

УДК 616-073.75

РАЗВИТИЕ КОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИПРОТОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹В. А. Коробкина, ²Н. И. Рожкова¹Поликлиника ОАО «Газпром», Москва, Россия²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Минздрава России, Национальный Центр онкологии репродуктивных органов (маммология, гинекология, андрология), Москва, Россия

EVOLUTION OF CONTRAST AGENTS FOR INTRADUCTAL BREAST LESIONS DIAGNOSIS

¹V. A. Korobkina, ²N. I. Rozhkova¹Policlinic ОАО «Gazprom» Moscow, Russia²National Center of Oncology of Reproductive Organs (Mammalogy, Gynecology, Andrology) P. A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow, Russia

© В. А. Коробкина, Н. И. Рожкова, 2014 г.

Молочная железа — орган, обладающий низкой естественной контрастностью, что ограничивает возможности получения изображения млечных протоков на обзорном рентгеновском снимке. Оценка состояния млечных протоков — важное условие для выявления самых ранних признаков заболеваний как злокачественной, так и доброкачественной природы. Известно, что до 80% случаев рака развивается из эпителия протоков молочной железы. Традиционное УЗИ в силу недостаточной разрешающей способности и физических особенностей метода позволяет увидеть протоковые разрастания размерами лишь от 4–5 мм. В течение многих лет предпринимались попытки улучшения диагностики внутрипротоковых заболеваний молочной железы. Для этих целей использовались различные технологии: цитологическое исследование, рентгенография, УЗИ, МРТ. Они далеко не всегда позволяли достоверно судить о том или ином процессе. Это привело к необходимости усовершенствования объективных методов визуальной диагностики за счет повышения контрастности изучаемого объекта, в том числе при рентгенографии.

Ключевые слова: сецернирующая молочная железа, выделения, дуктография, контрастные препараты.

Breast is the organ with low natural visibility, this fact don't let us to produce an image of milk ducts on the plain film. Assessment of the milk ducts is an important condition to identify the earliest signs of diseases like cancer and benign nature. It is known that up to 80% of the cancer develops ductal epithelium of the breast. Traditional ultrasonic scanning because of it's inefficient resolution capability and physical peculiarities of method enables us to define only 4–5 mm intraductal tumors. Many attempts of improvement of intraductal breast deceases diagnostic were made for many years to come. Different technologies: cytological analysis, radiography, US, MRI were used for achieving these purposes. They didn't always allow us to think definitely of one ore other process. It led to a need to improve the objective methods of visual diagnostics due to increasing contrast of objects being investigated including radiography.

Key words: nipple discharge, discharge, ductography, contrast agents.

Введение. В настоящее время для диагностики заболеваний молочной железы применяют рентгенологические, магнитно-резонансные и ультразвуковые исследования. Возможности этих методов диагностики значительно преумножаются, если использовать контрастные препараты, которые можно соответственно разделить на три группы:

- 1) рентгеноконтрастные средства (РКС);
- 2) магнитно-резонансные контрастные средства (МРКС);
- 3) ультразвуковые контрастные средства (УЗКС) [1].

Создание рентгеноконтрастных препаратов началось после открытия рентгеновских лучей в 1895 году, в то время как МРКС и УЗКС используются в медицине последние десятилетия [1]. Именно среди контрастных препаратов этих групп заметен наибольший прогресс, хотя создаются и новые рентгеноконтрастные средства, которые остаются наиболее востребованными для диагностики заболеваний протоков молочной железы [2].

Результаты и их обсуждение. Согласно классификации П. В. Сергеева от 1967 года, РКС делятся на группы: рентгенонегативные (пропускающие

рентгеновские лучи) и рентгенопозитивные (задерживающие лучи).

Среди органических йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов выделяют ионные и неионные мономерные и димерные [1]. В результате исследований установлено, что неионные РКС по сравнению с ионными обладают большей безопасностью и лучшей переносимостью. Плотность мягких тканей примерно равна плотности воды ($0,92-1,06 \text{ г/см}^3$), плотность йода — $4,94 \text{ г/см}^3$.

ший проток контрастное вещество с 0,5 мл метиленового синего, но выраженное окрашивание тканей затрудняло предстоящее исследование гистологических препаратов.

