

Диагностика артериовенозного шунтирования крови в легких методом перфузионной сцинтиграфии в клинике и эксперименте

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова
e-mail: zolotnitskaya.v@yandex.ru

Реферат

Предлагается способ количественного определения объема артериовенозного шунтирования крови методом перфузионной сцинтиграфии легких у больных с аномалиями развития (артериовенозные фистулы легких, болезнь Рандю–Ослера–Уэбера, печеночно-легочный синдром) и у пациентов с другими заболеваниями легких, сопровождающимися выраженной гипоксемией. При экспериментальном исследовании (моделирование ХОБЛ и ТЭЛА у крыс) были получены данные о том, что артериовенозное шунтирование крови в легких является важным механизмом регуляции органной и системной гемодинамики.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, перфузионная сцинтиграфия, артериовенозное шунтирование, артериовенозные фистулы легких, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких, моделирование, эксперимент, крыса.

Zolotnitskaya V. P.

Diagnosis of arteriovenous blood shunting in the lungs by means of perfusion scintigraphy in clinical practice and experiment

Saint-Petersburg Pavlov's State Medical University, institute of Pulmonology
e-mail: zolotnitskaya.v@yandex.ru

Abstract

The article proposes a way to quantify the amount of arteriovenous shunting of blood by lung perfusion scintigraphy in patients with congenital malformations (arteriovenous fistula, Osler-Rendu-Weber pulmonary disease, hepato-pulmonary syndrome) and in patients with other diseases of the lungs, accompanied by severe hypoxemia. In the experimental study (simulation of COPD and pulmonary embolism in rats) we founded out that the arteriovenous shunting of blood in the lungs is an important mechanism of the regulation of organal and systemic hemodynamics.

Keywords: single photon emission tomography, perfusion scintigraphy, arteriovenous shunt, arteriovenous fistula, acute pulmonary embolism, chronic obstructive pulmonary disease, modeling, experiment, rat.

Введение

Артериовенозное шунтирование крови играет важную роль в развитии дыхательной недостаточности и развивается при целом ряде заболеваний и патологических состояний системы внешнего дыхания и кровообращения: артериовенозные фистулы легких, болезнь Рандю–Ослера–Уэбера, печеночно-легочный синдром, тяжелое течение заболеваний, сопровождающихся выраженной гипоксемией, — тромбоэмболия легочной артерии, первичная легочная гипертензия, хроническая обструктивная патология легких [1, 2, 4, 6, 8, 9]. Например, при эмфиземе легких объем венозной крови возрастает до 25–30 % минутного объема кровообращения. При шунтировании бедная кислородом венозная кровь или полностью минует легочное циркуляторное русло — анатомический шунт (при внутрисердечных и внутрилегочных сосудистых дефектах), или проходит через сосуды в участках легких, где не происходит газообмен — альвеолярный шунт, например, через сосуды, расположенные в зонах полного ателектаза. В этом случае отношение V_a/Q (соотношение вентилиации и перфузии) приближается к 0 (истинный

или абсолютный шунт). В норме величина легочного шунта не превышает 5 % сердечного выброса, а проявление заболевания обычно становится заметным, когда артериовенозный сброс неоксигенированной крови превышает 30 % минутного объема кровообращения.

Решающая роль в диагностике анатомических шунтов принадлежит ангиопульмонографии, которая позволяет достоверно определить локализацию, число, размеры и распространенность патологического образования [7]. Магнитно-резонансная ангиография в состоянии показать только крупные фистулы [5]. МСКТ-ангиография по разрешающей способности приближается к традиционной ангиографии, но для улучшения визуализации сосудистых структур пациенту внутривенно вводится рентгенологическое йодсодержащее контрастное вещество, которое может оказывать нефротоксическое воздействие, способствовать развитию в легочной ткани альвеолярных и интерстициальных изменений, а также не рекомендуется больным с тяжелым общим состоянием, сахарным диабетом, тиреотоксикозом. Перфузионная

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

сцинтиграфии и/или однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких (ОФЭКТ) не имеет противопоказаний для применения и дает возможность уточнить наличие артериовенозного шунта и обеспечить его точный количественный расчет.

