



Серия АА 0000611

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2010/ 406 от « 25 » ноября 2010 г.

«Магнитно-резонансная томография с использованием гепатотропного парамагнетика Примовист в выявлении очаговой патологии печени»

Разрешение выдано на имя: ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий» (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86).

Показания к использованию медицинской технологии:

- Выявление очаговой патологии печени.
- Определение злокачественной природы, их первичного или вторичного характера.
- Динамический мониторинг выявленных очаговых поражений печени.
- Оценка эффективности лечения злокачественного поражения печени.

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

Абсолютные

- Наличие кардиостимуляторов.
- Ферромагнитные или электрические протезы стремечка.
- Наличие металлических инородных тел, магнитных имплантантов, ферромагнитных клипс на сердце и сосудах.
- Металлические осколки в глаznице.
- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных компонентов.

Относительные

- Беременность.
- Клаустрофобический синдром.
- Эпилепсия.

Серия АБ



0005401

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Продолжение

Лист 2 из 2

ФС № 2010/ 406

от «25» ноября 2010 г.

- Хирургические вмешательства на сердце и сосудах.
- Тяжелое состояние пациента (выраженный болевой синдром, неадекватное поведение и т.п.), не позволяющее провести исследование в полном объеме.
- Татуировки.
- Слуховые имплантанты.
- Застойная сердечная недостаточность.
- Неферромагнитные протезы стремечка.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:

- Проявление аллергической реакции в случае индивидуальной непереносимости препарата.
- Проявление анафилактического шока – применение стандартного набора реанимационных мероприятий, направленных на его устранение.

Врио руководителя



(подпись, печать)

Е.А.Тельнова

ФС № 2010/406 от 25.11.2010 г.

**Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи
Российской Федерации**

**Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр
рентгенодиагностики» Росмедтехнологий**

www.rncrr.ru

г. Москва, Профсоюзная ул., д. 86.

Тел. 334-81-86

**Магнитно-резонансная томография с использованием гепатотропного
парамагнетика Примовист в выявлении очаговой патологии печени.
(медицинская технология)**

Москва 2010

Аннотация.

Предлагаемая технология заключается в использовании гепатотропного контрастного препарата «Примовист» для диагностики очаговой патологии печени, с целью первичной и уточненной диагностики очагового поражения печени и определения его природы у онкологических больных. Данная технология применима для динамического мониторинга и оценки эффективности лечения в процессе и после лучевой и химиотерапии у онкологических больных с гепатоцеллюлярным раком и метастатическим поражением печени. Так же возможно применение методики в послеоперационном периоде с целью оценки радикальности хирургического лечения, выявления рецидива, продолженного роста и диссеминации опухолевого процесса.

Технология предназначена для врачей рентгенологов.

Масштаб использования: Лечебно-профилактические учреждения, имеющие подразделения онкологического профиля (1.1.1.), онкологические диспансеры (1.3), клиники высших медицинских образовательных учреждений (1.8.1), клиники медицинских научных организаций (1.8.2.).

Разработчик: ФГУ Российский научный центр Рентгено радиологии Росмедтехнологий (117797, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86).

Составители:

д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой рентгеновской диагностики П.М. Котляров; к.м.н., в.н.с. Н.И. Сергеев; м.н.с. А.А. Гвоздев; м.н.с. М.М. Андрианов.

Рецензенты:

Руководитель диагностического отдела ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий» профессор, д.м.н. С.А. Седых.

Руководитель лучевой рентгеновской диагностики МРНЦ РАМН к.м.н. З.Н. Шваладзе.

Оглавление.

Аннотация.....	4
Оглавление.....	5
1. Введение.....	6
2. Показания к использованию медицинской технологии.....	9
3. Противопоказания к использованию медицинской технологии.....	9
абсолютные:.....	9
относительные:.....	10
4. Материально-техническое обеспечение медицинской технологии.....	10
5. Описание медицинской технологии.....	10
6. Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения.....	16
7. Эффективность использования метода.....	17
8. Список литературы.....	20
9. Приложения.....	21
Таблица №1. Варианты импульсных последовательностей рекомендованные для исследования с гепатотропным внутриклеточным парамагнитным препаратом «Примовист».....	21
Таблица №2. Типичные сигнальные характеристики и степень контрастирования при наиболее распространенных очаговых патологиях печени с использованием препарата «Примовист».....	22
Таблица №3. Возможные побочные реакции при использовании препарата «Примовист».....	23
Таблица №4. Таблица сравнения сигнальных характеристик при использовании внутриклеточного гепатоспецифичного препарата «Примовист» и внеклеточных парамагнитных препаратов (на примере препарата «Магневист»).....	24

1. Введение.

