

## Имеет ли клиническое значение стабильность гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств?

**В.О. Панов**<sup>1</sup>, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики;  
**Н.Л. Шимановский**<sup>2</sup>, д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»  
Министерства здравоохранения РФ,  
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ,  
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

## Has the stability of gadoliniumbased magnetic resonance contrast media the clinical significance?

**V.O. Panov**<sup>1</sup>, MD, PhD, Associate Professor of Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Medical Physics;

**N.L. Shimanovskiy**<sup>2</sup>, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of P.V. Sergeev Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the RF,  
ul. BARRIKADNAYA, 2/1, MOSCOW, 125993, RUSSIAN FEDERATION;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the RF,  
ul. OSTROVITYANOVA, 1, MOSCOW, 117997, RUSSIAN FEDERATION

Приведены современные сведения об острых и очень поздних побочных реакциях, возникающих при использовании гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств (ГМРКС). Рассмотрена роль термодинамической и кинетической стабильности ГМРКС в депонировании гадолиния в тканях, в том числе головном мозге, развитии псевдогипокальциемии и нефрогенного системного фиброза (НСФ). В результате анализа данных о механизмах депонирования гадолиния в клетках организма и механизмах цитотоксичности от химического строения существующих ГМРКС сделан вывод, что для снижения накопления гадолиния в клетках и риска развития НСФ целесообразно использовать стабильные макроциклические препараты, такие как гадобутрол.

**Ключевые слова:** гадолинийсодержащие магнитно-резонансные контрастные средства; стабильность; депонирование гадолиния; гадобутрол.

**Для цитирования:** Панов В.О., Шимановский Н.Л. Имеет ли клиническое значение стабильность гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств? *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (4): 243–256. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-243-256

**Для корреспонденции:** Шимановский Николай Львович; E-mail: shimannn@yandex.ru

It has been given current information about acute and late adverse reactions arising from the use of gadolinium magnetic resonance contrast agents (GMRCAs). The role of thermodynamic and kinetic stability GMRCAs in the deposition of gadolinium in tissues, including the brain, the development of pseudohypocalcemia and nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is considered. After analysis of data on mechanisms of deposition of gadolinium in the body's cells and mechanisms of cytotoxicity on the chemical structure of existing GMRCAs it is concluded that for reducing the accumulation of gadolinium in cells and the risk of development of NSF is advisable to use stable macrocyclic agents such as gadobutrol.

**Key words:** gadolinium magnetic resonance contrast agents; stability; deposition of gadolinium; gadobutrol.

**For citation:** Panov V.O., Shimanovskiy N.L. Has the stability of gadoliniumbased magnetic resonance contrast media the clinical significance? *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (4): 243–256 (Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-243-256

**For correspondence:** Nikolay L. Shimanovskiy; E-mail: shimannn@yandex.ru

### Information about authors:

Panov V.O., <http://orcid.org/0000-0001-7534-4818>

Shimanovskiy N.L., <http://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 1 June 2016  
Accepted 29 June 2016

## Введение

С 1988 г. началось применение нового класса препаратов для повышения диагностической эффективности магнитно-резонансной томографии (МРТ) – гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств (ГМРКС). За это время они зарекомендовали себя как высокоэффективные и безопасные диагностические препараты, пригодные для рутинной клинической практики. Частота побочных реакций при использовании ГМРКС, по данным различных клинических исследований, составляет около 1%, что в несколько раз меньше, чем при использовании даже таких безопасных и широко распространенных диагностических препаратов, как йодированные неионные рентгеноконтрастные средства [1].

По мере развития методов МРТ и внедрения в широкую клиническую практику магнитно-резонансной ангиографии с контрастным усилением стала очевидной необходимость использования повышенных доз ГМРКС, превышающих стандартные иногда в 2–3 раза, которые тем не менее обычно так же хорошо переносятся подавляющим большинством пациентов. В основе высокой безопасности внеклеточных ГМРКС лежит их низкая осмотическая нагрузка [2], что обеспечивает отсутствие каких-либо значимых различий в действии на организм между ионными и неионными ГМРКС из-за их осмотической активности, а также их быстрое и практически полное выделение из организма путем почечной фильтрации при условии нормальной функции почек.

Сравнительная оценка безопасности ГМРКС у взрослых и детей показала, что побочные реакции при их применении встречаются редко и по своему характеру сходны во всех возрастных группах [3]. Наиболее часто наблюдались такие побочные эффекты,

как тошнота, рвота и крапивница. Ретроспективный анализ развития аллергоподобных реакций при применении гадолинийсодержащих МРКС у детей свидетельствует о том, что и у них они встречаются редко [4].

В настоящее время в России зарегистрированы 8 коммерческих парамагнитных ГМРКС, состоящих из иона  $Gd^{3+}$  и хелатного комплекса низкого молекулярного веса, которые успешно прошли все клинические испытания и могут использоваться в клинике: Магневист (гадопентетовая кислота – Gd-DTPA), Примовист (гадоксетовая кислота – Gd-ЕОВ-DTPA), Мультихэнс (гадобеновая кислота – Gd-ВОРТА) и Дотарем (гадотеровая кислота – Gd-ДОТА) являются заряженными (или ионными), а Омнискан (гадоамид – Gd-DTPA-ВМА, структурный аналог Gd-DTPA), Оптимарк (гадоверстеамид – Gd-DTPA-ВМЕА), Прохэнс (гадотеридол – Gd-HP-DO3A) и Гадовист (гадобутрол – Gd-HP-DO3A) – нейтральными (неионными).

Согласно рекомендациям по безопасности контрастных средств Европейского общества урогениальной радиологии (ESUR) [2], побочные реакции на ГМРКС разделяют на острые (риск их развития существенно ниже, чем на введение йодсодержащих контрастных средств, но и на их введение могут возникнуть тяжелые побочные реакции), поздние (появляются при сроках более 1 ч и вплоть до 1 нед после введения контрастного средства и представляют собой различные кожные реакции (пятнисто-папулезная сыпь, эритема, отек кожи и кожный зуд), их тяжесть обычно варьирует от мягкой до умеренной степени, проходят, как правило, самостоятельно) и очень поздние (возникают через недели и месяцы вследствие депонирования гадолиния, например, нефрогенный системный фиброз (НСФ)). Из приведенных возможных осложнений все большее внимание привлекают ана-

филактоидные острые реакции (несмотря на редкую встречаемость, их следует относить к серьезным, так как они требуют экстренной неотложной медицинской помощи) и очень поздние побочные реакции, связанные с депонированием гадолиния в организме (появились новые данные о способности гадолиния высвобождаться из комплексов с низкой стабильностью и длительно удерживаться в клетках эндотелия сосудов и тканей при определенных условиях).

### Острые побочные реакции при использовании ГМРКС

Согласно данным ретроспективного исследования безопасности применения ГМРКС, у 158 796 пациентов в США за период с 2000 по 2009 г. [5] при использовании гадоамида ( $n=55\,703$ ), гадопентетовой кислоты ( $n=66\,157$ ), гадотеридола I ( $n=33\,711$ ), гадобеновой кислоты ( $n=33\,114$ ) и гадоксетовой кислоты ( $n=451$ ) острые побочные реакции встречались редко (5,9 на 10 000 инъекций, из которых 74% были слабыми, 16% – умеренными и 4% – тяжелыми). Частота тяжелых реакций составила 1 на 40 000 введений [5]. Наиболее часто серьезные побочные реакции отмечали при использовании гадобеновой кислоты, включая 3 пациентов, у которых произошла остановка дыхания (в одном случае был летальный исход). Эти данные позволили авторам прийти к выводу, что ГМРКС относятся к безопасным лекарственным препаратам, которые крайне редко вызывают серьезные побочные реакции. Аналогичные данные были получены в исследовании V.M. Runge [6], согласно которому аллергические реакции при использовании ГМРКС встречаются в 0,004–0,7% случаев и проявляются наиболее часто в виде кожной сыпи, крапивницы, редко – в виде анафилаксии, характеризующейся реакциями со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем,

переходящими в тяжелые состояния, включая шок.

