



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-
ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра биологической химии с курсами медицинской,
фармацевтической
и токсикологической химии

РЕФЕРАТ

Кафедра лучевой диагностики и ПО.
Контрастные вещества в лучевой диагностике.

Выполнил(а):
Ординатор 2 года
Исмаилова А.М.

Проверила:
Евдакимова Е.Ю

Красноярск

Введение.

Контрастность (различия в уровне затемненности или оптической плотности между расположенными рядом областями изображения) является одним из главных факторов, определяющих ценность диагностического изображения. В основе получения изображения при лучевых методах диагностики лежит разность

- При рентгеновских методах исследования - в различной степени ослабления рентгеновского излучения, проходящего через тело пациента
- При МРТ – исследованиях разница в магнитных свойствах тканей
- При УЗИ – исследованиях – разница в акустической плотности тканей.

Однако, ни один из этих методов не позволяет различить ткани с одинаковой плотностью или иными сходными характеристиками, что требует применения методик искусственного контрастирования.

Все контрастные вещества для медицинской визуализации имеют одно назначение – увеличить разницу между различными тканями в организме в отношении их способности абсорбировать и/или отражать энергию электромагнитного излучения или ультразвука. Для выполнения своей задачи контрастное вещество должно достигать различной концентрации в различных анатомических или функциональных структурах. Чем значительнее разница в концентрации контрастного средства, тем меньшие структуры могут оставаться различимыми на изображении.

Хорошее контрастное средство должно влиять на электромагнитное излучение или ультразвуковую энергию внутри тела, но, в идеале не должно оказывать никакого другого воздействия на живые ткани.

КОНТРАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА В РЕНТГЕНДИАГНОСТИКЕ.

Контрастные средства, используемые в рентгенодиагностике делятся на позитивные и негативные.

Негативные контрастные средства (воздух, углекислый газ и прочие газы) ослабляют рентгеновские лучи меньше, чем мягкие ткани тела, поскольку газ содержит меньшее число атомов, ослабляющих излучение.

Позитивные контрастные средства и мягкие ткани тела содержат близкое число атомов на единицу объема. Но, некоторые атомы в контрасте обладают более высоким атомным весом, что вызывает ослабление излучения в 50-1000 раз сильнее, чем атомы мягких тканей. Позитивное контрастное вещество может быть растворимым в воде, что в клинике реализуется в виде водных растворов органических соединений с йодом, либо нерастворимым, представленным в практике взвесью кристаллов сульфата бария.

Йодсодержащие контрасты

Группа водорастворимых контрастов делится на ионные (в воде распадаются на положительно и отрицательно заряженные ионы) и неионные (за счет содержания гидроксильных групп) контрастные средства.

Единственным желательным воздействием контрастных веществ является ослабление рентгеновского излучения. Все остальные воздействия, независимо от того, вызывают они клинические и лабораторные проявления или нет, являются нежелательными.

Полной токсичностью контрастного средства является сумма хемотоксичности молекул, осмотоксичности его соединений и ионной токсичности –

1. Хемотоксичность определяется воздействием на белки во внеклеточном пространстве и/или клеточные мембраны, а так же клеточные органеллы (например ионные препараты обладают высокой нейротоксичностью)
2. Осмотоксичность. Ионные средства имеют высокую осмолярность на единицу содержания йода. Гипертоничность соединения приводит к перемещению жидкости из эритроцитов, эндотелия и других структур. Это вызывает боль при ангиографии, сосудистый коллапс и изменения вязкости крови.
3. Ионная несбалансированность – слишком высокая или низкая концентрация ионов вызывает побочные эффекты (фибрилляция желудочков при коронарографии, воздействие на белки плазмы)

Коэффициент контрастного средства показывает отношение между его свойством вызывать ослабление рентгеновских лучей и его тенденцией вызывать побочные реакции. Теоретически рассчитывается путем деления числа атомов йода в единице объема на число частиц в единице объема. Ионные контрастные вещества (Conray, Vasoray, Урографин, Ангиографин) имеют осмолярность 1500-2000 мОсм/кг (осмолярность плазмы 300 мОсм/кг) и коэффициент 1,5. Ионные мономерные контрастные вещества (Омнипак, Ультравист) имеют осмолярность 600-650 мОсм/кг и коэффициент 3. Новое поколение неионных димеров (Визипак, Изовист) отличаются изоосмолярностью и имеют коэффициент 6.