При различных видах системных и местных заболеваний во многие патологические процессы часто бывает вовлечена печень. Печень является вторым органом после регионарных лимфатических узлов, поражающимся метастазами. Вторичное поражение печени при онкологических заболеваниях составляет до 25 – 30 % среди всех онкологических больных. Начиная с 70-х годов прошлого столетия такие методы лучевой диагностики, как ультразвук (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и позднее магнитно-резонансная томография (МРТ), значительно способствовали улучшению диагностики заболеваний печени [1, 2].

Несмотря на технологический прогресс, сохраняются трудности в дифференциальной диагностике вторичного поражения печени, гепатоцеллюлярного рака печени, фокальной узловой гиперплазии, гемангиом и других очаговых поражений печени. Диагностика очаговых поражений печени, распознавание их злокачественности, приобретает особую актуальность на фоне все возрастающих возможностей и вариантов лечения первичного и вторичного поражения печени.

Кроме того, лучевая диагностика, в сравнении с остальными видами исследований, имеет несомненное преимущество, связанное с возможностью получать визуализацию внутренних органов наиболее безопасным и наименее инвазивным способом, сохраняя удобство пациента и его хорошее самочувствие.

На сегодняшний день получение точной и достоверной информации о наличии очаговой патологии печени и её природе относится к приоритетным задачам лучевой диагностики решение которой определяется прогрессом современных методов визуализации рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) до и после контрастного усиления, магнитно-резонансной томографии (МРТ) до и после введения парамагнетика.

Рентгеновская компьютерная томография является ценным методом выявления очаговых поражений печени.

Спиральная и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с болюсным контрастированием позволяет осуществить сканирование печени в артериальной и капиллярной фазах контрастирования, что дает возможность получить наибольший контраст между печеночной паренхимой и очаговыми образованиями. При этом повышаются возможности в визуализации очаговых образований печени, таких как гепатоцеллюлярный рак, узлы фокальной гиперплазии, аденомы печени метастатическое поражение печени за счет различного контрастирования с неизменной тканью печени. При использовании рентгеноконтрастных средств в сочетании с современным оборудованием чувствительность МСРКТ в выявлении очагов размером более 1 см возрастает до 90%; обнаруживается так же до 50 % очагов размером 1 см и менее [3, 4].

Несмотря на несомненные достоинства, существует ряд факторов: низкая выявляемость мелких очаговых поражений печени, аллергические реакции у ряда пациентов на контрастные препараты, наличие лучевой нагрузки на пациента (особенно существенной при проведении динамических исследований), что ограничивает возможности метода в выявлении очаговых поражений печени. Кроме того, рентгеноконтрастные препараты не накапливаются в гепатоцитах из-за отсутствия гепатоспецифичности.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является относительно новым из внедренных в клиническую практику методов медицинской визуализации. По сути метод МРТ представляет собой взаимодействие спина протона водорода и радиочастотных полей между собой и с мощным магнитным полем, в результате чего появляется возможность «превратить» тело человека в излучатель упорядоченных радиочастотных волн, которые детектируются с последующей математической обработкой полученного сигнала. В результате чего становится возможным получение физико-химических свойств образца (в данном случае - тело человека) в виде мультипланарного изображения исследуемого органа, ткани [5, 6].

Как и при РКТ использование контрастных препаратов (парамагнетиков) значительно повышает возможности МРТ. Первые магнитно-резонансные контрастные средства (МРКС), на основе хелатов гадолиния были внеклеточными и соответственно неспецифичными для печени, что не давало в полной мере реализовать возможности магнитно-резонансной томографии в достоверном выявлении очаговой патологии печени. Данная методика в клинической практике находила наибольшее применение в случаях недоступности РКТ или при непереносимости рентгеноконтрастных препаратов [7, 8].