У пациентов с установленной гиперчувствительностью к препарату требуется особенно тщательная оценка соотношения риск/польза при применении ГМРКС [4].

Риск развития острых реакций гиперчувствительности значительно повышается при наличии в анамнезе у пациента:

- предшествующей реакции на контрастное средство;
- бронхиальной астмы;
- аллергических заболеваний в анамнезе.

Большинство этих осложнений развиваются в течение 0,5–1 ч после введения, поэтому после выполнения диагностической процедуры с препаратом ГМРКС рекомендуется наблюдение за состоянием пациента в течение 30 мин.

Недавний анализ сообщений, поступивших в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США – Food and Drug Administration, FDA или USFDA) об анафилактических реакциях, в том числе заканчивающихся фатальным исходом, возникших за период с января 1988 г. по июль 2013 г. при использовании ГМРКС, подтвердил их редкость: всего было зарегистрировано 614 случаев (наиболее высокая пропорциональная частота среди всех ГМРКС выявлена для гадобеновой кислоты – 17,5%) [7]. При этом за указанный период (25 лет широкого применения ГМРКС) наблюдалась тенденция к увеличению частоты возникновения анафилактических реакций, что указывает на актуальность знаний механизмов их развития и лечения в случае возникновения [2].

Как правило, для неионных ГМРКС частота острых побочных реакций меньше, чем для ионных ГМРКС. А среди ионных ГМРКС, согласно данным ретроспективного исследования с участием

194 400 пациентов госпиталя Массачусетса (Massachusetts General Hospital), которым внутривенно вводили линейные ионные ГМРКС, наибольшая частота побочных реакций отмечена для гадофосфетамид (0,80%), меньше – для гадоксетовой кислоты (0,31%), гадобеновой кислоты (0,22%) и гадопентетовой кислоты (0,09%) [8]. При этом статистически значимая разница по этому показателю выявлена между гадофосфетамидом и гадопентетовой кислотой ( $p < 0,0001$ ), гадофосфетамидом и гадобеновой кислотой ( $p = 0,0051$ ), гадоксетовой и гадопентетовой кислотой ( $p < 0,0001$ ), гадопентетовой и гадобеновой кислотой ( $p = 0,0013$ ). Однако следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев побочные эффекты были слабыми, а наибольшая пропорциональная частота серьезных осложнений зарегистрирована для гадобеновой кислоты (14,3%). В то время как при применении гадоксетовой кислоты абсолютно все наблюдаемые реакции были только слабыми.

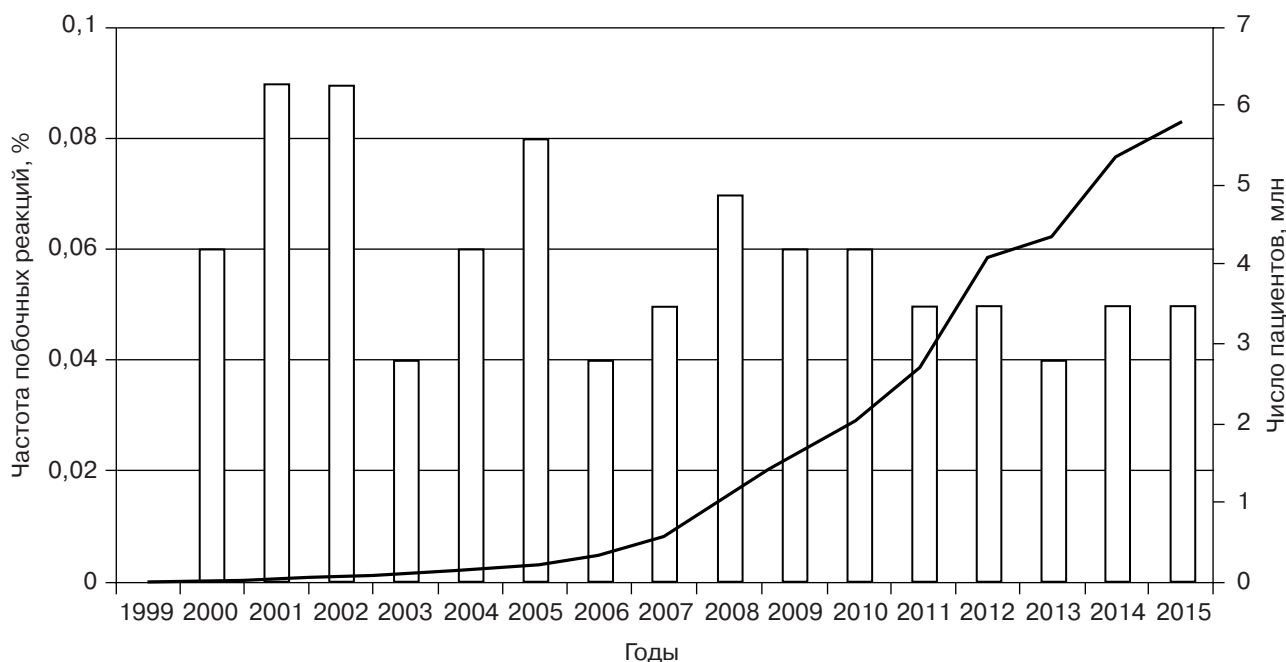
Высокая степень безопасности неионных ГМРКС на примере препарата второго поколения гадобутрола была подтверждена результатами проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования GARDIAN (Gadovist in Routine Diagnostic MRI – Administration in Non-selected Patients – Гадовист при применении в рутинной диагностической МРТ у пациентов без отбора), в котором принимали участие 17 стран (23 708 пациентов), включая Россию (1950 случаев) [9]. При средней дозе гадобутрола, составившей 0,11 ммоль/кг массы тела, общая частота побочных реакций была 0,7% независимо от наличия сердечно-сосудистых или почечных заболеваний. У пациентов с риском развития побочных реакций эта частота повысилась до 2,5%, а у детей (1142 пациента в возрасте до 18 лет) при дозе гадобутрола 0,13 (0,04–0,50) ммоль/кг массы тела

она была еще меньше – 0,5%. Серьезные осложнения встречались в 0,02% случаев.

При постмаркетинговом использовании гадобутрола (около 29 млн пациентов) за период с 1999 по 2015 г. общая частота побочных реакций составила 0,05% (рис. 1) [10].

В результате проведения исследования II–IV фазы было установлено, что для гадобутрола (6809 случаев) и препаратов сравнения – гадопентетовой кислоты ( $n = 1097$ ), гадодамида ( $n = 150$ ), гадоверсетамид (гадотеридола) ( $n = 555$ ) и гадотеровой кислоты ( $n = 155$ ) частота побочных явлений в обеих группах одинакова: наиболее часто встречалась тошнота (0,7%), остальные побочные реакции наблюдались реже (0,3% и менее) [10]. Реакции гиперчувствительности (тяжелой степени, включая смерть) были спорадическими (менее 0,1%) в обеих группах. Значительно более низкая частота побочных реакций при постмаркетинговом использовании гадобутрола, чем при проведении клинических исследований II–IV фазы, связана с субъективными факторами оценки этих реакций и разными мотивационными факторами при составлении отчетов. Результаты исследования подтвердили хорошую переносимость и высокое качество контрастирования при использовании препарата Гадовист в стандартных дозировках по широкому спектру показаний в разнообразных популяционных группах.