Так как контрастирующие способности не зависят от связанных с йодом молекул, то сравнение контрастных средств осуществляется в эквивалентных по йоду количествах и концентрациях.

ФАРМАКОКИНЕТИКА КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ

Все средства используемые в рентгенодиагностике имеют высокую растворимость в воде и низкую связываемость с протеинами плазмы. Они распределяются преимущественно во внеклеточном пространстве. Размер молекул позволяет им проходить сквозь клубочки почек, они слабо реабсорбируются или выделяются клетками почечных канальцев. Период полувыведения зависит от клубочковой фильтрации. При нормальной фильтрации период выведения составляет 1,5-2 часа. При снижении клубочковой фильтрации соответственно изменяется период полувыведения контраста. Небольшое количество (порядка 2%) выделяется через желчную систему. Высокоосмолярные контрасты (с коэффициентом 1,5) дают более высокий осмотический диурез, следовательно снижается концентрация контраста в моче.

После болюсного введения контрастного вещества оно практически неразбавленным достигает сердца, где смешивается с кровью, такой болюс «кровь-контрастное вещество» проходит через сосудистое русло легких, затем достигает левых отделов сердца и, затем, аорты. Происходит быстрая диффузия контрастного вещества из крови через большинство капиллярных мембран, главным образом в межклеточное пространство. В головном мозге нормальный гемато-энцефалический барьер препятствует проникновению контраста из крови в ткань мозга.

Гематологические воздействия

При введении контрастного вещества в кровь оно начинает контактировать с клетками крови, эндотелием и протеинами коагуляционных каскадов.

Эритроциты подвергаются осмотическим воздействиям болюса контрастного средства. Обычно это происходит в случае использования средств с коэффициентом осмолярности 1,5. Вследствие этого эритроциты становятся жесткими и теряют свою нормальную способность деформироваться, что приводит к снижению их проходимости через капилляры.

Сосудистый эндотелий может быть поврежден гиперосмолярными растворами (коэффициент 1,5). На поврежденном эндотелии могут появиться тромбы, особенно при длительном воздействии. Контрастные вещества с коэффициентом 3 и 6 менее прокоагулянтны.

При смешивании *in vitro* все контрасты обладают антикоагулянтными свойствами. Но в ангиографическом катетере антикоагулянтное свойство становится незначительным, что требует промывания катетера по меньшей мере, каждую вторую минуту.

Легкие

При обширных болюсных инъекциях (урография, усиление при КТ исследованиях) легкие – первый после сердца орган, которого достигает введенный болюс контрастного вещества. Когда вводится высокоосмолярное средство, происходит резкое повышение давления в сосудах легких. Чем выше осмолярность, тем сильнее повышается давление из-за потери эластичности эритроцитами. Поэтому пациентам с легочной гипертензией нельзя проводить внутривенные болюсные инъекции ионного высокоосмолярного контрастного средства с коэффициентом 1,5. Более того высвобождение гистамина и других вазоактивных веществ при активации контрастным веществом большого количества тучных клеток легких считается одним из объяснений более высокой частоты некоторых неблагоприятных реакций (рвота, крапивница), следующих за внутривенной инъекцией по сравнению с их внутриартериальным введением.

Сердце

При селективной коронарографии высокоосмолярные контрастные средства вызывают большее снижение сократительной функции сердца, чем препараты имеющие коэффициент 3 и 6. При выборе ионного контрастного средства для коронарографии необходимо отдавать предпочтение веществам, содержащим ионы натрия в той же самой концентрации, что и плазма, т.к. в этом случае меньше риск вызвать фибрилляцию желудочков.