Следующим этапом развития контрастных средств для МРТ печени стало появление внутриклеточных контрастных агентов, которые поглощаются гепатоцитами (составляющими 80% паренхимы печени) и экскретируются в желчь при участии переносчиков для органических анионов, таких как билирубин и сульфобромфталейн. В результате работы специфических переносчиков внутри гепатоцитов создается высокая концентрация контрастного препарата, обладающего парамагнитными свойствами, что в свою очередь приводит к значительному сокращению времени релаксации в T1ВИ, и проявляется повышением МР-сигнала на T1ВИ от функционально активной паренхимы печени [9, 10].

В качестве магнитно-резонансных контрастных средств для контрастирования гепатобилиарной системы печени наиболее эффективным является препарат Примовист® (гадоксетат натрия, Gd-ЕОВ-ДТРА, Bayer Schering Pharma). Высокая эффективность данного препарата обусловлена высокой тропностью препарата к гепатоцитам. Степень выделения МРКС печенью человека составляет 40% от введенной дозы, что позволяет получать достаточную концентрацию препарата в печени уже через 20-30 минут.

После внутривенного введения первоначально Примовист аналогично внеклеточным контрастным средствам, содержащим хелат Gd, быстро распределяется в кровеносном русле, но затем, в отличие от них, поглощается гепатоцитами. Элиминация из крови и организма в неизменном

виде происходит быстро. Примовист полностью элиминирует из организма в течение 24 час, как с мочой, так и с калом. Он подвергается полной элиминации с мочой и калом примерно в одинаковом количестве независимо от дозы (43,1% - 53,2% и 41,6% - 51,2% соответственно). Почечная экскреция может замещаться экскрецией желчевыделительной системой и наоборот [11].

После накопления в гепатоцитах T1-релаксирующая способность еще более увеличивается, позволяя получить позитивный контрастирующий эффект (увеличение сигнала) в нормальной ткани печени в течение, по крайней мере, 2-х час после введения Примовиста [12].

Таким образом, магнитно-резонансная томография с использованием внутриклеточного парамагнитного контрастного препарата Примовист может применяться для уточненной диагностики очаговых поражений печени и для выявления злокачественного поражения печени.

Предлагаемая медицинская технология является принципиально новой и реализует современные подходы в визуализации печени, расширяя существующие возможности магнитно-резонансной томографии для достоверной диагностики очаговых поражений печени, с использованием нового внутриклеточного гепатоспецифичного препарата Примовист.

2. Показания к использованию медицинской технологии.

- выявление очаговой патологии печени;
- определение злокачественной природы, их первичного или вторичного характера;
- динамический мониторинг выявленных очаговых поражений печени;
- оценка эффективности лечения злокачественного поражения печени;

3. Противопоказания к использованию медицинской технологии.

абсолютные:

- наличие кардиостимуляторов;
- ферромагнитные или электрические протезы стремечка;

- наличие металлических инородных тел, магнитных имплантантов, ферромагнитных клипс на сердце и сосудах;
- металлические осколки в глазнице;
- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных компонентов;

относительные:

- беременность;
- клаустрофобический синдром;
- эпилепсия;
- хирургические вмешательства на сердце и сосудах;
- тяжелое состояние пациента (выраженный болевой синдром, неадекватное поведение и.т.п.) не позволяющие провести исследование в полном объеме;
- татуировки;
- слуховые имплантанты;
- застойная сердечная недостаточность;
- неферромагнитные протезы стремечка;

4. Материально-техническое обеспечение медицинской технологии.

1) Томограф магнитно-резонансный SIGNA (регистрационный номер ФС №2005/1293 от 08 сентября 2005 г.), с принадлежностями на 4 листах.

2) Магнитно-резонансное контрастное средство Примовист® (гадоксетовая кислота, Gd-EOB-DTPA), производитель Bayer Shering Pharma AG, Germany (регистрационный номер ЛСР – 003252/07 от 09.12.2008 г.).

5. Описание медицинской технологии.

Предварительной подготовки пациентов не требуется.

Перед получением диагностических изображений обязательным является запуск специализированных калибровочных последовательностей, необходимых для правильной реконструкции получаемых впоследствии изображений.