Согласно результатам двух исследований препарата Гадовист в одной стандартной дозе 0,1 ммоль/кг I и III фаз в 130 случаях у детей от 2 до 17 лет [11] и в 44 случаях у детей в возрасте от 0 до 2 лет [12, 13], частота, особенности и степень тяжести побочных реакций у детей всех возрастов, включая доношенных новорожденных, соответствуют профилю осложнений, которые встречаются у взрослых. Было об-



**Рис. 1.** Частота побочных реакций и число пациентов, у которых применяли препарат Гадовист в различные годы [10]

наружено, что профиль нежелательных явлений у самых маленьких пациентов сопоставим с профилем безопасности в более старших возрастных группах. Сообщается об одном случае рвоты, квалифицированном как нежелательная лекарственная реакция на Гадовист легкой степени выраженности. Наиболее частыми несерьезными нежелательными явлениями, не связанными с введением препарата Гадовист, были кашель, назофарингит, ринит, повышение температуры и рвота. Серьезные нежелательные явления, не связанные с использованием препарата Гадовист, наблюдались у 3 из 44 пациентов.

Хорошая переносимость препарата Гадовист у детей была подтверждена в исследовании IV фазы (GARDIAN), включающем более 1100 пациентов детского возраста, а также постмаркетинговыми наблюдательными исследованиями [14]. Частота развития нежелательных явлений у 1142 пациентов была низкой и составила 0,5%. Серьезных нежелательных явлений в данной популяции пациентов не наблюдалось.

Результаты исследования GARDIAN свидетельствуют о том, что Гадовист – это хорошо переносимое контрастное средство с превосходным качеством контрастирования даже при использовании относительно небольших доз. Гадовист имеет одинаковый профиль безопасности и переносимости как у детей, так и у взрослых, а также среди пациентов, входящих в группы риска (почечная недостаточность и т. д.).

Таким образом, 17-летний опыт применения одномолярного макроциклического гадобутирола у более чем 29 млн пациентов, включая детей без ограничения возраста и пожилых старше 65 лет, согласно данным 42 клинических исследований II–IV фазы, показал его безопасность в отношении развития острых побочных реакций, сравнимую с таковой при использовании полумолярных ГМРКС.

#### **Очень поздние побочные реакции при использовании ГМРКС**

Для всех внеклеточных ГМРКС время полувыведения у здоровых добровольцев составляет около

90–100 мин, время полного выведения – 24–48 ч [1]. Однако при патологии почек их выделение из организма значительно замедляется, и при тяжелой почечной недостаточности иногда даже требуется проведение гемодиализа для более полной элиминации ГМРКС. Несмотря на то что в основном ГМРКС выводятся из организма в неизменном виде, при детальном исследовании было обнаружено, что у некоторых препаратов из группы ГМРКС возможна частичная диссоциация хелатного комплекса с высвобождением свободного гадолия [15]. Поэтому при увеличении времени нахождения ГМРКС в организме повышается вероятность депонирования свободного гадолия в тканях, особенно если у применяемого ГМРКС недостаточно высокая стабильность комплекса, которая ведет к высвобождению свободных ионов  $Gd^{3+}$ , способных вызывать нежелательные биологические реакции, так как именно хелатирование (то есть создание комплекса с органическим хелатным агентом) гадолия многократно снижает его общую токсичность:



ЛД<sub>50</sub> для GdCl<sub>3</sub> при его внутривенном введении мышам равна 0,35 ммоль/кг, а Gd-DOTA – 10,6 ммоль/кг, то есть в 30 раз меньше [16]. Свободный гадолиний увеличивает экспрессию печеночных цитокинов и некоторых регулируемых цитокинами факторов транскрипции, таких как c-Jun, C/EBP-β и C/EBP-δ [16]. При прямом действии ионов Gd<sup>3+</sup> (0,2–20 мкМ) на нервные клетки *in vitro* наблюдаются оксидативный стресс, быстрое накопление в клетках радикалов кислорода и гибель клеток [17].

Таким образом, для максимальной безопасности больного в связи с возможностью развития отсроченных побочных реакций, обусловленных диссоциацией комплексов гадолиния, крайне важно знать, чем различаются существующие ГМРКС по своей стабильности и от каких физико-химических процессов зависит появление свободных ионов Gd<sup>3+</sup> в организме больного.

### Роль физико-химических свойств ГМРКС в депонировании гадолиния в организме

Хелатные комплексы гадолиния обладают низкой общей острой токсичностью, хотя у разных ГМРКС она неодинакова: среди макроциклических ГМРКС она наименьшая у гадобутрола [18]. Но самое важное, что указанные ГМРКС сильно отличаются по своей стабильности [19]. Наименьшей способностью к диссоциации, то есть наибольшей кинетической стабильностью, обла-

дают макроциклические ГМРКС (например, гадобутрол) [18]. Самой низкой как термодинамической, так и кинетической стабильностью обладают линейные неионные ГМРКС – гадодиамид и гадоверсетамид (табл. 1). Линейный заряженный гадопентетат имеет высокую равновесную термодинамическую стабильность, но его кинетическая стабильность все же ниже, чем у макроциклических комплексов.

Следует отметить, что в таблице 1 величины констант термодинамической стабильности при гомеостатическом значении рН крови 7,4 представлены в виде значений десятичных логарифмов, и истинные значения отличаются между неионными и ионными линейными ГМРКС более чем в 1000 раз. Еще в 1990-х годах эти факты были известны, но им не придавалось большого значения, хотя и отмечалось, что гадодиамид в отличие от гадопентетовой кислоты или гадобутрола вызывает псевдогипокальциемию, если уровень кальция определяется колориметрическими методами у больных после введения им гадодиамида [19]. О наличии такого феномена указано в инструкции по применению гадодиамида. При этом отмечается, что длительность псевдогипокальциемии увеличивается при почечной патологии. Однако предостережения об иной опасности для здоровья пациентов при введении ГМРКС с низкой стабильностью в то время не было.

Термодинамическая константа стабильности хелатов металлов

отражает степень аффинности металл-лигандного комплекса к лиганду. Чем выше значение константы, тем более термодинамически стабильным является комплекс.

Кроме константы термодинамической стабильности, рассчитываемой по значениям энтальпии и энтропии (энергетических барьеров) образования комплекса, большое значение имеет кинетическая стабильность, отражающая скорость образования и диссоциации комплекса гадолиний-хелат. Количественно она выражается в виде времени полужизни комплекса (T<sub>1/2</sub>). Кинетическая стабильность определяется потенциальной энергией (E), которую необходимо преодолеть, чтобы произошла реакция (например, диссоциации комплекса). Чем выше скорость диссоциации, тем больше вероятность высвобождения и депонирования свободного гадолиния в организме. Макроциклические ГМРКС имеют высокую энергию активации E<sub>a</sub> как для образования, так и для диссоциации комплекса, что свидетельствует об очень низких скоростях образования и диссоциации комплекса (табл. 2) [20].

Если константа термодинамической стабильности определяет соотношение концентраций хелата гадолиния и его свободных компонентов (гадолиния и хелата), то скорости образования и распада комплекса зависят от E<sub>a</sub> – от того, как быстро достигается состояние равновесия.

Физиологическую роль кинетических процессов для ГМРКС

Таблица 1

Параметры термодинамической стабильности линейных хелатов ГМРКС [20]

| ГМРКС (активная субстанция)        | Заряд    | Термодинамическая стабильность (log K <sub>therm</sub> , рН 14) | Условная стабильность (log K <sub>cond</sub> , рН 7,4) | Избыток свободного лиганда в лекарственной форме, мг/мл |
|------------------------------------|----------|---|--|---|
| Омнискан (гадодиамид)              | Неионное | 16,9  | 14,9   | 12  |
| Оптимарк (гадоверсетамид)          | Неионное | 16,6  | 15,0   | 28,4  |
| Магневист (гадопентетовая кислота) | Ионное   | 22,5  | 18,4   | 0,4   |
| Мультихэкс (гадобеновая кислота)   | Ионное   | 22,6  | 18,4   | 0,4   |

Параметры кинетической стабильности ГМРКС [20]

| ГМРКС                         | Заряд    | Скорость диссоциации $k_{obs}$ , $c^{-1}$ (рН 1,0) | Время полужизни ( $T_{1/2}$ при рН 1,0, рассчитанное на основании $k_{obs}$ ), ч | Время полужизни ( $T_{1/2}$ , экстраполированное для рН 7,4), лет |
|-------------------------------|----------|--|--|---|
| Дотарем (гадотероная кислота) | Ионное   | $2,1 \times 10^{-5}$<br>$3,2 \times 10^{-6}$       | 9<br>60  | > 1000  |
| Гадовист (гадобутрол)         | Неионное | $8,0 \times 10^{-6}$                               | 24   | > 1000  |
| Прохэнс (гадотеридол)         | Неионное | $6,3 \times 10^{-5}$<br>$5,9 \times 10^{-5}$       | 3<br>3   | >1000   |

изучили P. Wedeking et al. [21]. Они обнаружили сильную корреляцию между скоростями диссоциации хелатов и депонированием  $Gd^{3+}$  в тканях крыс (печень и бедренная кость). Следует отметить, что скорости диссоциации изучаемых ГМРКС определяли при рН 1,0, поскольку при физиологических рН диссоциация макроциклических ГМРКС идет слишком медленно, чтобы ее можно было измерить (более 1000 лет). Так, при рН 1,0 диссоциация макроциклического Gd-HP-DO3A (Прохэнс) – 3 ч, а для линейных Магневиста и Омнискана – 10 мин и 30 с соответственно [15].