Периферические сосуды

При бедренной ангиографии контрастные вещества с коэффициентом осмолярности 1,5 вызывают наибольшую боль, чувство жжения, расширение кровеносных сосудов. Препараты с более высокими коэффициентами вызывают менее выраженные реакции в обратной линейной зависимости от коэффициента осмолярности.

Субарахноидальное пространство

В субарахноидальном пространстве могут быть использованы только такие контрастные вещества, которые не содержат карбоксильные группы, и более того, обладают гидроксильными группами, равномерно распределенными в молекуле. Такие средства делают наименьшим риск индуцированных судорожных приступов. При замене ионных препаратов на неионные, осмолярность снижается в 2 раза, а общая токсичность в 30 раз.

Почки

Существует множество сообщений о случаях почечной недостаточности, вызванной контрастными средствами. Чем больше доза контрастного вещества и ниже исходная скорость клубочковой фильтрации, тем выше риск обусловленной

контрастным средством нефропатии. Клинические проявления ее разнообразны. Это может быть временное повышение и последующая нормализация уровня креатинина крови, это может быть временная олигурия или анурия, которая может потребовать повторных диализов до полного либо частичного восстановления функций. Чем меньше доза контрастного вещества и лучше водный баланс организма до и после введения контрастного вещества, тем меньше риск вызвать почечную недостаточность.

НЕПРЕДСКАЗУЕМЫЕ ОСТРЫЕ РЕАКЦИИ

Непредсказуемые острые реакции на контрастные вещества и другие фарм препараты могут в одних случаях возникать, а в других – нет, хотя вводится то же самое вещество и в той же дозе. Симптомы могут быть отнесены к признакам аллергической реакции 1 типа. Большая часть реакций на контрастные средства не связана с реакцией антиген-антитело, и они часто встречаются без предшествующего воздействия препарата. Такие реакции относят к «псевдоаллергическим» из-за того, что они вызывают такие же симптомы и требуют такого же лечения, но не спровоцированы реакцией антиген-антитело.

Контрастные средства могут провоцировать иммунологические эффекты вследствие хемотоксичности, осмотоксичности или ионной токсичности за счет, по крайней мере двух механизмов:

1. Взаимодействие с клеточными мембранами высвобождает вазокативные субстанции, такие как гистамин и фактор активации тромбоцитов, серотонин, лейкотриены, тромбоксан А₂, простагландины
2. Взаимодействия с молекулами комплемента, кинином, свертывающей и фибринолитической системами вызывают образование брадикинина и других вазоактивных субстанций, которые повреждают клеточные мембраны.

Высвобождение вазоактивных субстанций в соответствии с этими механизмами вызывают такие же острые симптомы, какие наблюдаются при настоящей аллергической реакции. Относятся ли реакции пациента к псевдоаллергическому типу (обычно) или к настоящему аллергическому (редкий случай) типу – не имеет значения, поскольку в экстренной ситуации лечение обоих типов реакций одинаково.

Реакции на контрастные вещества могут быть поделены на:

- Мягкие (не требуют лечения)
- Умеренные (необходимо лечение, но нет необходимости в реанимационных мероприятиях)
- Тяжелые (необходима реанимация)

Контрастные средства с коэффициентом осмолярности вызывают мягкие неблагоприятные реакции у 10% пациентов и тяжелые реакции с частотой 1:900-1:3000, а доля смертных случаев составляет 1:50-100тыс. Новые низкоосмолярные контрастные средства, особенно неионные, обладают меньшим риском псевдоаллергических реакций.