При магнитно-резонансной томографии печени всем больным проводится безконтрастное исследование печени в аксиальной проекции в T1ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, с задержкой дыхания на выдохе. При данном варианте исследования используются специальные последовательности, в которых реализована возможность проведения динамического исследования. Наиболее удачной из предлагаемых производителем последовательностей является Ax LAVA (Multi phase VN Asset), которая, являясь достаточно быстрой, позволяет получать все необходимые фазы при динамическом исследовании. Кроме неё возможно применение и других типов последовательностей, в зависимости от производителя, приведенных в сводной таблице (см. Приложение Таблица №1).

После нативного исследования проводится внутривенное введение препарата Примовист в дозировке 25 мкмоль/кг (0,1 мл/кг) массы тела пациента. Наиболее оптимальным является болюсное внутривенное введение препарата, однако, при отсутствии необходимого оборудования, является допустимым быстрое струйное введение препарата в вену, с немедленным началом сканирования.

Артериальная фаза сканирования. Получение первой постконтрастной серии изображений должно осуществляться через 12-20 секунд после введения препарата Примовист. В результате получаемая серия изображений характеризуется распределением парамагнетика в артериальном русле и наиболее интенсивно накапливается в очагах с повышенным кровоснабжением.

Портовонозная фаза сканирования (вторая серия постконтрастных изображений) осуществляется через 40-60 секунд после введения препарата. Эта фаза характеризуется высоким содержанием парамагнетика в венозном русле, в результате чего хорошо визуализируется венозный рисунок печени, а так же отмечается характерный вариант распределения парамагнетика в патологических очагах.

Следующая, отсроченная (равновесная) фаза сканирования (третья серия постконтрастных изображений), производится через 120 секунд после введения препарата. Получаемые после сканирования изображения характеризуют «двойной механизм» действия препарата Примовист, т.е. на фоне начинающейся гепатобилиарного контрастирования, часть препарата сохраняется в венозном русле и межклеточном пространстве, внося свой вклад в выявление патологических очагов, за счет разности распределения препарата.

В клинических дозах препарат Примовист не влияет на T2-взвешенные изображения. И поэтому следующим этапом исследования является получение изображения в аксиальной проекции в T2ВИ. Это позволяет существенно сократить время сканирования и соответственно увеличить пропускную способность томографа.

Гепатоспецифическая фаза. Через 15 минут результаты сканирования лишь минимально отличаются от результатов сканирования проведенного через 25 минут после введения препарата. Поэтому с целью экономии времени сканирование в гепатоспецифическую фазу оптимально начинать через 15 минут после введения Примовиста. Гепатоспецифическая фаза характеризуется выраженным накоплением препарата в функционально активной паренхиме печени (в гепатоцитах), и выходом части препарата в желчную систему. В результате чего получаемые изображения отличаются повышением МР-сигнала от печеночной паренхимы и хорошей визуализацией внутripеченочных и внепеченочных протоков, желчного пузыря.

Трактовка данных МРТ с контрастированием парамагнетиком «Примовист».

МР-семиотика метастатического поражения не зависела от локализации первичной опухоли. Однако, особенности визуализации метастазов при динамическом контрастировании зависели от степени

васкуляризации, наличия некроза, и гемморагического компонента в очаге метастатического поражения.

Наиболее типичной является МР-семиотика метастатических поражений в случаях гиповаскулярных первичных опухолей без участков некроза и кровоизлияний.

При нативном исследовании (Т1ВИ) определяется гипоинтенсивный МР-сигнал от очагов метастатического поражения.

После введения парамагнетика в артериальную фазу контрастирования выявляется слабое периферическое гетерогенное усиление МР-сигнала, с наличием резко сниженного накопления парамагнетика в центральной части метастатического поражения.

В портовенозную и равновесные фазы метастазы характеризуются сниженным МР-сигналом относительно паренхимы печени.

В равновесную фазу контрастирования, в сравнении с предыдущей фазой определяется снижение интенсивности МР-сигнала от очага метастатического поражения.

Гепатоспецифическая фаза характеризуется резко сниженной интенсивностью МР-сигнала от очага метастатического поражения, в связи с отсутствием в очаге поражения функционально активных гепатоцитов.