Материал и методы исследования

Клиническая часть работы включала обследование 29 пациентов, направленных с подозрением на артериовенозное шунтирование: 21 пациент — артериовенозные фистулы (АВФ), в том числе 3 пациента — с болезнью Рандю–Ослера–Уэбера, с

печеночно-легочным синдромом — 2 пациента, с острой массивной ТЭЛА — 3 пациента, с тяжелой ХОБЛ — 2 пациента, первичной легочной гипертензией — 1 пациент.

Предлагаемый способ количественного определения объема артериовенозного шунтирования крови методом перфузионной сцинтиграфии легких — новая медицинская технология ФС № 2011/081 от 12 мая 2011 г.

Исследование выполняли на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (ОФЭКТ), который позволяет выполнять скан всего тела, томографию и планарное исследование легких. Больному внутривенно вводили радиофармацевтический препарат (РФП), представляющий собой крупные белковые частицы, меченные радионуклидом (гамма-излучателем), и вызывающий временную эмболизацию артериолокапиллярного русла легких в дозе 1,0–1,5 МБк на 1 кг веса тела. Во избежание получения ложноположительных результатов при приготовлении и использовании комплекса ^{99m}Tc -МАО производили согласно прилагаемой инструкции фирмы-изготовителя. Исследование начинали в течение 5–15 мин после введения препарата. Для определения наличия артериовенозного шунтирования крови пациента обследовали на ОФЭКТ в положении лежа в режиме Total Body (непрерывное сканирование тела), скорость сканирования — 10 см/мин, с набором 1200–1500 тыс. импульсов на скан. В норме введенный радиофармпрепарат должен полностью накапливаться в легких, при этом на долю фона в среднем приходится 1/10 часть всей введенной активности препарата. При наличии артериовенозного сброса крови из малого в большой круг кровообращения на сцинтиграмме появляется, кроме изображения легких, наиболее отчетливо изображение головного мозга, почек, печени и селезенки (рис. 1). Это и служит критерием наличия шунтирования.

На ОФЭКТ обработка исследования и количественный расчет артериовенозного шунтирования проводили в смотровом редакторе (Generic Viewer), последовательно вводя зоны интереса на область легких, головного мозга, мочевыделительной системы, желудочно-кишечный тракт, верхние и нижние конечности (рис. 2). Проводили расчет количества импульсов в легких и суммарный расчет количества импульсов других органов и систем. Подсчитывается процент общего шунтирования по формуле:

$\text{Ш} = \Sigma I_2 \times 100 \%$, где Ш — процент артериовенозного шунтирования; Σ — сумма удельных активностей всех органов; I_1 — удельная активность легких (импульсы); I_2 — удельная активность органа (импульсы).

Сцинтиграфию по принципу планарной гамма-камеры выполняли в основном у детей и тогда, когда необходимо было дополнительно фиксировать пациента, а также исключить эффект клаустрофобии. Статическую перфузионную сцинтиграфию легких выполняли по стандартной методике — в прямой, задней, правой и левой боковой проекциях. Подсчитывали время набора — 300 тыс. импульсов на сцинтиграмму легких. Визуально оценивали состояние