Факторы риска

Статистическая вероятность псевдоаллергической реакции на введение контрастного вещества увеличивается при: аллергические реакции на контрастные вещества и другие препараты в анамнезе, бронхиальная астма, болезни сердца, наличие какого-либо типа аллергии (включая аллергию на ракообразных). Чем больше доза контрастного вещества, тем выше риск острой реакции. Чем больше число факторов риска, тем выше должна быть готовность к незамедлительной помощи.

Лечение побочных реакций

Сосудистые вагусные реакции (падение АД, брадикардия) лечатся помещением больных в положение Тренделенбурга и в\венным введение жидкости. Если сохраняется снижение АД, необходимо ввести 0,5-1,- мл Атропина. Если эти процедуры неэффективны вводится Допамин 5-10мкг/кг в 1 мин.

Острая аллергоидная реакция

Общая крапивница и/или отек Квинке, иногда в сочетании с головной болью, рвотой, болью в животе, диареей, астмой, ринитом, конъюнктивитом.

1. Адреналин 0,5 мл п/к
2. Десенсибилизирующие 1-2 мл
3. Преднизолон 30-60 мг

Анафилактическая реакция

Симптомы такие же, кроме того тахикардия снижение АД, бледность. Лечение то же плюс в\венное введение жидкости

Анафилактический шок

Симптомы более драматичны: отсутствие сознания, астматический статус, остановка дыхания, остановка сердца

Лечение – то же плюс сердечно-легочная реанимация.

Для пациентов с высоким риском острой реакции на контрастные средства необходимо:

1. Пересмотреть направление на обследование и обсудить возможность выполнения альтернативных исследований с лечащим врачом
2. Выбрать в качестве контрастного средства неионный мономер. Не останавливать свой выбор на том же веществе, если пациент ранее испытывал умеренную или тяжелую реакцию на него
3. Если предшествующая реакция была:
 - Мягкой – проводить исследование без премедикации
 - Умеренной – необходима премедикация
 - Тяжелой – премедикация и присутствие анестезиолога, либо выполнение исследования под общим наркозом.

Премедикация

1. Плановые обследования – Преднизолон 50 мг перорально за 12ч и 2ч до обследования. Десенсибилизирующие 2 мл за 1 час до обследования.
2. Экстренные исследования – Гидрокортизон 200мг в\в немедленно и каждые 15 мин до завершения исследования. Десенсибилизирующие 2 мл за 1 ч до обследования.

Бариевые контрастные средства

Препараты сульфата бария содержат взвесь практически нерастворимых частиц сульфата бария размером 0,1-0,3 мм. Отдельные частицы в этой взвеси являются неоднородными агрегатами кристаллов сульфата бария. В качестве добавок эта смесь может содержать пектин, сорбитол, агар-агар, карбоксиметилцеллюлозу, которые частично связываются с поверхностью частиц и определяют их электрический заряд, а также рН взвеси, ее устойчивость и вязкость. Все эти факторы определяют способность взвеси образовывать осадок, пениться и прилипать к стенкам слизистой. Частицы сульфата бария не

абсорбируются из кишечника и, следовательно, не токсичны. Ионы бария токсичны, но чрезвычайно маленькое их количество, находящееся в растворенном виде во взвеси, рассматривается как не имеющее практического значения.

В клинической практике используется два уровня концентрации бария – один для обычного контрастирования (0,5-1г на мл взвеси), другой – для двойного контрастирования используется смесь с высокой плотностью (2,0-2,5г/мл).

Побочные реакции

При пероральном приеме сульфата бария он может быть случайно аспирирован в бронхиальное дерево, при наличии перфорации может проникать в средостение или брюшную полость. В бронхиальном дереве барий менее опасен, чем пища, попавшая при вдохе. О обычно быстро исчезает и редко вызывает какие-либо проблемы. В средостении и брюшной сульфат бария может вызвать образование спаек и/или гранулем. Прохождения сульфата бария и пищи, кишечного и панкреатического соков, а так же фекальных масс через перфорацию является более опасным, чем прохождение только сульфата бария.

