. Особенностью спектров у детей является их значительное различие в разных возрастных группах. В настоящее время МР-спектроскопия достаточно широко используется для более точного определения объёмных образований у детей. Также возможно её использование в диагностике эпилепсии, лейкодистрофических и метаболических поражений головного мозга, в изучении развития мозга у детей.

Консультативно-диагностический центр Научного центра здоровья детей РАМН оснащён современной диагностической системой магнитно-резонансного томографа

Signa Twin speed Excite 1.5 Tl, General Electric, USA. Данная модель магнитно-резонансного томографа позволяет проводить исследования, как у детей, так и у взрослых пациентов за короткий промежуток времени (время сканирования в 1,5–2 раза меньше, чем на других томографах с такой же напряжённостью магнитного поля). Применение аппаратно-масочного наркоза даёт возможность проводить исследования детям раннего и дошкольного возраста.

Спектр исследований достаточно широк и позволяет изучить структурные и функциональные изменения при разных заболеваниях центральной нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Разработанные методики МРТ с контрастным усилением обладают выраженным преимуществом по сравнению со всеми другими методами лучевой диагностики, позволяя одновременно оценивать структуру и функции внутренних органов (в первую очередь, печени, почек, сердечно-сосудистой системы), а также получать точную информацию об объёмных образованиях центральной нервной системы (опухоли, метастазы, кисты, очаги воспалений) без использования ионизирующего облучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беличенко О.И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике и оценке эффективности лечения больных артериальной гипертензией: дис. ... докт. мед. наук. — М., 1989.
2. Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Шмырев В.И. и др. Применение ЯМР-томографии в клинической практике // Тер. архив. — 1984. — № 11. — С. 10–14.
3. Maayers R.L., Book L.S., O'Gorman M.A. et al. // J. Pediat. Surg. — 2004. — V. 39, № 1. — P. 16–18.
4. Sheppard D., Allan L., Martin P. et al. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography using mangafodipir compared with standart T2W MRC sequences: a pictorial essay // J. Magn. Reson. Imaging. — 2004. — V. 20, № 2. — P. 256–263.
5. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронин И.Н. Нейрорентгенология детского возраста. — М.: Антидор, 2001.
6. Алиханов А.А. Преимущества использования одномолярного гадолинийсодержащего контрастного средства в магнитно-резонансной томографии у детей. — М., 2006.
7. Vitellas K.M., El-Dieb A., Vaswani K. et al. Using contrast-enhanced MR cholangiography with IV mangafodipir trisodium (Teslascan) to evaluate bile duct leaks after cholecystectomy: a prospective study of 11 patients // AJNR Am J. Roentgenol. 2002. — V. 179. — P. 409–416.
8. Barkovich A.J., Westmark K.D., Bedi H.S., Partidge J.C. et al. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after

perinatal asphyxia: preliminary report // AJNR. — 2001. — V. 22. — P. 1786–1794.

9. Wolf R.L., Zimmerman R.A., Clancy R., Haselgrove J.H. Quantification apparent diffusion coefficient measurements in term neonates for early detection of hypoxic-ischemic brain injury: initial experience // Radiology. — 2001. — V. 218. — P. 825–833.

10. Oksuzler Y., Cakmakci H., Kurul S., Oksuzler M., Dirik E. Diagnostic value of diffusion weighted MR imaging in pediatric cerebral neurological diseases // 21st Annual Meeting European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology, September 9–12, 2004, Copenhagen/Denmark.

11. Engelbrecht V., Scherer A., Rassek M., Witsack H.J., Modder U. Diffusion-weight MR imaging in the brain in children: findings in the normal brain and in the brain with white matter diseases // Radiology. — 2002. — V. 222. — P. 410–418.

12. Forbes R.P., Pipe J.G., Bird C.R. Changes in brain water diffusion during the 1st year of life // Radiology. — 2002. — V. 222. — P. 405–409.

13. Arzoumanian Y., Mirmiran M., Woolley K., Ariagno R.I. et al. Diffusion tensor drain imaging findings at term-equivalent age may predict neurologic abnormalities in low birth weight preterm infants // AJNR. — 2003. — V. 24. — P. 1646–1653.

14. Huang A.H., Robertson R.L. Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage in term neonates // AJNR. — 2004. — V. 25. — P. 469–475.