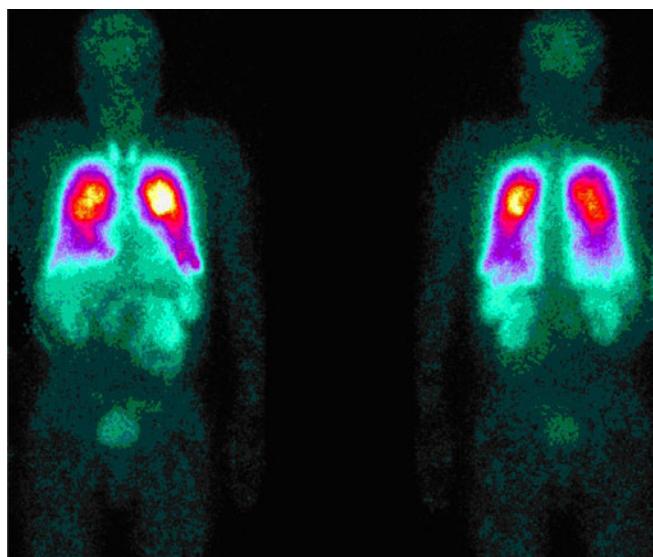


Рис. 1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография больного Ш., 58 лет, диагноз — болезнь Рандю–Ослера–Уэбера, выполненная в режиме сканирования всего тела. На сцинтиграмме выявляется, кроме изображения легких, изображение головного мозга, почек, печени, верхних и нижних конечностей

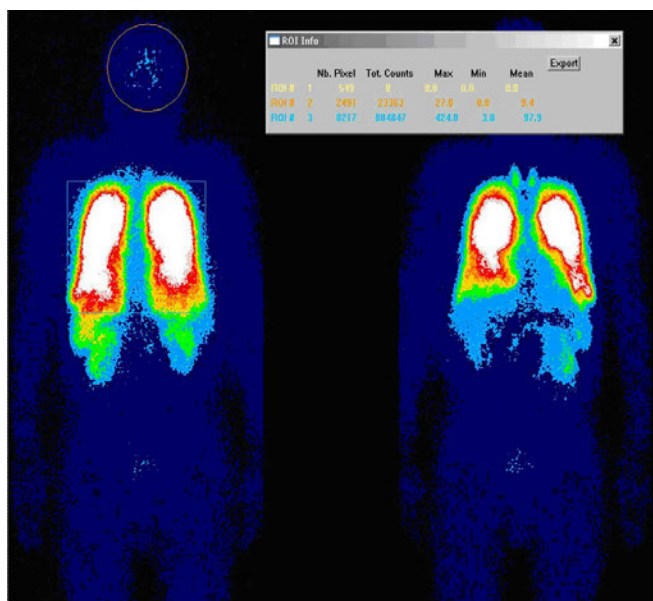


Рис. 2. Методика обработки исследования и количественный расчет артериовенозного шунтирования на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе в смотровом редакторе (Generic Viewer). Последовательно вводятся зоны интереса на области легких, головного мозга. Далее по зонам интереса на другие органы. Рассчитывается количество импульсов в каждой выделенной зоне

кровообращения в легких и наличие шунтирования крови. Если у пациента наблюдается шунтирование крови, дополнительно выполняли сканы головного мозга и почек (рис. 3), при этом количество импульсов на каждый дополнительный скан набиралось за такой же промежуток времени, как и для скана легких. Затем суммировалось количество импульсов головного мозга и почек и рассчитывался шунт по той же формуле.

При выполнении исследования установлен шунт «справа налево» и проведен расчет количества шунтируемой крови в различные органы и системы у 27 пациентов, у 2-х больных артериовенозный шунт не определялся, выявлены пороки развития сердечно-сосудистой системы синего типа. Чувствительность метода для данной категории больных составила 93,1 %, специфичность — 100 %, точность — 96,6 %.

Экспериментальную часть работы составило моделирование у крыс тромбоэмболии легочной артерии (38 животных) и хронической обструктивной патологии легких (20 животных); 10 крыс составили контрольную группу.

Для изучения состояния микроциркуляции в легких у крыс была разработана специальная радионуклидная методика, в основу которой положена перфузионная сцинтиграфия с Тс-99м-макроагрегатами альбумина (Макротех, 99мТс). При внутривенном введении частицы препарата диаметром 10–90 мкм временно окклюдировать капиллярный кровоток, при этом эмболизации подвергается 1:10 000 часть легочных капилляров, что не отражается на гемодинамике и вентиляции легких. В экспериментальном исследовании мелких животных использование макроагрегатов альбумина оправдано для изучения легочного кровообращения и процессов артериовенозного шунтирования в легких, так как известно, что к микроциркуляторному руслу преимущественно относятся сосуды диаметром менее 80 мкм («граница раздела»), а диаметр прекапиллярных анастомозов начинается от 20 мкм [3]. Особенностью радионуклидной методики исследования мелких животных является необходимость введения малых объемов РФП с относительно высокой радиоактивностью. В связи с этим важным является методическая точность получения препарата. Для этого были использованы инсулиновые шприцы, которые позволили вводить животным от 0,05 до 0,1 мл РФП с активностью от 2 до 5 мБк. Таким образом, животным вводился радиофармпрепарат, аналогичный объему и удельной активности, как при обследовании больных (в пересчете на 1 кг веса), при этом лучевая нагрузка на работающий в лаборатории персонал снижалась в 50 раз.