Прием сульфата бария может повлечь за собой запор, который лечится приемом жидкости и слабительными средствами. Если приборы, которые используют для проведения контрастной клизмы, повреждают стенку кишки, то сульфат бария может просочиться в забрюшинное пространство. Если во время исследования перфорируется кровеносный сосуд, то возможна внутрисосудистая эмболия сульфатом бария. Может эмболизироваться печень через портальную вену; сульфат бария может попасть также в малый круг кровообращения. Большинство пациентов, у которых произошла внутрисосудистая инфузия сульфата бария, скончалось.

Если есть подозрение на перфорацию органов ЖКТ, то необходимо проводить исследование с водорастворимым йодсодержащим контрастом. При использовании водорастворимых контрастов предпочтительнее выбирать вещества с коэффициентом 3 и 6.

Органоспецифические контрастные средства – желчевыводящие пути.

Пероральные контрастные препараты.

Иоцетаминовая кислота, иопаноиновая кислота, соли иподата или тиропаноата – примеры холецистографических контрастных средств, которые принимаются перорально. Контрастное вещество абсорбируется в кишечнике и переносится в печень, где оно поступает в гепатоциты. Здесь оно соединяется с глюкуроновой кислотой, которая повышает его растворимость в воде и понижает растворимость в жире. Затем конъюгированное контрастное вещество выделяется в печеночные протоки и оттуда в желчный пузырь; здесь оно концентрируется из-за всасывания воды через стенки пузыря. Высокое сродство этих веществ к белку понижает их экскрецию почками и повышает выделение желчью. При оптимальных фармакокинетических условиях желчный пузырь заполняется контрастным веществом через 10-19 часов после его перорального приема. В течении этого срока разные препараты вызывают максимальное контрастирование желчного пузыря в различные сроки, например иподат через 10ч, а иопаноиновая кислота через 14-19 ч.

Различные механизмы могут привести к низкой концентрации контрастного вещества в желчном пузыре:

- а. Понос вызванный приемом контрастного вещества, из-за чрезвычайнобыстрого прохождения препарата через

- кишечник, препятствует его абсорбции, достаточной для визуализации.
- b. Нарушение функции печени с пониженным захватом контрастного средства гепатоцитами и снижением его выделения в желчные протоки
 - c. Механические препятствия желчеоттоку.
 - d. Снижение способности стенки желчного пузыря концентрировать желчь
 - e. Возможность попадания контраста в кровоток при измененной стенке пузыря.
 - f. Разрушение комплекса глюконовая кислота –контраст при воспалении.

При проведении холецистографии могут возникнуть непредсказуемые аллергоидные реакции. Серьезным осложнением является почечная недостаточность с олиго-анурией. Механизм последней неясен. Частота серьезных осложнений 1:20000, смертность 1:40000.

Внутривенные контрастные средства.

Для внутривенной холангиографии используются меглуминовые соли йодипамида либо йотроксические кислоты. Контрастные препараты в крови связываются с белками и конкурируют с билирубином за связь с альбумином. Внутривенные холангиографические средства не связываются в печени и выделяются без изменений в желчные протоки в такой высокой концентрации, что внутрипеченочные и внепеченочные протоки визуализируются на рентгенограммах. При внутривенном введении желчные пути визуализируются через $\frac{1}{2}$ -2 часа. Реабсорбции в кишечнике нет.

Летальность при холангиографии составляет 1:5000 – 1:8000, а серьезные осложнения случаются с частотой 1:300 – 1:600. К последним относят частые сосудистые коллапсы и острую почечную недостаточность. В настоящее время частота применения холангиографии снижается.

НЕГАТИВНЫЕ КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА.

Негативные контрастные средства в радиологии – это газ: воздух, кислород, закись азота или двуокись углерода, они могут сочетаться с водяными смесями сульфата бария и с водорастворимыми йодными контрастами. Развитие КТ и МРТ исследования почти полностью свели на нет использование газа при миелографии и энцефалографии.