Введенные до 1969 г. в практику йодсодержащие органические РКС представляли собой соли, диссоциирующие в водных растворах, вследствие чего гиперосмолярность обуславливала ряд побочных эффектов. Заметным шагом на пути к улучшению переносимости РКС стало создание неионных пре-

Т а б л и ц а

Классификация контрастных диагностических средств по типу индикации и классам химических соединений (Сергеев П. В., 1967)

Тип индикации (класс препаратов)	Отличительные признаки	
	характерный атом	класс соединений
Поглощение рентгеновского излучения (рентгеноконтрастные средства)	Тяжелый атом — йод, барий	Органические йодсодержащие соединения, неорганические соединения бария
Изменение магнитных параметров ядер элементов, входящих в состав структур организма (магнитно-резонансные контрастные средства)	Парамагнитные атомы (Gd, Mn, Fe), изменяющие магнитные параметры ядер водорода	Комплексные соединения гадолиния, марганца, суперпарамагнитные частицы оксида железа
Изменение отражательной способности тканей по отношению к ультразвуку (ультразвуковые контрастные средства)	Микробузырьки воздуха	Галактоза и другие частицы, способствующие образованию микробузырьков газа
Испускание γ -квантов (радиофармацевтические средства)	Радионуклид- γ -излучатель	Органические соединения, биополимеры, комплексные соединения с радиоактивным изотопом металла
Поглощение и испускание видимого света (лазерная томография, флуоресцентные контрастные средства)	Молекула, способная поглощать и испускать электромагнитное излучение в видимой области спектра	Органические полициклические соединения, используемые в очень низких микромолярных концентрациях (на стадии разработки)

Впервые четкий древовидный рисунок разветвленных млечных протоков был получен после введения небольшого количества липийодола через тонкий мочеточниковый катетер в протоки обеих молочных желез [2]. С целью выявления источника кровотечения из молочной железы и уточнения патологического процесса, а также определения степени его распространенности был применен 20–40% раствор сергозина. После многочисленных исследований выявлено, что двуокись тория — опасное контрастное вещество, провоцировало развитие гранулематозных изменений. Кроме того, долгая задержка его в тканях затрудняла выполнение гистологического исследования. Другое контрастное вещество — Торотраст — имело также недостатки в достоверности оценки размеров выявленных папиллярных разрастаний [3].

Применение газа в качестве контрастного вещества для введения в протоки и ретромаммарное пространство было достаточно информативным для визуализации протоков [4]. Однако из-за опасности возникновения газовой эмболии метод не получил широкого распространения. С целью облегчения поиска папиллом малого размера Degrell (1958) рекомендовал перед операцией вводить в сецернирую-

паратов, осмотичность которых в 2–3 раза ниже по сравнению с ионными РКС.

В 1970 г. стали применять 60–70% раствор Урографина в количестве 0,2–0,5 мл, который долгие годы был основным препаратом в связи с малой токсичностью, быстрым выведением из организма и хорошей переносимостью [4].

Начиная с 80-х годов прошлого столетия были созданы и внедрены стабильные трийодированные мономерные неионные РКС (Йогексол, Йопромид и др.), дающие наилучшие гарантии рентгенологам с точки зрения диагностической эффективности и безопасности [3]. Несмотря на более низкую токсичность и лучшую переносимость, неионные РКС из-за высокой стоимости в России и ряде других стран пока не полностью вытеснили ионные РКС.

Все органические неионные РКС классифицируются на мономерные (Йопамидол, Йопромид, Йогексол) и димерные (Йотролан, Йодиксанол) [3]. Йод — единственный химический элемент, обладающий важными для искусственного контрастирования протоков диагностическими свойствами, в связи с хорошим поглощением рентгеновских лучей, прочными связями с ароматическими структурами, за счет образования стабильных соединений с прак-

тическим отсутствием метаболизма в живых организмах и отсутствием значительных токсических реакций при введении в диагностических дозах. В ароматических структурах на основе трийодбензоата содержание йода достигает 84%, что обеспечивает высокую контрастность диагностических средств. Положения 1', 3', 5' бензольного кольца доступны для химической модификации, позволяя создавать диагностические средства с оптимальными биологическими свойствами, хорошей переносимостью и органотропностью.

По химическому строению все органические йодсодержащие РКС подразделяются на циклические и алифатические [1].