Таким образом, скорости диссоциации макроциклических лигандов гадобутрола, гадотеридола и гадотерата значительно выше, чем для линейных ГМРКС.

Скорость диссоциации линейных хелатов зависит от протонирования и депротонирования хелата [21], поэтому диссоциация происходит заметно медленнее при нейтральных рН. И наоборот, в условиях закисления, при развитии патологического процесса в тканях, диссоциация линейных комплексов гадолиния идет более быстро. Этот процесс имеет гораздо большее значение для линейных лигандов, чем для макроциклических (скорость диссоциации для них на несколько порядков ниже).

Кинетическая стабильность ГМРКС также определяет скорость возможной трансметаллизации в присутствии положительно заряженных ионов других металлов, лимитирующим фактором

которой является скорость диссоциации комплекса ион  $Gd^{3+}$ -хелат. При изучении трансметаллизации ГМРКС с ионами цинка S. Laurent et al. [22, 23] обнаружили, что при инкубации макроциклических хелатов в нейтральной среде (гадотероная кислота, гадобутрол, гадотеридол) в течение 5000 мин (3,5 дня) заметной замены гадолиния на цинк не происходит, но этот процесс имеет место в случае линейных хелатов (гадолиамид, гадобеновая кислота). Эти данные были подтверждены экспериментами *in vivo*: в печени и бедренных костях мышей, которым вводили макроциклические ГМРКС, свободный  $Gd^{3+}$  не обнаружен [21]. В костях пациентов, которым вводили макроциклический гадотеридол, уровень  $Gd^{3+}$  был в 2,5–4,0 раза меньше, чем у тех, которым вводили неионный линейный гадолиамид [24].

Кроме того, важным критерием в определении потенциального высвобождения иона металла из комплекса является селективность хелатора по отношению к связанному иону металла по сравнению с другими эндогенными ионами металлов, особенно цинком, концентрация которого *in vivo* достаточно велика – 10–50 мМ. Если селективность хелатора низкая, то может происходить замещение иона  $Gd^{3+}$  в комплексе ионом  $Zn^{2+}$ , в результате чего могут возникнуть два нежелательных эффекта: накопление свободного гадолиния в организме и снижение уровня цинка, который необходим для нормального функционирования многих ферментов

и гормональных рецепторов. W.A. Gibby et al. [25] сравнили накопление  $Gd^{3+}$  в костной ткани человека после введения Омнискана и Прохэнса с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии. Костную ткань брали на анализ у пациентов, подвергшихся хирургическим операциям на суставах, через 2 нед после введения им гадолинийсодержащего препарата – Прохэнса или Омнискана в дозе 0,1 ммоль/кг. Накопление гадолиния в костной ткани после введения Омнискана составило  $1,18 \pm 0,787$  мкг Gd/г кости ( $n=10$ ), а после введения Прохэнса –  $0,466 \pm 0,387$  мкг Gd/г кости ( $n=8$ ), то есть в 2,5 раза меньше.

В отличие от комплексов с линейной открытой структурой (Омнискан), макроциклические хелаты (Гадовист) не вступают в реакции трансметаллизации с участием ионов цинка [18]. Скорость реакции трансметаллизации хелатов металлов *in vivo* существенно более медленная, чем скорость реального клиренса, но величина трансметаллизации приобретает физиологическое значение при значительном снижении почечной функции. Эффекты трансметаллизации при использовании препаратов с пониженной термодинамической устойчивостью (например, Омнискан) можно наблюдать, определяя экскрецию цинка с мочой. По данным J. Kimura et al. [26], у больных после введения Омнискана (0,1 ммоль/кг) экскреция цинка увеличивалась с  $44,6 \pm 10,9$  до  $1795 \pm 1273$  мкг, а после введения стабильных ГМРКС она была в пределах нор-

мы –  $75 \pm 39$  мкг. Кроме того, Омнискан в отличие от других линейных ГМРКС (например, Магневиста) по этой же причине вызывает эффект псевдогипокальциемии, нарушая точность колориметрических методов количественного определения уровня кальция в крови [19, 27].

Такие сильные различия в стабильности ГМРКС нашли отражение и в клинической практике. Именно в клинических условиях после введения Омнискана первые были отмечены такие феномены, как псевдогипокальциемия и нефрогенный системный фиброз.

#### **Псевдогипокальциемия при использовании линейных неионных ГМРКС**

Химическая природа псевдогипокальциемии заключается в следующем. Колориметрический индикатор, используемый для количественного определения кальция, способствует диссоциации непрочных комплексов гадолиамида или гадоверсетамида (но не влияет на более стабильные комплексы гадопентетовой кислоты или гадобутрола) и высвобождению  $Gd^{3+}$ , который вместо кальция взаимодействует с данным индикатором. При связывании двух ионов  $Gd^{3+}$  с двумя молекулами индикатора образуется макромолекулярный комплекс с другими оптическими свойствами (максимум поглощения ультрафиолетовых лучей в другой спектральной области), чем у комплекса кальция с этим индикатором. В результате прибор показывает псевдонизкий уровень кальция в крови [28].

Псевдогипокальциемия зависит от уровня гадолиамида (Омнискана) в крови, то есть от дозы и способности организма выделять его. У здорового пациента после однократной дозы нормальный уровень кальция будет определяться через 24 ч. У пациентов со сниженной функцией почек (например, у пожилых людей) экскреция гадолиамида замедля-

ется, и гадолиамид может влиять на точность определения кальция до 4–5 дней. При введении большей дозы Омнискана гадолиамид выделяется медленнее и более длительно влияет на точность определения уровня кальция.

#### **Роль стабильности ГМРКС в развитии нефрогенного системного фиброза**

Нефрогенный системный фиброз (НСФ) – это редкое системное заболевание, характеризующееся утолщением, индурацией и повышенной жесткостью (твердостью) кожи с возможным вовлечением других органов (легкие, печень, мышцы и сердце). Впервые НСФ был описан в 1997 г. в Калифорнии у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН).

Сначала данное заболевание было выявлено у пациентов с заболеваниями почек, и считалось, что это осложнение касается только кожи, поэтому его назвали нефрогенная системная дермопатия [29]. Позднее определили, что в этот процесс в той или иной степени вовлекаются внутренние органы (например, скелетные мышцы, структуры диафрагмы, сердце, печень, легкие) и правильнее его называть нефрогенный системный фиброз. Такой диагноз ставится гистологически, с помощью микроскопического исследования препаратов кожи. T. Grobner был первым, кто предположил, что ГМРКС могут быть пусковым механизмом НСФ [30]. При этом оказалось, что НСФ возникает при использовании не всех ГМРКС, а чаще всего после внутривенного введения Омнискана. P. Marckmann et al. [31, 32] сообщили о 13 пациентах, которым многократно вводился гадолиамид до развития НСФ. Авторы не смогли выделить каких-либо других значимых причин развития НСФ у всех этих пациентов. Время развития первых признаков НСФ после введения ГМРКС составляло от 2 до 75 дней

(медиана 25 дней). Тяжелая степень НСФ была у 7 (54%) пациентов, и один из них умер спустя 21 мес после введения гадолиамида.