На Т2ВИ метастазы характеризуются гиперинтенсивным МР-сигналом, однако, возможно и отсутствие отчетливой визуализации очагов вторичного поражения (особенно при малых размерах метастаза).

Участки некроза (распада), как правило, встречаются в крупных метастазах, и характеризуются резко гипоинтенсивным МР-сигналом на нативных изображениях, без признаков накопления парамагнетика во всех фазах динамического контрастирования. В Т2ВИ участки распада резко гиперинтенсивны и приближаются по характеристикам сигнала к сигналу от жидкости.

Характеристики МР-сигнала кровоизлияний в метастатической опухоли зависят от сроков, и, как правило, выявляются в виде участка

гиперинтенсивного МР-сигнала в T1ВИ, отсутствием накопления парамагнетика в этой области. В T2ВИ изображении зона кровоизлияния выявляется, наиболее часто, в виде резко гиперинтенсивного участка.

Дифференциальная диагностика метастатического поражения печени проводилась с такими распространенными патологическими процессами, как гепатоцеллюлярный рак, очаговая узловая гиперплазия печени, гемангиома и киста.

При нативном исследовании (T1ВИ) очаг *гепатоцеллюлярного рака* слабогипоинтенсивен относительно паренхимы печени. Характерными отличиями гепатоцеллюлярного рака печени от метастатического поражения являлось относительно высокоинтенсивное накопление парамагнетика в артериальную фазу контрастирования. Интенсивность накопления была наиболее выраженной при высокой степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака, что связано с наибольшим развитием в нем сосудистой сети. В портовенозную и отсроченные фазы, так же как и при метастатическом поражении имело место снижение интенсивности МР-сигнала от очагов гепатоцеллюлярного рака, однако, иногда выявляется ободок слабогиперинтенсивного накопления парамагнетика. В T2ВИ так же отмечается полиморфность проявлений гепатоцеллюлярного рака с возможными характеристиками МР-сигнала от гипоинтенсивного до гиперинтенсивного.

Гепатоспецифичная фаза отличается полиморфностью накопления парамагнетика в очаге гепатоцеллюлярного рака и может колебаться от повышенной до гипоинтенсивной.

Таким образом, основными критериями в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака и метастатического поражения печени являются: более однородное накопление парамагнетика в артериальную фазу и возможное наличие гиперинтенсивного накопления парамагнетика по контуру очага гепатоцеллюлярного рака в портовенозную и равновесную

фазы. Гепатоспецифическая фаза при гепатоцеллюлярном раке вариабельна и зависит от количества клеток сохраняющих функциональную активность.

Очаговая узловая гиперплазия печени (ОУГ) изо- или гипоинтенсивная на T1ВИ. В артериальную фазу контрастирования определяется умеренно повышенное накопление парамагнетика в участке гиперплазии, с наличием участка сниженного накопления в центральной её части. В портовенозную и равновесную фазы отмечается повышенное накопление парамагнетика в узле гиперплазии (однако, отмечается динамическое снижение интенсивности сигнала от узла в сравнении с артериальной фазой контрастирования). В гепатоспецифическую фазу определяется повышенное накопление парамагнетика в очаге узловой гиперплазии, с тенденцией к выравниванию сигнала с паренхимой печени, и с наличием участка сниженного накопления в центральной её части.

Таким образом, дифференциально-диагностическими критериями метастатического поражения и ОУГ является повышенное накопление парамагнетика во всех фазах динамического контрастирования, а так же наличие участка сниженного накопления парамагнетика звездчатой конфигурации в центральной части фокальной узловой гиперплазии на всех этапах динамического контрастирования.

Гемангиомы имеют сниженную интенсивность МР-сигнала на нативных T1ВИ. При динамическом контрастировании определяется повышение накопления парамагнетика от периферии к центру во всех фазах динамического контрастирования, - что является важным дифференциально-диагностическим критерием с метастатическим поражением, с наибольшей степенью выраженности в отсроченную фазу. В гепатоцеллюлярную фазу определяется снижение накопления парамагнетика в гемангиоме.

Кисты имеют жидкостные характеристики МР-сигнала во всех последовательностях и отсутствие накопления во всех фазах динамического контрастирования.