Перед проведением радионуклидного исследования крысу взвешивали на напольных весах, так как необходимо было точно рассчитать дозу введения снотворного препарата (хлоралгидрат) из расчета 430 мг на 1 кг веса. Через 15–20 минут животное в состоянии физиологического сна фиксировалось на предметном столике, в положении на спине. Затем выделяли бедренную вену и медленно вводили РФП через тонкую иглу (0,2 мм в диаметре). Перфузион-

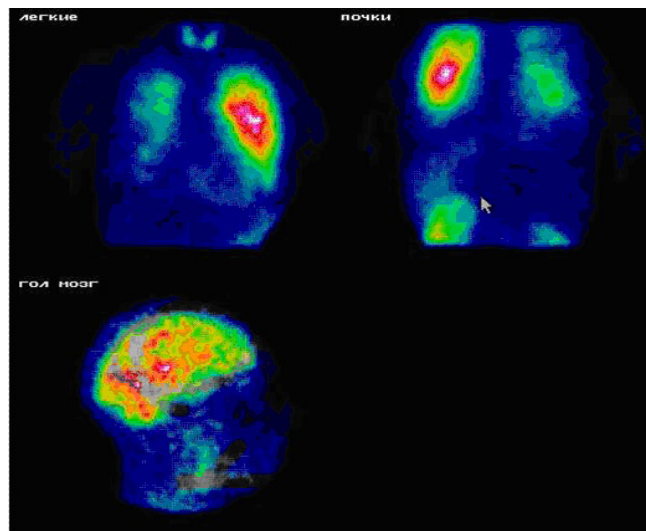


Рис. 3. Планарная сцинтиграфия больного Б., 6 лет, диагноз — «артериовенозные фистулы легких». Перфузионная сцинтиграфия легких в прямой проекции, определяются локальные и диффузные нарушения микроциркуляции в легких (больше справа), радиофармпрепарат накапливается в щитовидной железе. Перфузионная сцинтиграфия легких в задней проекции, определяется накопление радиофармпрепарата в почках, сцинтиграмма головы в боковой проекции, определяется активное накопление радиофармпрепарата в проекции головного мозга.

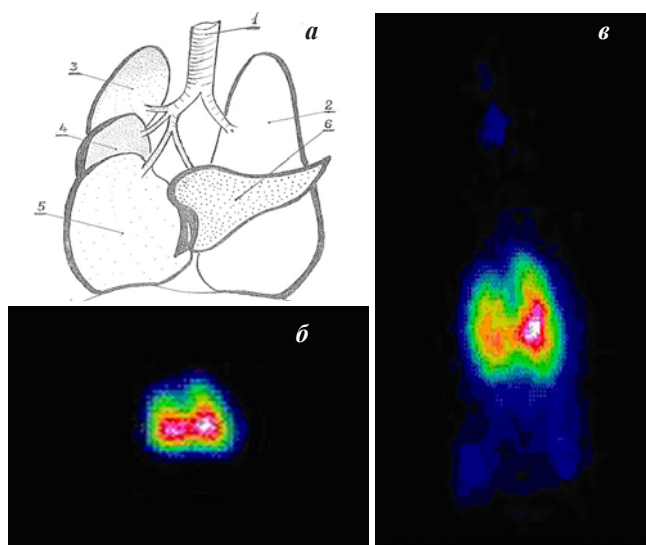


Рис. 4. Схема строения легких крысы — а: 1 — трахея; 2 — левое легкое, состоящее из одной доли; 3 — верхушечная доля правого легкого; 4 — сердечная доля правого легкого; 5 — диафрагматическая доля правого легкого; 6 — добавочная доля правого легкого; сцинтиграмма легких крысы в норме (задняя поверхность) — б; сцинтиграмма крысы с ХОБЛ, 30 день эксперимента — в. Выявлены нарушения микроциркуляции, регистрируется сброс крови «справа налево» по шунтам с фиксацией радиофармпрепарата в головном мозге и почках