По данным трех европейских исследований, общим фактором при развитии НСФ было то, что всем 20 пациентам вводился гадолиамид [33, 34]. P. Evenepoel et al. [34] еще в 2004 г. сообщили о двух случаях тяжелых осложнений, к которым присоединился НСФ, у пациентов, находящихся на гемодиализе.

В то же время A.S. Peak, A. Sheller [35] отметили, что не у всех пациентов с почечной патологией, которым вводили ГМРКС, развивается НСФ. Дополнительными факторами риска этого осложнения являются ацидоз и большие дозы эритропоэтина, гиперфосфатемия, хирургические вмешательства, заболевания печени, гиперкоагуляция и любые воспалительные процессы.

T.A. Collidge et al. [36] провели ретроспективное исследование случаев возникновения НСФ у больных с почечной недостаточностью после введения им ГМРКС. В период с 2000 по 2006 г. из 1826 человек, которым проводили МРТ (из них у 408 – с контрастным усилением), НСФ развился у 14, из них у 13 использовали гадолиамид. Причем у пациентов с НСФ доза введения гадолиамида ( $0,39$  ммоль/кг) была выше, чем у пациентов без НСФ ( $0,23$  ммоль/кг).

Клинические симптомы НСФ следующие [37]:

- утолщение кожи с пигментными изменениями или без них;
- в большинстве случаев отек нижних конечностей;
- прогрессирующее отвердение кожи, сопоставимое с «peau d'orange» (апельсиновая корка);
- контрактура суставов;
- покраснение, зуд и ощущение жжения.

Частота развития НСФ у больных с почечной недостаточностью и инфекционными заболеваниями, которым вводили Омнис-

кан, составила 6,7%, а у пациентов без инфекционных заболеваний – 0,26% [23].

J.L. Abraham et al. [38] провели ретроспективное исследование содержания гадолиния в 43 образцах кожи 20 пациентов, у которых развился НСФ после введения гадодиамида, и у 1 пациента, находившегося на диализе, у которого НСФ после введения не возник, в период от 16 до 1991 дня после МРТ-исследования пациентов. С помощью сканирующей электронной микроскопии и рентгеновской спектроскопии в коже больных с НСФ во всех случаях был выявлен гадолиний, но его не наблюдали у пациента без НСФ. Концентрация гадолиния в биопсийных образцах кожи возрастала со временем у 60% пациентов. Она начинала снижаться только через 23 мес после первой дозы гадодиамида. Во всех образцах с депонированным гадолинием присутствовали также фосфор, кальций и натрий. Величина отношения содержания кальция в депонирующей ткани коррелировала положительно с дозой гадодиамида и уровнем ионизированного кальция в сыворотке в момент введения ГМРКС. Результаты этого исследования в совокупности с ранее приведенными данными изучения НСФ позволяют сделать вывод о том, что *in vivo* путем трансметаллизации из гадодиамида высвобождается свободный  $Gd^{3+}$ , который депонируется по типу апатита. Впоследствии гадолиний может мобилизоваться из участков его депонирования в костях, что объясняет увеличение его концентрации в коже со временем у пациентов с НСФ.

Важно, что НСФ наблюдается только у пациентов с нарушенной функцией почек. Подавляющее число пациентов обычно находятся на диализе [39]. Согласно литературным данным, у всех больных с НСФ в 90% случаев или более вводили Омнискан [40].

### **Новые данные о роли нестабильности линейных хелатов гадолиния в его депонировании в головном мозге**

В 2014 г. Y. Errante et al. [41] в своем исследовании указали на зависимость увеличения интенсивности сигнала (ИС) в зубчатом ядре мозжечка от кумулятивного эффекта повторных доз линейных ГМРКС у пациентов с рассеянным склерозом или опухолями головного мозга. *Авторы предположили сходные механизмы этого эффекта с развитием НСФ при использовании ГМРКС с низкой стабильностью, таких как гадодиамид.* В это же время T. Kanda et al. сообщили о сходных эффектах при ретроспективном анализе использования гадодиамида и гадопентетовой кислоты. В обоих случаях клинических симптомов не наблюдалось [42].

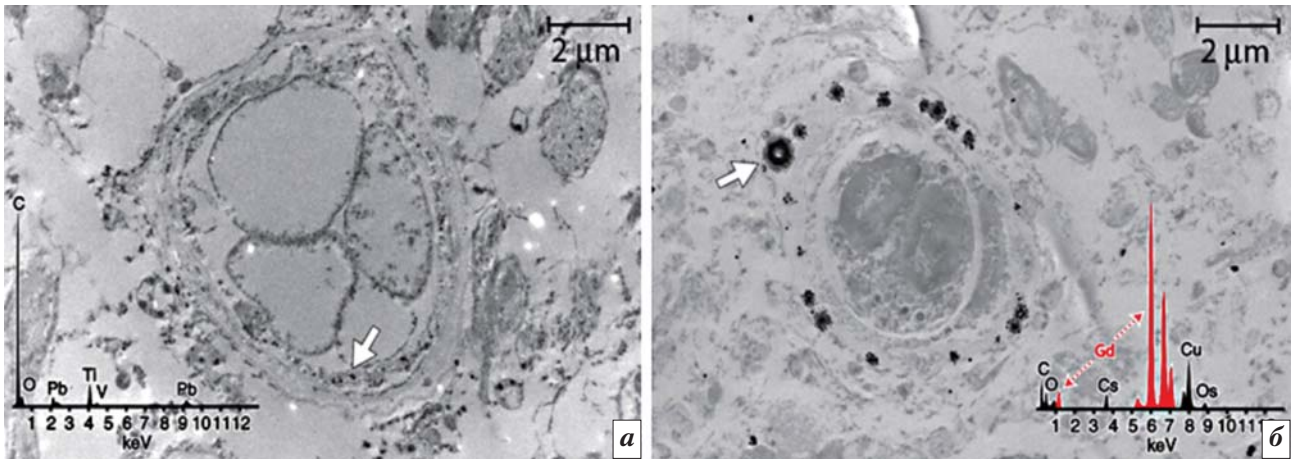
Впоследствии T. Kanda et al. показали, что не макроциклические, а только линейные ГМРКС вызывают отсроченное (через несколько месяцев) увеличение сигнала в зубчатом ядре на T1-взвешенных МРТ-изображениях [43]. Была найдена корреляция интенсивности сигнала с кумулятивной дозой гадолиния при его накоплении в тканях головного мозга (в основном в зубчатом ядре и бледном шаре) [44]. Авторами были получены гистологические доказательства присутствия гадолиния в виде больших фокусов в эндотелии головного мозга. В отличие от пациентов контрольной группы, у которых в нервной ткани не найдено гадолиния, у 13 пациентов, которым вводили Омнискан, после их смерти в нервной ткани с помощью плазменной масс-спектрометрии было найдено содержание гадолиния в количестве 0,1–58,8 мг/г ткани; данный уровень был прямо пропорционален дозе введенного гадолиния и степени усиления сигнала на T1-взвешенных изображениях ( $r=0,49-0,93$ ). У всех

пациентов, которым вводили Омнискан, функция почек была относительно нормальной в момент проведения МРТ с контрастным усилением. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии установлено наличие гадолиния в эндотелии сосудов и интерстиции (рис. 2) [44]. Денситометрический анализ показал, что в основном гадолиний депонируется в эндотелии сосудов, но 18–42% находится в интерстиции нервной ткани, что указывает на возможность проникновения соединительной гадолиния через гематоэнцефалический барьер.