Типичные сигнальные характеристики и степень контрастирования при наиболее распространенных очаговых патологиях печени с использованием препарата «Примовист» приведены в приложении (таблица №2).

6. Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения.

Как правило, побочных реакций при использовании препарата нет. Возможно проявление аллергической реакции в случае индивидуальной непереносимости препарата.

При проявлениях анафилактического шока применяется стандартный набор реанимационных мероприятий направленных на его устранение:

Прекращение введения лекарственного средства.

Наложение жгута проксимальнее места введения.

Уложить больного на спину, повернуть голову набок, при необходимости зафиксировать язык.

При остановке дыхания или сердца производится сердечно-легочная реанимация.

Ввести в/в капельно 1 мл – 0,1% раствора адреналина.

Если уровень артериального давления (через 5-10 минут) сохраняется низким или продолжается его падение проводится повторное введение 0,1% раствора адреналина, или в тяжелых случаях переходят на в/в капельное введение 0,01% раствора адреналина в дозе 0,3-0,8 мг. Помимо препарата адреналина, для стабилизации АД используются β -адреномиметики в частности дофамин в дозе 4-10мкг/кг/мин, в тяжелых случаях до 50мкг/кг/мин.

Одновременно с введением адреномиметиков вводят глюкокортикоиды:

дексаметазон – в/в капельно в дозе 8-32 мг,

гидрокортизон – в/в капельно в дозе 250 мг,

преднизолон в/в струйно в начальной дозе 90-120 мг,

бетаметазон в\в капельно в начальной дозе 8 – 32 мг.

В процессе терапии анафилактического шока необходимо следить за проходимость дыхательных путей и при необходимости производить интубацию. Параллельно производится оксигенотерапия, со скоростью подачи увлажненного кислорода 5 – 10 л/мин.

Необходимо строго избегать в/м введения препарата. Согласно экспериментальным результатам, Примовист имеет хорошую местную толерантность после его внутрисосудистого (в/в и в/а) введения, а также после паравенозного введения. Однако в/м введение вызывает местные реакции непереносимости (местной хемотоксичности), включая очаговый некроз и поэтому необходимо строго избегать этого пути введения у человека.

7. Эффективность использования метода.

- 1). Улучшается выявляемость очаговых поражений печени малых размеров по сравнению с МРТ с внеклеточными контрастными препаратами, РКТ.
- 2). Отсутствие лучевой нагрузки пациента.

В лаборатории высокотехнологичных рентгеновских методов исследования ФГУ «РНЦРР» Росмедтехнологий на магнитно-резонансном томографе Signa, производства GE MEDICAL SYSTEMS, США, было обследовано 84 пациента (46 мужчин и 38 женщин), в возрасте от 22 до 83 лет (средний возраст 51 год). Из них 54 пациента имели злокачественные опухоли различной локализации и верифицированное метастатическое поражение печени. У 15 больных первичный очаг локализовался в различных отделах кишечника, у 12 – в желудке, у 8 – в поджелудочной железе, у 14 пациенток выявлялся рак молочной железы, у 5 пациентов первичная опухоль находилась в легочной ткани. У 7 человек из всех обследованных пациентов имелся верифицированный гепатоцеллюлярный рак. Остальные 23 пациента имели очаговые поражения иной природы: у 12 больных гемангиомы, у 8 – очаговая узловая гиперплазия печени, у 3 больных кисты.

Кроме магнитно-резонансной томографии с использованием гепатотропного препарата Примовист, с целью сравнительного анализа

визуализации очаговых поражений печени, и оценки эффективности предлагаемой медицинской технологии были проведены МРТ с использованием внеклеточного контрастного препарата Магневист и РКТ с в/в с введением рентгеноконтрастного препарата Омнипак.

В связи с наличием гепатоспецифической фазы контрастирования, при использовании препарата «Примовист» появляется несомненное преимущество позволяющее улучшить качество и достоверность магнитно-резонансной томографии, при визуализации очаговых патологий различной локализации (сводная таблица приведена в приложении таблица №4).