Применение газа в качестве контрастного вещества в ЖКТ не вызывает неблагоприятных эффектов, кроме последствий, вызванных его объемом.

Газовая эмболия может произойти при непреднамеренных внутрисосудистых инъекциях газа. Углекислый газ обладает наилучшей растворимостью в воде, отсюда и возрастающий интерес к его применению, например при бедренной ангиографии, так как методики ДСА позволяют получить изображение приемлемого качества. Газы могут применяться только для тех сосудистых областей, в которых возможно временное снижение или остановка кровотока.

КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МРТ

На заре использования МР-томографов считалось, что естественная контрастность между тканями исключает необходимость применения контрастных средств. Вскоре было обнаружено, что контрастное разрешение может быть значительно улучшено различными контрастными средствами.

Интенсивность сигнала зависит от нескольких факторов. К факторам, определяемым оборудованием относится напряженность магнитного поля, градиентные катушки, импульсные последовательности, временные параметры регистрации сигналов приемной катушкой. Среди факторов, зависящих от пациента, основными являются плотность протонных спинов и время релаксации T_1 и T_2 . Известно, что присутствие некоторых субстанций может оказывать влияние на время релаксации находящихся вблизи из протонов. МР-контрастное средство может воздействовать на время релаксации или на плотность протонов. В зависимости от магнитных свойств МР-контрастные вещества подразделяются на парамагнитные и суперпарамагнитные.

Парамагнитные контрастные вещества.

Наиболее распространенные МР-контрастные вещества – это парамагнитные ионы металла с большим магнитным моментом, например гадолиний, хром, марганец, никель и железо. Наиболее широкое клиническое применение получили соединения гадолиния. Контрастирующий эффект гадолиния обусловлен укорочением времени релаксации T_1 и T_2 . В низких дозах преобладает воздействие на T_1 , увеличивающее интенсивность сигнала. В высоких дозах преобладает воздействие на T_2 со снижением интенсивности сигнала.

Суперпарамагнитные контрастные средства.

Используется суперпарамагнитный оксид железа. Его доминирующим воздействием является укорочение времени релаксации T_2 . С увеличением дозы происходит снижение интенсивности сигнала.

Водорастворимые экстрацеллюлярные контрастные средства.

Первым зарегистрированным для клинического применения контрастным средством был хелат гадолиния («Magnewist»). Он обладает высокой растворимостью в воде, слабой связываемостью с белками и низким внутриклеточным распределением. Выделяется почками. Период полувыведения при сохраненной клубочковой фильтрации 90 мин. Не проникает через нормальный гематоэнцефалический барьер, но накапливается в пораженных участках. Концентрация контраста может быть различной в нормальной мозговой ткани, в зоне отека и опухоли, что увеличивает возможность дифференциации этих тканей.

Клинические дозы варьируют от 0,1 до 0,2 ммоль/кг. Иногда появляется чувство жжения и головная боль (1-2% случаев). Магневист обладает еще более низкой частотой неспецифических аллергических реакций, чем неионные йодсодержащие контрасты.

Пероральные контрастные средства.

Используются в основном при исследованиях брюшной полости, для того, чтобы дифференцировать кишечник и окружающие нормальные и патологические ткани. Особенно важно выделение петель тонкого кишечника.

Магнетит – контрастное вещество применяющееся при МР-исследованиях ЖКТ. Это суперпарамагнитное средство с преимущественным воздействием на T_2 релаксацию. Оно действует как негативное контрастное вещество. Другие контрастные средства для ЖКТ – газы и соединения фтора, которые вообще не содержат атомов водорода, и, следовательно не дают никакого сигнала.

Литература

- Общее руководство по радиологии т.1, ред Х. Петерсен, институт NICER, 1995г
- Линденбрaten «Введение в медицинскую рентгенологию», Медицина, 1983г
- Сергеев П.В. с соавт. «Контрастные средства», Медицина 1993г