Ранее [45] на культурах клеток было показано, что гадолиний в свободном виде намного лучше проникает в клетки, чем в составе хелаторов. При инкубации Gd-DTPA, Gd-DOTA, Gd-HPDO3A или Gd-DTPA-BMA в концентрации 1,5 мМ в течение 4 ч при 37 °С с культивируемыми клетками глиомы крыс (С6) или гепатомы крыс (НТС) было обнаружено, что величина гадолиния, поглощенного клетками, на порядок больше в случае Gd-DTPA-BMA (Омнискана) (рис. 3), чем других ГМРКС. Сравнение результатов, получаемых методами релаксометрии и масс-спектрометрии, показало, что в клетках присутствует только небольшая часть неизмененного Gd-DTPA-BMA (<2%), а остальная часть гадолиния проникла в клетки после высвобождения из комплекса DTPA-BMA. В то же время весь гадолиний, попавший в клетки после инкубации с Gd-HPDO3A, входил в состав интактного комплекса.

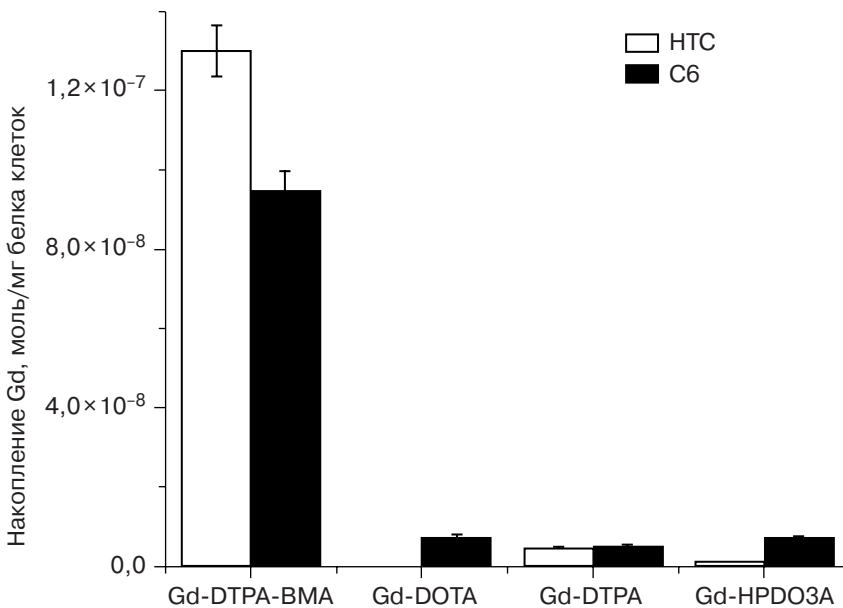
При этом замена фосфатного буфера (1 мМ) на буфер HEPES сильно уменьшала поглощение гадолиния клетками при их инкубации с Gd-DTPA-BMA, но не влияла на этот процесс при их инкубации с Gd-HPDO3A [45]. Следовательно, трансметаллизация, которая свойственна для ГМРКС с низкой стабильностью, зависит от состава среды инкубации, и фосфату принадлежит важная роль в этом процессе. Ус-





**Рис. 2.** Трансмиссионные электронные микрофотографии образцов зубчатого ядра контрольных пациентов (а) и тех, которым вводили Омнискан (б). Анализ рентгеновских спектров подтвердил наличие депонирования гадолиния (пик гадолиния указан красным цветом) в электронно-плотных образованиях (белая стрелка) у пациентов после контрастного усиления, но не у контрольных пациентов [44].

C – углерод; Cs – цезий; Cu – медь; Gd – гадолиний; O – кислород; Os – осмий; Pb – свинец; Ti – титан; V – ванадий



**Рис. 3.** Накопление гадолиния культивируемыми клетками глиомы крыс (C6) и гепатомы крыс (HTC) при инкубации с ГМРКС (1,6 mM) (4 ч при 37 °C) [45]

корение высвобождения гадолиния из состава Gd-DTPA-BMA способствует его поглощению культивируемыми клетками. Результаты этой экспериментальной работы согласуются с клиническими данными о том, что при анализе биоптата кожи задней части руки с помощью сканирующей электронной микроскопии и рентгеновской спектроскопии у 68-летней женщины с патологией печени и почек, находящейся на гемодиализе, через

3 нед после введения ГМРКС для исследования сердца гадолиний присутствует в стенке кровеносных сосудов только в участках нахождения фосфата кальция [46].

Дальнейшие исследования роли различных факторов в стабильности ГМРКС *in vitro* и у животных также показали влияние на высвобождение гадолиния из состава хелаторов ионов цинка и фосфатов. При сравнении стабильности ГМРКС в присутст-

вии ионов цинка или кальция в воде, фосфатном буфере и сыворотке крови методом протонной ядерной магнитно-резонансной релаксометрии было показано, что цинк в отличие от кальция обменивается с гадолинием только линейных ГМРКС, но не макроциклического гадоутрола [47]. В связи с этим интересно отметить, что уровень цинка выше в мозжечке и стволе мозга, чем в полушариях головного мозга, а проницаемость гематоэнцефали-

ческого барьера повышается при увлечении уровня цинка [48]. Таким образом, повышенный уровень цинка у больного может способствовать как высвобождению гадолиния из его связи с линейными хелаторами, так и повысить способность соединений гадолиния проникать через гематоэнцефалический барьер. Стабильность линейных ГМРКС в сыворотке крови по сравнению с водными растворами уменьшалась, а макроциклических – не изменялась.

На основании этих данных можно заключить, что для повышения безопасности клинического использования ГМРКС следует применять наиболее стабильные макроциклические препараты (гадобутрол), а при использовании линейных ГМРКС необходимо учитывать условия (наличие фосфатемии, повышенного уровня цинка), которые ускоряют трансметаллизацию.

Подтверждением такого вывода могут служить и результаты, полученные в экспериментальных работах на крысах, которым в течение 2 нед вводили повышенные в 10 раз дозы (2,5 ммоль Gd/кг массы тела) линейных и макроциклических ГМРКС и затем оценивали величину сигнала на T1-взвешенных изображениях через 3 и 24 дня в глубоком ядре мозжечка (содержит зубчатое ядро) и бледном шаре [49]. Как и ожидалось, макроциклические препараты (гадобутрол и гадотероная кислота) не влияли на величину этого сигнала, а из линейных ГМРКС статистически достоверно увеличивали отношение МРТ-сигнала ядро мозжечка/мост головного мозга гадодамида и гадобеновая кислота, но не гадопентетовая кислота [49]. Эти данные свидетельствуют о том, что гадопентетовая кислота имеет большую стабильность, чем другие линейные ГМРКС, особенно гадодамида. При этом ни одно из указанных ГМРКС не влияло на отношение сигнала бледный шар/таламус, что, по-

видимому, обусловлено одинаковым количеством цинка и фосфатов в этих структурах.

Важно отметить, что величина депонирования свободного гадолиния зависит также от диагностической дозы и особенностей фармакокинетики ГМРКС. В частности, T. Sato et al. [50] показали, что хотя гадоксетовая кислота (Примовист) относится к ионным ГМРКС с линейной структурой, по сравнению с другими ГМРКС (в том числе макроциклическим средством гадо-теридолом (Прохэнсом)), она вызывает наименьшее накопление гадолиния в тканях (коже, печени, почках). Это может быть обусловлено как наличием двух путей элиминации Примовиста (преимущественное выделение препарата через печень с желчью у крыс с патологией почек), так и меньшей диагностической дозой (содержание гадолиния в 4 раза меньше). Наличие второго пути выведения препарата (через печень) значительно снижает риск развития нежелательных процессов, связанных с накоплением гадолиния, даже при наличии нарушений выделительной функции почек. С этой точки зрения следует считать безопасным применение Примовиста, в том числе у детей. До настоящего времени опыт применения этого препарата в педиатрии ограничен, хотя имеются публикации о его высокой диагностической эффективности и отличной переносимости в детской практике [51, 52].