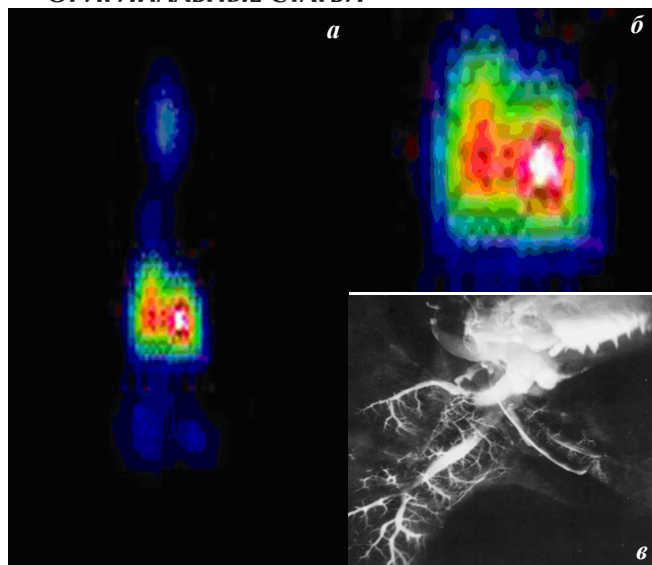


Рис. 5. Сцинтиграмма крысы с тромбоэмболией легочной артерии — *а*. Регистрируется сброс крови по шунтам с фиксацией радиофармпрепарата в головном мозге и почках. Сцинтиграмма легких крысы через 7 дней после тромбоэмболии — *б*. Выявляются мелкие дефекты кровотока в легких и зоны с гиперперфузией. Обзорная микроангиограмма комплекса «сердце — легкие» крысы с участком гиперперфузии и наличием коллатерального артериального кровотока — *в*

ную сцинтиграфию легких у крысы выполняли на гамма-камере Sigma -410S (США, ФРГ). Животное в фиксированном положении лежа на спине ориентировали перед детектором гамма-камеры таким образом, чтобы центр сцинтилляционного кристалла приходился на грудную клетку крысы. После этого производили сбор информации с набором 10 000 импульсов, в матрице $256 \times 256 \times 1$, в режиме увеличения изображения. Информация записывалась и хранилась на магнитных дисках, с которых в последующем считывалась для детального анализа. Анализ сцинтиграмм осуществлялся визуально и путем компьютерной обработки с помощью программы, позволяющей оценить интенсивность микроциркуляции в каждом легком. Полученные количественные показатели, характеризующие интенсивность кровотока в легких в физиологическом состоянии, представляли особый интерес, поскольку служили отправной точкой для расчета дефицита перфузии и для сопоставления с данными, полученными в динамике экспериментального моделирования ХОБЛ через 15, 30, 60 суток, а также моделирования ТЭЛА.

При визуальном анализе сцинтиграмм легких крыс в норме была установлена определенная неравномерность перфузии с относительным преобладанием ее в правом легком (рис. 4, *б*). Форма и размеры легочных полей на сцинтиграмме соответствовали анатомическим. Наибольшее количество импульсов приходилось на центральные и нижние отделы обоих легочных полей с некоторым разряжением в области верхушек. На правое легкое приходилось $62,08 \pm 2,34$ %, а на левое — $37,92 \pm 2,24$ % введенной активности препарата. Относительное преобладание интенсивности микроциркуляции в правом легком

обусловлено анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания у крыс, а именно, наличием большого 4-х долевого правого легкого и одно долевого левого (рис. 4, *а*).