В результате исследования было показано преимуществе МРТ с использованием внутриклеточного гепатоспецифического парамагнитного препарата Примовист, в сравнении с МРТ с использованием внеклеточного препарата Магневист с РКТ с /в контрастированием и УЗИ печени. В результате проведенного исследования были выявлены 41 очаговое поражение печени, размер которых превышал 10 мм, 34 очага размером 5-10мм, 9 очагов размером менее 5 мм. При статистической обработке использовался критерий Вилкоксона, реализованный в прикладной программе STATISTICA v. 6.0, и были полученные следующие результаты:

- статистически значимые различия при МРТ (с Примовистом) и МРТ (с Магневистом) исследованиях в достоверном выявлении очагового поражения печени у онкологических больных, размером менее 5 мм ($p=0,0073$)

- статистически значимые различия при МРТ (с Примовистом) и РКТ исследованиях в достоверном выявлении очагового поражения печени у онкологических больных, размером менее 5 мм ($p=0,00018$)

- статистически значимые различия при МРТ (с Примовистом) и МРТ (с Магневистом) исследованиях в достоверном выявлении очагового поражения печени у онкологических больных, размером менее 5-10 мм ($p=0,00174$)

- статистически значимые различия при МРТ (с Примовистом) и РКТ исследованиях в достоверном выявлении очагового поражения печени у онкологических больных, размером менее 5-10 мм ($p=0,0017$)

- статистически значимые различия при МРТ (с Примовистом) и МРТ (с Магневистом) исследованиях в достоверном выявлении очагового поражения печени у онкологических больных, размером более 10 мм ($p=0,0014$)

- статистически значимые различия при МРТ (с Примовистом) и РКТ исследованиях в достоверном выявлении очагового поражения печени у онкологических больных, размером более 10 мм ($p=0,1496$).

Таким образом, эффективность предлагаемой медицинской технологии подтверждается высокой частотой достоверной диагностики вторичных поражений печени у онкологических больных. Анализ данных МРТ с контрастным препаратом Примовист показал преимущество данной методики по сравнению с другими методами лучевой диагностики (МРТ с внеклеточными контрастными препаратами, РКТ) в диагностике очагового поражения печени. Сравнительное преимущество относительно МРТ с внеклеточными контрастными препаратами, РКТ особенно очевидно при ранней диагностике мелких очагов поражения печени.

Чувствительность магнитно-резонансной томографии в уточненной диагностике очагового поражения с использованием препарата Примовист составила 94,5%, специфичность 89,4%, точность 91,1%.

Из вышеприведенных результатов следует, что магнитно-резонансная томография с использованием гепатоспецифического внутриклеточного препарата Примовист является высокочувствительным и высокоинформативным методом, выявления очагового поражения печени у онкологических больных.

8. Список литературы.

1. Марусина М.Я. Современные виды томографии: Учебное пособие / М.Я. Марусина, А.О. Казначеева. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2006. – 132 с.
2. Mahfouz AE, Hamm B, Mathieu D. Imaging of metastases to the liver.//*Eur Radiol.* 1996; 6(5):607-14.
3. Ros P.R., Mortelet K.J. CT and MRI of the abdomen and pelvis.- Philadelphia ect.: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. – 528 p.
4. Van Leeuwen D.J et al. Imaging in hepatobiliary in pancreatic diseases. A practical clinical approach // New York ect.: Harcourt Publishers Ltd, 2000. – 525 p.
5. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине / П.А. Ринк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003 – 256 с.
6. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика и лучевая терапия: Учебное пособие / Под ред. Г.Е. Труфанова. – СПб: ВМедА, 2005. – 344 с.
7. Труфанов Г.Е. «Магнитно-резонансная томография» (руководство для врачей) / Под ред. Г.Е. Труфанова и к.м.н. В.А. Фокина. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. – 688 с.
8. Bellin MF, Vasile M, Morel-Precetti S. Currently used non-specific extracellular MR contrast media.// *Eur Radiol.* 2003.V.13.P.:2688-2698.
9. Van Montfoort JE, Stieger B, Meijer DK, et al Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. //*J Pharmacol Exp Ther* 1999.V 290.P.153-157.
10. Primovist, Product monograph. Schering AG, Berlin, 2005,P. 1-40.
11. Hamm B, Staks T, Muhler A, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging.//*Radiology* 1995.V.195.P.785–792.
12. Van Leeuwen D.J et al. Imaging in hepatobiliary and pancreatic diseases. A practical clinical approach // New York ect.: Harcourt Publishers Ltd, 2000. – 525 p.