#### **Возможное клиническое значение депонирования гадолиния в организме**

Несмотря на то что в настоящее время нет сведений о влиянии гадолиния, депонированного в костной ткани, зубчатом ядре и бледном шаре головного мозга, на эффективность лечебных мероприятий, необходимо отметить его теоретически возможное значение для тех пациентов, которым непосредственно после вве-

дения ГМРКС проводят лучевую терапию, так как гадолиний обладает способностью эффективно поглощать ионизирующее облучение, усиливая его поражающее действие на окружающие клетки. В литературе можно найти описание применения ГМРКС для нейтронзахватной [53, 54] и фотонзахватной [55] терапии при их введении непосредственно в опухоль или при внутривенной инъекции в составе липосом, которые захватываются клетками опухоли [56], что показано, например, для глиобластомы головного мозга [57]. Однако использование ГМРКС требует дальнейших серьезных исследований, в то время как если проводить лучевую терапию опухоли головного мозга, которая находится в области зубчатого ядра или бледного шара, где депонировался гадолиний, то есть большая вероятность более эффективного захвата фотонов и нейтронов в этих структурах и их повышенного лучевого поражения, что может быть весьма нежелательным, особенно при исходной сохранности этих структур головного мозга. Такую возможность обязательно следует учитывать, и перед проведением лучевой терапии головного мозга или даже просто перед использованием рентгеновских лучей с относительно высокой лучевой нагрузкой (например, мультиспиральная КТ с высоким пространственным разрешением или перфузионные КТ-исследования с контрастным усилением) целесообразно проверить наличие увеличенного сигнала на T1-взвешенных МРТ-изображениях в структурах головного мозга пациентов, особенно если им ранее (неоднократно) вводили ГМРКС с низкой стабильностью (типа Омнискана или Оптимарка).

#### **Заключение**

Гадолинийсодержащие магнитно-резонансные контрастные средства, внедренные в клиническую практику в 1988 г., успешно

используются по широкому спектру показаний (к 2006 г. у более чем 145 млн пациентов по всему миру). Имеющиеся препараты отличаются между собой по химическому строению и стабильности. В 2006 г. впервые появилось предположение о зависимости НСФ от введения ГМРКС. НСФ – редкое, но очень серьезное заболевание, в настоящее время оно выявлено у более чем 300 пациентов во всем мире. Для НСФ нет половых, возрастных или расовых различий, но есть различия в выборе того или иного конкретного ГМРКС. Недостаточная стабильность хелатного комплекса ГМРКС является важным фактором патогенеза НСФ. Наибольшая осторожность необходима при использовании ГМРКС с низкой стабильностью, к которым относятся неионные линейные вещества. После введения ГМРКС с пониженной стабильностью (Омнискана или Оптимарка) всегда высока вероятность депонирования гадолиния в организме пациента, в том числе в некоторых структурах головного мозга. При этом клинические проявления такого депонирования могут быть видны не сразу и не во всех случаях, так как решающим фактором является сочетание нескольких условий, существенная часть которых связана собственно с развитием заболевания. Кроме того, при использовании нестабильных комплексов гадолиния имеет место псевдогипокальциемия, которая приводит к ошибкам при количественном колориметрическом определении уровня кальция.

Таким образом, высвобождение ионов  $Gd^{3+}$  при введении в организм препаратов с низкой стабильностью может иметь серьезное клиническое значение, которое в настоящее время уже нельзя игнорировать, – развитие НСФ. При этом накопление гадолиния в различных тканях и некоторых отделах головного мозга в более низких концентрациях также нельзя признать абсолют-

но безвредным. Поэтому по возможности предпочтение должно быть отдано использованию более стабильных макроциклических препаратов, так как это существенно снижает не только риск развития НСФ, особенно при патологии почек, но и вероятность депонирования в некоторых важных структурах головного мозга. Необходимо подчеркнуть, что ни в коем случае не следует совсем отказываться от применения контрастного усиления при МРТ, так как получаемая информация чаще всего жизненно необходима для пациента и в любом случае по своей диагностической ценности и важности она значительно (на несколько порядков) превышает крайне низкую вероятность развития как острых, так и отсроченных осложнений, особенно при использовании макроциклических ГМРКС.

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **Финансирование**

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### **Литература / References**

1. Bellin M.-F., Van Der Molen A.J. Extracellular gadolinium-based contrast media: An overview. *Eur. J. Radiol.* 2008; 66: 160–7.
2. ESUR 2016. 9.0 Contrast Media Guidelines. <http://www.esur.org/esur-guidelines/>
3. Voth M., Rosenberg M., Breuer J. Safety of gadobutrol, a new generation of contrast agents: experience from clinical trials and post-marketing surveillance. *Invest. Radiol.* 2011; 46 (11): 663–71.
4. Dillman J.R., Ellis J.H., Cohan R.H., Strouse P.J., Jan S.C. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *Am.*

*J. Roentgenol.* 2007; 189 (6): 1533–8.

5. Prince M.R., Zhang H., Zou Z., Staron R.B., Brill P.W. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (2): W138–43.
6. Runge V.M. Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2000; 12: 205–13.
7. Raisch D.W., Garg V., Arabyat R., Shen X., Edwards B.J., Miller F.H. et al. Anaphylaxis associated with gadolinium-based contrast agents: data from the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System and review of case reports in the literature. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2014; 13 (1): 15–23.
8. Aran S., Shaqdan K.W., Abuju-deh H.H. Adverse allergic reactions to linear ionic gadolinium-based contrast agents: experience with 194, 400 injections. *Clin. Radiol.* 2015; 70: 466–75.
9. Endrikat J., Vogtlaender K., Dohanish S., Balzer T., Breuer J. Safety of gadobutrol: results from 42 clinical phase II to IV studies and postmarketing surveillance after 29 million applications. *Invest. Radiol.* 2016; 51 (9): 537–43.
10. Prince M.R., Lee H.G., Lee C.H., Youn S.W., Lee I.H., Yoon W. et al. Safety of gadobutrol in over 23,000 patients: the GARDIAN study, a global multicentre, prospective, non-interventional study. *Eur. Radiol.* 2016. DOI 10.1007/s00330-016-4268-8
11. Hahn G., Sorge I., Gruhn B., Glutig K., Hirsch W., Bhargava R. et al. Pharmacokinetics and safety of gadobutrol-enhanced magnetic resonance imaging in pediatric patients. *Invest. Radiol.* 2009; 44 (12): 776–83.