Следующей особенностью сцинтиграфического образа легких крыс являлось отсутствие четко выраженной тени от сердца и крупных сосудов. Легкие как бы сливались между собой, составляя единый комплекс. Такая особенность, в той или иной степени наблюдавшаяся у всех животных в норме, обусловлена наличием добавочной доли, расположенной центрально на поверхности сердца. При использовании методики построения изосчетных кривых на правое легкое обычно приходилось 5 кривых, а на левое — 4. Данная методика применялась для оценки диффузной неравномерности распределения РФП, что устанавливали по деформации хода одной или более изосчетных кривых.

Для оценки артериовенозного шунтирования сравнивали накопление РФП в легких с накоплением его в большом круге кровообращения (головном мозге, почках, других органах). Было установлено, что в норме у крыс сброс крови по артериовенозным шунтам отсутствует или составляет менее 2 % от общей введенной активности.

Моделирование ХОБЛ производили в экспериментальной камере, в которой животные подвергались 30-минутным экспозициям диоксида азота три раза в день с интервалом между экспозициями 30 мин на протяжении 15, 30 и 60 дней. Концентрация диоксида азота определялась колориметрическим методом и составляла 30–40 мг/м³. По данным перфузионной сцинтиграфии легких через 15 суток у всех животных выявлены диффузные нарушения микроциркуляции, а также локальные субсегментарные изменения кровотока, преимущественно расположенные в верхних отделах легких. Через 30 суток после начала эксперимента нарушения кровообращения в легких носили как диффузный, так и локальный характер. Локальные изменения перфузии проявлялись субсегментарными и сегментарными нарушениями перфузии, расположенными в правом легком преимущественно в верхушечной и добавочной доле, в левом легком в верхних отделах. Кроме этого, у 29 % крыс имел место сброс крови по шунтам в большой круг кровообращения. Процент шунтирования составил $15,4 \pm 2,7$ % (рис. 4, *в*). При дальнейшем проведении эксперимента нарушения микроциркуляции увеличивались незначительно, а феномен артериовенозного шунтирования крови в легких не наблюдался ни у одной крысы. Вероятно, механизм появления артериовенозного шунтирования крови в легких при ХОБЛ проявляется в тех случаях, когда начинает увеличиваться давление в системе легочной артерии, а возникновения коллатерального кровообращения еще не происходит.

При экспериментальном моделировании тромбоэмболии легочной артерии мы использовали специально приготовленные сгустки крови, размером от 0,2 до 1,2 мм, пропуская их через иглы с соответствующим внутренним диаметром.

Из 12 экспериментальных наблюдений с массивной ТЭЛА у 10 животных (83 %) в острую фазу эмболии имел место разной степени выраженности сброс крови по шунтам в большой круг кровообращения. Процент шунтирования в острой фазе колебался от 8,3 до 31,2 % и в среднем составил $15,4 \pm 4,6$ %. При тромбоэмболии долевых и сегментарных ветвей легочной артерии у 8 животных из 14 (57 %) также наблюдались признаки артериовенозного шунтирования крови. Степень шунтирования достаточно широко варьировала — от 5 до 16 %, в среднем составляя $8,2 \pm 3,7$ %. При множественной тромбоэмболии мелких ветвей артериовенозный сброс крови по шунтам наблюдался у 35 % крыс, в среднем составляя 8 %.

Для иллюстрации артериовенозного шунтирования и компенсаторной гиперперфузии сохраненных участков легких при массивной эмболии можно привести следующий пример.