К циклическим йодсодержащим РКС относятся одно-, двух- и трийодзамещенные препараты. Из одно-йодзамещенных веществ применяют только этиловый эфир 10-(п-йод-фенил)-ундекановой кислоты (отечественный препарат этиотраст, зарубежный — миодил) для миелографии и лимфографии.

Двухзамещенные циклические РКС, за исключением пропилюдона, уже изъяты из фармакопейного реестра многих стран, в том числе из Государственной фармакопеи РФ.

Несмотря на создание в последние десятилетия новых, менее токсичных РКС, проблема безопасности их использования остается весьма актуальной.

Все побочные явления, вызываемые РКС, разделяют на хемотоксические и атопические (анафилактические и аллергические).

Атопические реакции, индуцируемые РКС, обусловлены высвобождением гистамина и других медиаторов. Они встречаются чаще у пациентов, склонных к аллергическим заболеваниям, и представляют главную опасность при клиническом использовании РКС. Хемотоксические эффекты присутствуют практически всегда и объясняются осмотической активностью РКС (снижением гематокрита вследствие выхода в сосудистое русло тканевой жидкости и воды из клеток крови; осмотическим диурезом после попадания молекул РКС в просвет почечных канальцев), их липофильностью, электрическим зарядом, способностью взаимодействовать с биомакромолекулами и др. Прямое действие контрастных средств на определенные зоны (оно тем выше, чем выше осмотичность РКС) может быть причиной проявления побочных эффектов.

Выраженные аллергические реакции нехарактерны для контрастных исследований млечных протоков, так как применяются минимальные дозы, нередко меньше пробной — менее 1 мл [4].

Для уменьшения риска развития анафилактикоидных реакций при обследовании различных органов и систем следует применять премедикацию (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, адреномиметики и др.), а хемотоксических реакций (особенно актуально в отношении ионных высокоосмотических РКС) — противорвотные средства (метоклопра-

мид). Эти предосторожности больше уместны для обследования других органов и систем организма.

В диагностике заболеваний молочных желез масляные препараты при введении в протоки нередко вызвали осложнения воспалительного характера, связанные с их долгим депонированием [6]. Поэтому наибольшее распространение получила методика дуктографии с использованием водорастворимых йодсодержащих препаратов. Они позволяли выявлять самые мелкие изменения в протоках. Качество исследования снижали методические погрешности. К примеру, отсутствие специальных инструментов приводило к осложнениям в виде выхода контрастных препаратов за пределы протока, затрудняя интерпретацию изображения. На первых порах применения дуктографии Н. И. Рожкова в 1974 г. использовала инсулиновую иглу с затупленными краями. Контрастный препарат вводили через иглу шприцом. Нередко пузырьки воздуха, попадавшие в протоки, симулировали дефекты наполнения, характерные для внутрипротоковых разрастаний [6]. Таких технических погрешностей удалось избежать благодаря созданию специальных галактографических наборов. Они состоят из системы «бужиков», расширяющих протоки, что облегчает последующее введение канюли с гибким шлангом из прозрачного материала, через который видны пузырьки воздуха. Благодаря этому их можно удалить до введения вещества в проток. В сомнительных случаях (Зальцман И. Н., Рожкова Н. И., 1972) выполняли двойное контрастирование протоков. Методика заключалась в последовательном введении сначала йодсодержащего вещества с высоким удельным весом, которое «обмазывало» стенки протока. После удаления первого препарата вводили воздух, используя его в роли контраста с низким удельным весом. На его фоне отчетливо вырисовывались имеющиеся пристеночные разрастания. Создание современных контрастных средств с высоким удельным весом позволило повысить информативность методики дуктографии [7].

Создание наноконтрастных веществ существенно повысило качество диагностики в маммологии, в частности в получении высококачественного изображения протоков [7]. Новые препараты типа Омнипак 240 йода/мл (Йогексол), Визипак 270 йода/мл (Йодиксанол) повышают контрастность изображения млечных протоков. Неоспоримым достоинством неионных низкоосмолярных и изоосмолярных веществ является практически полное отсутствие аллергических реакций.