12. Kunze C., Mentzel H.J., Krishnamurthy R., Fleck R., Stenzel M., Bhargava R. et al. Pharmacokinetics and safety of macrocyclic gadobutrol in children aged younger than 2 years including term newborns in comparison to older populations. *Invest. Radiol.* 2016; 51 (1): 50–7.
13. Hahn G. Open-label, Multicenter, Pharmacokinetic and Safety Study in Children Below 2 Years of Age Undergoing a Contrast-enhanced MRI with an Intravenous Injection of a Single Standard Dose of Gadobutrol. Abstract #SSM20-04. Radiological Society of North America (RSNA) Scientific Assembly and Annual Meeting. 2014, Nov. 30 – Dec. 5; USA. IL. Chicago. [rsna2014.rsna.org/program/details/?emID=14008140](http://rsna2014.rsna.org/program/details/?emID=14008140) (Accessed January 3, 2015).
14. Glutig K., Bhargava R., Hahn G., Hirsch W., Kunze C., Mentzel H.J. et al. Safety of gadobutrol in more than 1,000 pediatric patients: subanalysis of the GARDIAN study, a global multicenter prospective non-interventional study. *Pediatr. Radiol.* 2016; 46 (9): 1317–23.
15. Morcos S.K. Extracellular gadolinium contrast agents: Differences in stability. *Eur. J. Radiol.* 2008; 66: 175–9.
16. Rai R.M., Yang S.Q., McClain C., Karp C.L., Klein A.S., Diehl A.M. Kupffer cell depletion by gadolinium chloride enhances liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Am. J. Physiol.* 1996; 270 (6; Pt 1): G909–18.
17. Xia Q., Feng X., Huang H., Du L., Yang X., Wang K. Gadolinium-induced oxidative stress triggers endoplasmic reticulum stress in rat cortical neurons. *J. Neurochem.* 2011; 117: 38–47.
18. Vogler H., Platzek J., Schuhmann-Giampieri G., Frenzel T., Weinmann H.J., Radüchel B. et al. Pre-clinical evaluation of gadobutrol: a new, neutral, extracellular contrast agent for magnetic resonance imaging. *Eur. J. Radiol.* 1995; 21 (1): 1–10.
19. Prince M.R., Erel H.E., Lent R.W., Blumenfeld J., Kent K.C., Bush H.L., Wang Y. Gadodiamide administration causes spurious hypocalcemia. *Radiology.* 2003; 227: 639–46.
20. Schmitt-Willich H. Stability of linear and macrocyclic gadolinium based contrast agents. *Br. J. Radiol.* 2007; 80: 581–2, 584–5.
21. Wedeking P., Kumar K., Tweedle M.F. Dissociation of gadolinium chelates in mice: relationship to chemical characteristics. *Magn. Reson. Imaging.* 1992; 10: 641–8.
22. Laurent S., Elst L.V., Copoix F., Muller R.N. Stability of MRI paramagnetic contrast media: a proton relaxometric protocol for transmetallation assessment. *Invest. Radiol.* 2001; 36: 115–22.
23. Laurent S., Elst L.V., Muller R.N. Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. *Contrast. Media Mol. Imaging.* 2006; 1: 128–37.
24. White G.W., Gibby W.A., Tweedle M.F. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd (HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Invest. Radiol.* 2006; 41: 272–8.
25. Gibby W.A., Gibby K.A., Gibby W.A. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Invest. Radiol.* 2004; 39: 138–42.
26. Kimura J., Ishiguchi T., Matsuuda J., Ohno R., Nakamura A., Kamei S. et al. Human comparative study of zinc and copper excretion via urine after administration of magnetic resonance imaging contrast agents. *Radiat. Med.* 2005; 23: 322–6.
27. Emerson J., Kost G. Spurious hypocalcemia after Omniscan- or Opti-MARK-enhanced magnetic resonance imaging: an algorithm for minimizing a false-positive laboratory value. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004; 128 (10): 1151–6.
28. Lin S.P., Brown J.J. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007; 25: 884–99.
29. Shellock F.G., Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1999; 10: 477–84.
30. Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol. Dial. Transp.* 2006; 21: 1104–8.
31. Marckmann P., Skov L., Rossen K., Dupont A., Damholt M.B., Heaf J.G., Thomsen H.S. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2359–62.
32. Marckmann P., Skov L., Rossen K., Heaf J.G., Thomsen H.S. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fib-



- rosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 3174–8.
33. Wiginton C.D., Kelly B., Oto A., Jesse M., Aristimuno P., Ernst R. et al. Gadolinium-based contrast exposure, nephrogenic systemic fibrosis, and gadolinium detection in tissue. *AJR.* 2008; 190: 1060–8.
34. Evenepoel P., Zeegers M., Segaert S. et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel, disabling disorder in patients with renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 469–73.
35. Peak A.S., Sheller A. Risk factors for developing gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 1481–5.
36. Collidge T.A., Thomson P.C., Mark P.B. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology.* 2007; 245: 168–75.
37. Swartz R.D. et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. *Am. J. Med.* 2003; 114: 563–72.
38. Abraham J.L., Thakral C., Skov L. et al. Dermal inorganic gadolinium concentrations: evidence for in vivo transmetallation and long-term persistence in nephrogenic systemic fibrosis. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 273–80.
39. Okada S. et al. Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients. *Acta Radiologica.* 2001; 42: 339–41.
40. Thomson P.C., Collidge T.A., Mark P.B., Traynor J.P. Gadolinium contrast may be risky in kidney disease. *Br. Med. J.* 2007; 334: 1335–6.
41. Errante Y., Cirimele V., Mallio C.A. et al. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest. Radiol.* 2014; 49 (10): 685–90.
42. Kanda T., Ishii K., Kawaguchi H., Kitajima K., Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology.* 2014; 270 (3): 834–41.
43. Kanda T., Osawa M., Oba H. et al. High signal intensity in dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: association with linear versus macrocyclic gadolinium chelate administration. *Radiology.* 2015; 275 (3): 803–9.
44. McDonald R.J., McDonald J.S., Kallmes D.F., Jentoft M.E., Murray D.L., Thielen K.R. et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2015; 275 (3): 772–82.
45. Cabella C., Crich S.G., Corpillo D. et al. Cellular labeling with Gd(III) chelates: only high thermodynamic stabilities prevent the cells acting as 'sponges' of Gd<sup>3+</sup> ions. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2006; 1: 23–9.
46. Boyd A.S., Zic J.A., Abraham J.L. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56 (1): 27–30.
47. Харламов В.Г., Кулаков В.Н., Липенгольц А.А., Шимановский Н.Л. Стабильность гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств в присутствии ионов цинка и кальция в различных средах. *Вестник РГМУ.* 2016; 1: 73–8. [Kharlamov V.G., Kulakov V.N., Lipengol'ts A.A., Shimanovskiy N.L. Stability of gadolinium-based contrast agents in the presence of zinc and calcium ions in different media. *Vestnik RGMU.* 2016; 1: 73–8 (Russ.).]
48. Yorulmaz H., Seker F.B., Demir G., Yalçın I.E., Oztas B. The effects of zinc treatment on the blood-brain barrier permeability and brain element levels during convulsions. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013; 151 (2): 256–62.
49. Jost G., Lenhard D.C., Sieber M.A., Lohrke J., Frenzel T., Pietsch H. Signal Increase on unenhanced T1-weighted images in the rat brain after repeated, extended doses of gadolinium-based contrast agents: comparison of linear and macrocyclic agents. *Invest. Radiol.* 2016; 51: 83–9.
50. Sato T., Ito K., Tamada T. et al. Tissue gadolinium deposition in renally impaired rats exposed to different gadolinium-based MRI contrast agents: evaluation with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). *Magn. Reson. Imaging.* 2013; 31 (8): 1412–7.
51. Tamrazi A., Vasanawala S.S. Functional hepatobiliary MR imaging in children. *Pediatr. Radiol.* 2011; 41 (10): 1250–8.
52. Yoon H.J., Jeon T.Y., Yoo S.Y. et al. Hepatic tumours in children with biliary atresia: single-centre experience in 13 cases and review of the literature. *Clin. Radiol.* 2014; 69 (3): e113–9.
53. Khokhlov V.F., Yashkin P.N., Silin D.I., Djorova E.S., Lawaczek R.

- Neutron capture therapy with gadopentetate dimeglumine: experiments on tumor-bearing rats. *Acad. Radiol.* 1995; 2 (5): 392–8.
54. Hofmann B., Fischer C.O., Laczek R., Platzek J., Semmler W. Gadolinium neutron capture therapy (GdNCT) of melanoma cells and solid tumors with the magnetic resonance imaging contrast agent gadobutrol. *Invest. Radiol.* 1999; 34 (2): 126–33.
55. Goorley T., Nikjoo H. Electron and photon spectra for three gadolinium-based cancer therapy approaches. *Radiat. Res.* 2000; 154 (5): 556–63.
56. Dewi N., Mi P., Yanagie H., Sakurai Y., Morishita Y., Yanagawa M.J. et al. In vivo evaluation of neutron capture therapy effectivity using calcium phosphate-based nanoparticles as Gd-DTPA delivery agent. *Cancer Res. Clin. Oncol.* 2016; 142 (4): 767–75.
57. Peters T., Grunewald C., Blaickner M., Ziegner M., Schütz C., Iffland D. et al. Cellular uptake and in vitro antitumor efficacy of composite liposomes for neutron capture therapy. *Radiat. Oncol.* 2015; 10: 52.

Поступила 01.06.2016  
Принята к печати 29.06.2016