Лабораторной крысе № 23 исходно выполнена перфузионная сцинтиграфия, установлено нормальное состояние капиллярного кровообращения в легких. После введения тромбоэмболов диаметром 0,4 мм повторно выполнена сцинтиграфия (рис. 5, а). Определяются локальные нарушения кровотока в левом легком, добавочной и частично верхушечной долях справа. Достоверно отмечается фиксация микросфер в капиллярах большого круга кровообращения, преимущественно в почках и головном мозге. Это объясняется сбросом крови по шунтам, минуя капилляры легких, с последующим распределением их в микроциркуляторном русле большого круга кровообращения. Расчет показал, что сброс крови достигает 18 % от общей введенной активности. Животное в относительно удовлетворительном состоянии было помещено в отдельную клетку. На седьмой день животное повторно было взято в опыт, и было выполнено сцинтиграфическое исследование (рис. 5, б). На сцинтиграмме отмечается отсутствие артериовенозного шунтирования, наблюдается эффект гиперперфузии диафрагматической и частично сердечной долей. Сохраняются дефекты перфузии в

левом легком, хотя и отмечается некоторая тенденция к восстановлению микроциркуляции. При сопоставлении с данными микроангиографического исследования (рис. 5, в) видны коллатеральные анастомозы между артериями субсегментов. Представленное наблюдение иллюстрирует синхронную и эффективную работу трех важнейших компенсаторных механизмов, какими являются артериовенозное шунтирование, регионарная гиперперфузия и коллатеральное кровообращение в микроциркуляторном русле легких.

Выводы

В экспериментальном исследовании получены данные о том, что артериовенозное шунтирование возникает, когда резко увеличивается давление в системе легочной артерии. При ТЭЛА ему отводится место в самые первые, экстремальные моменты после развития сосудистой катастрофы. Если этот компенсаторный механизм способен поддерживать органную и системную гемодинамику и сохранить жизнеспособность организма на ранних этапах, то в дальнейшем появляется возможность включения более тонких сосудистых патофизиологических реакций, какими являются гиперперфузия (открытие резервной капиллярной сети в сохраненных участках легких) и коллатеральное кровообращение по мелким легочным артериям. При хронической обструктивной патологии легких начинает увеличиваться внутрилегочное давление на этапе развития «среднего» ХОБЛ, а другие компенсаторные патофизиологические механизмы в микроциркуляторном русле легких еще не успевают включиться.

Применение метода перфузионной сцинтиграфии и/или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у больных при диагностике в условиях специфической ситуации — наличии артериовенозного шунтирования крови в легких — вполне оправдано. При достаточной точности является доступной, не имеющей осложнений процедурой и позволяет количественно рассчитать объем внутрилегочного шунтирования крови.

Литература

1. Невзорова, В. А. Печеночно-легочный синдром и особенности его проявлений при циррозе печени, сочетающемся с хронической обструктивной болезнью легких / В. А. Невзорова [и др.] // *Терапевт. арх.* — 2009. — № 3.
2. Харрисон, Т. Р. Внутренние болезни. Кн. 5: Болезни сердечно-сосудистой системы / Т. Р. Харрисон. — 1995. — 448 с.
3. Caro, C. G. *The Mechanics of the Circulation* / C. G. Caro [et al]. — N.-Y.; Toronto: Oxford University Press, 1978.
4. Chilvers, E. R. *Clinical and physiological aspects of pulmonary arteriovenous malformations* / E. R. Chilvers // *British J. Hospital Med.* — 1988. — № 3. — P. 188–196.
5. Jeang, M. K. *Multiple Pulmonary Artery Aneurysms:*

New use to Magnetic Resonance Imaging / M. K. Jeang [et al] // *Am. J. Med.* — 1986. — Vol. 81. — P. 1001–1004.

6. Krowka, M. S. *Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after 99mTcMAA lung scanning* / M. S. Krowka [et al] // *Chest.* — 2000. — № 118. — P. 615–624.

7. Mosler, F. *Angiographischer Nachweis einer arteriovenösen Fistel* / F. Mosler // *Rad. diagn.* — 1990. — Vol. 31. — № 4. — P. 365.

8. Morphet, J. A. *Osler-Weber-Rendu syndrome* / J. A. Morphet // *CMAJ.* — 2006. — nov. — P. 175–1243.

9. Rodriguez-Roisin, R. *Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD)* / R. Rodriguez-Roisin [et al] // *Eur. Respir. J.* — 2004. — № 24. — P. 861–880.