Ряд средств используют при магнитно-резонансных и ультразвуковых исследованиях [5]. Например, некоторые гадолинийсодержащие соединения (Магневист) способствуют повышению контрастности изображения тканей и очагов патологии в ЦНС и других внутренних органах во время МРТ, микроинизированная Д-галактоза (Левовист) увеличивает

(опосредованно) интенсивность отраженного эхосигнала при ультразвуковой диагностике.

До недавнего времени ультразвуковая диагностика оставалась практически единственной радиологической технологией, не использующей контрастные вещества для получения большей диагностической информации [8]. Попытки поиска мельчайших внутрипротоковых разрастаний с помощью традиционного ультразвукового исследования не привели к желаемому результату [9]. Ситуацию исправили так называемые микропузырьковые контрасты. Первым зарегистрированным в Европе коммерчески доступным контрастным препаратом для ультразвуковых исследований в 1991 году стал Echovist (Schering, Berlin, Germany).

Физические процессы, лежащие в основе взаимодействия микропузырьков и ультразвуковых колебаний, чрезвычайно сложны, но именно благодаря им с помощью ультразвуковых волн осуществляется регистрация контрастного вещества в крови [10].

В настоящее время отдельного внимания заслуживает диагностика заболеваний млечных протоков, фармацевтические компании ведут активные

научные исследования по созданию сонопозитивных контрастных препаратов, что, безусловно, повысит диагностическую эффективность УЗ-обследования молочных желез [11].

Выводы. Таким образом, подводя итог краткому обзору литературы, накопленный опыт применения контрастных препаратов в исследованиях человека, в том числе новейших молекулярных разработок, позволяет говорить о заметном прогрессе в улучшении визуализации различных тканей за счет контрастного усиления. Быстро развивающееся направление в улучшении визуализации изображения, в том числе млечных протоков, обеспечивает высокую специфичность и диагностическую точность. Благодаря этому, использование контрастных препаратов нашло широкое применение в решении диагностических задач для раннего распознавания изменений в млечных протоках. Продолжающиеся исследования в области совершенствования контрастных препаратов, инструментов для их введения, активное внедрение цифровых технологий позволяют значительно улучшить визуализацию самых ранних проявлений внутрипротоковых заболеваний как злокачественной, так и доброкачественной природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев П. В. Контрастные средства / П. В. Сергеев. — М., 1993. — 226 с.
2. История создания контрастных средств для лучевой диагностики / Bayer Health Care // Медицинский алфавит. — 2009. — № 1. — С. 36–38.
3. Современные рентгеноконтрастные вещества: неионные димеры против мономеров / Г. Г. Кармазановский // Мед. визуализация. — 2002. — № 4. — С. 123–132.
4. Диагностика внутрипротоковых заболеваний молочной железы / В. А. Коробкина // Вестник Российского Научного Центра рентгенодиагностики. — 2010. — № 10 (http://vestnik.rncrt.ru/vestnik/v10/papers/korob_v10.htm).
5. Юхно У. А. Магнитно-резонансная маммография с динамическим контрастным усилением в диагностике узловых образований молочных желез: дис. ... канд. мед. наук / У. А. Юхно. — СПб., 2008. — 203 с.
6. Цифровая маммологическая клиника / Под ред. Н. И. Рожковой, В. А. Горшкова, Н. И. Рожкова и др. — М.: СИМК, 2012. — 157 с.
7. Galactography: method of choice in pathologic nipple discharge / M. A. Funovics et al. // Europ. Radiol. — 2003. — S. 94–99.
8. Лучевая диагностика в маммологии / Под ред. Н. И. Рожковой, Н. И. Рожкова, И. И. Бурдина и др. — М.: СИМК, 2014. — 121 с.
9. Контрастные вещества в ультразвуковой диагностике / Ю. Н. Черешнева, В. В. Митьков // Ультразвуковая диагностика. — 1999. — № 2. — С. 60–74.
10. Контрастные препараты для ультразвукового исследования / С. В. Фомина, В. Д. Завадовская, М. С. Юсубов, Л. А. Дрыгунова, В. Д. Филимонов // Бюллетень сибирской медицины. — 2011. — № 6. — С. 20–54.
11. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности / Н. Е. Новиков // REJR. — 2012. — Т. 2, № 1. — С. 20.

Поступила в редакцию: 12.06.2014 г.

Контакт: Коробкина Вера Александровна, e-mail: verabalynina@narod.ru