9. Приложения.

Таблица №1. Варианты импульсных последовательностей рекомендованные для исследования с гепатотропным внутриклеточным парамагнитным препаратом «Примовист».

Международное название	Siemens	Philips	GE
Сверхбыстрое спиновое эхо (Single Shot TurboSpinEcho/FastSpinEcho, SS-TSE/FSE)	HASTE	Single-Shot TSE	Single-Shot FSE
Модификация сверхбыстрого градиентного эхо (Balanced Steady State Free Precession, Balanced SS FP [Gradient Echo])	TrueFISP	Balanced FFE	FIESTA
Очищенное градиентное эхо (Spoiled Gradient Echo)	FLASH 2D	T1-FFE	SPGR
Сверхбыстрое трехмерное градиентное эхо (Volume interpolated Gradient Echo)	VIBE 3D	THRIVE	FAME LAVA

Кроме вышеприведенных в таблице, возможно использование и других вариантов последовательностей, в которых в достаточной мере реализована возможность проведения динамического контрастирования, с задержкой дыхания.

Таблица №2. Типичные сигнальные характеристики и степень контрастирования при наиболее распространенных очаговых патологиях печени с использованием препарата «Примовист».

Нозологические единицы	T2ВИ	T1ВИ				
		нативное	динамические изображения			гепатоспецифичная фаза
			артериальная фаза	портовенозная фаза	отсроченная фаза	
Метастазы	0/+	-/0	0/-	-	-	-
ГЦР	-/+	-/+	+/0	-	-	-/+
ОУГ	+	-	-/+	-/+	+	+ /++
Гемангиома	+	-	-/+	+	++	-
Киста	+	--	--	--	--	--

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ОУГ – очаговая узловая гиперплазия печени

“-“ – гипоинтенсивен или сниженное накопление парамагнетика,

0 – изоинтенсивен или накопление парамагнетика не отличается от печеночной паренхимы,

+ - гиперинтенсивен или умеренное повышение накопления парамагнетика.

Таблица №3. Возможные побочные реакции при использовании препарата «Примовист».

<i>Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)</i>	<i>Редко ($< 1/1000$)</i>
<i>Со стороны ЦНС и периферической нервной системы</i>	
Головная боль, головокружение, парестезия, извращение вкуса, паросмия	Вертиго (вестибулярное головокружение), акатизия, тремор
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	
Вазодилатация, повышение АД	Блокада ножки пучка Гиса, сердцебиение
<i>Со стороны дыхательной системы</i>	
Вазодилатация, повышение АД	Блокада ножки пучка Гиса, сердцебиение
<i>Со стороны дыхательной системы</i>	
Одышка	
<i>Со стороны пищеварительной системы</i>	
Тошнота, рвота	Сухость во рту, повышенное слюнообразование
<i>Дерматологические реакции</i>	
Сыпь, зуд	Макуло-папулезная сыпь, повышенное потоотделение

Таблица №4. Таблица сравнения сигнальных характеристик при использовании внутриклеточного гепатоспецифичного препарата «Примовист» и внеклеточных парамагнитных препаратов (на примере препарата «Магневист»).

	Примовист	Магневист
Нормальная паренхима печени	Увеличение сигнала на T1-взвешенных изображениях (яркая паренхима) в гепатоспецифичную фазу	Умеренное увеличение сигнала на T1-взвешенных изображениях (через 10 мин после введения)
Метастазы	-	-
Гепатоцеллюлярный рак	-/+	-/0
Очаговая узловая гиперплазия	+ /+++	0
Киста	-	0
Гемангиома	- -	+

Характеристики интенсивностей МР-сигнала относительно неизменной паренхимы печени, через 10-20 минут после внутривенного введения контрастных препаратов:

+ - “Сильное поглощение”, гиперинтенсивность в сравнении с нормальной паренхимой печени.

0 – “Умеренная поглощение”, изоинтенсивность относительно нормальной паренхимы печени.

- - “Отсутствие поглощения”, гипоинтенсивность в сравнении с нормальной паренхимой печени.