



Учредители:
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
ООО «СП Минимакс»

Основан в ноябре 2001 года

научно-
практический
журнал

том 18

2019

№ 1 (69)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

В. И. Амосов, В. П. Золотницкая
Кровообращение в легких: лучевые методы
диагностики изменений микроциркуляции
в малом круге

5

V. I. Amosov, V. P. Zolotnitskaia
Blood circulation in the lungs: radiologic methods
of diagnosing microcirculation changes
in the small circle of circulation

К. В. Завадовский, М. О. Гуля
Хроническая постэмболическая легочная гипертензия:
возможности радионуклидных методов диагностики

17

K. V. Zavadovsky, M. O. Gulya
Chronic postembolic pulmonary embolism:
the role of radionuclide imaging

А. А. Морозов, Р. Р. Мовсесян
Особенности легочного кровотока и системной
гемодинамики у пациентов с тотальным аномальным
дренажем легочных вен

24

A. A. Morozov, R. R. Movsesian
Hemodynamic aspects of pulmonary and systemic
bloodflow in patients with total anomalous pulmonary
venous connection

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

А. Ю. Васильев, И. С. Обельчак
Мультисрезовая компьютерная томография
в диагностике повреждений магистральных сосудов
при огнестрельной травме груди

31

A. Yu. Vasil'ev, I. S. Obelchak
Multidetector computed tomography in the diagnosis
of lesions of the main vessels for gunshot injury
of the chest

А. О. Агафонов, В. И. Амосов, В. П. Золотницкая
Эффективность применения мультиспиральной
компьютерной томографии и однофотонной
эмиссионной компьютерной томографии
с ^{99m}Tc-МАО и цитратом Ga-67
в оценке распространенности рака легкого
при определении тактики оперативного вмешательства

39

A. O. Agafonov, V. I. Amosov, V. P. Zolotnitskaia
Effectiveness of use of CT and SPECT
with ^{99m}Tc-MAA and Ga-67 citrate
in assessing the expansion of lung cancer
in the determination of surgical intervention tactics

**Н. А. Кляус, М. А. Симакова, А. Л. Маслянский,
О. М. Моисеева**
Выявление системной склеродермии у пациентов
с легочной гипертензией

48

**N. A. Klyaus, M. A. Simakova, A. L. Maslyanskiy,
O. M. Moiseeva**
Detection of systemic sclerosis in patients
with pulmonary hypertension

М. В. Голубева, Н. А. Ильина, А. В. Каган
Особенности кровообращения легких
у детей с венолобарным синдромом

55 M. V. Golubeva, N. A. Ilyina, A. V. Kagan
Features of pulmonary circulation in children
with congenital pulmonary venolobar syndrom

**Н. С. Яковлева, А. А. Сперанская,
В. П. Золотницкая, Г. П. Орлова**
Диагностика и динамический контроль сосудистых
нарушений у пациентов с амиодарон-индуцированной
легочной токсичностью (АИЛТ)

**66 N. S. Yakovleva, A. A. Speranskaia,
V. P. Zolotnitskaia, G. P. Orlova**
Diagnosis and dynamic control of vascular disorders
in patients with amiodarone-induced pulmonary
toxicity (AIPT)

**И. С. Трусов, Е. М. Нифонтов, А. В. Бирюков,
Р. Д. Иванченко, Е. И. Мелиоранская,
В. В. Добровольский, Т. В. Гуляева, О. Э. Ивлева**
Применение оптической когерентной томографии
в визуализации сосудистой стенки коронарных артерий
до и после стентирования

**77 I. S. Trusov, E. M. Nifontov, A. V. Biryukov,
R. D. Ivanchenko, E. I. Melioranskaia,
V. V. Dobrovolskiy, T. V. Gulyaeva, O. E. Ivleva**
The use of optical coherence tomography imaging
of the vascular wall of the coronary arteries before
and after stenting

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

Original articles (experimental investigations)

**А. А. Карпов, Н. А. Аникин, Д. Е. Черепанов,
А. М. Михайлова, М. В. Краснова, С. С. Смирнов,
Н. С. Буненков, С. Г. Чефу, Д. Ю. Ивкин,
О. М. Моисеева, М. М. Галагудза**
Модель хронической тромбоэмболической легочной
гипертензии у крыс, вызванная повторным
внутривенным введением биodeградируемых
микросфер из альгината натрия

**86 A. A. Karpov, N. A. Anikin, D. E. Cherepanov,
A. M. Mihailova, M. V. Krasnova, S. S. Smirnov, N.
S. Bunenkov, S. G. Chefu, D. Y. Ivkin,
O. M. Moiseeva, M. M. Galagudza**
Model of chronic thromboembolic pulmonary
hypertension in rats, caused by repeated intravenous
administration of biodegradable microspheres from
sodium alginate

**Д. В. Султанов, В. К. Хугаева, А. В. Ардасенов,
А. А. Коваленко, А. М. Засеева**
Микроциркуляция легких при остром отеке легких

**96 D. V. Sultanov, V. K. Khugaeva, A. V. Ardasenov,
A. A. Kovalenko, A. M. Zaseeva**
Microcirculation of the lungs in acute pulmonary edema

Лекции

Lectures

Г. И. Лобов
Роль лимфатической системы
в гомеостазе интерстициальной жидкости в легких
и плевральной жидкости

104 G. I. Lobov
The role of the lymphatic system in the homeostasis
of the interstitial fluid in the lung and pleural liquid

Информация 113 Information

Regional hemodynamics and microcirculation

Editor-in-chief

N. N. Petrishchev (Saint-Petersburg, Russia).

Vice Editor

T. D. Vlasov (Saint-Petersburg, Russia).

Senior Associate Editor

S. N. Tultseva (Saint-Petersburg, Russia).

Associate Editors

V. I. Amosov (Saint-Petersburg, Russia),

N. A. Bubnova (Saint-Petersburg, Russia),

M. M. Galagudza (Saint-Petersburg, Russia),

D. P. Dvoretzky (Saint-Petersburg, Russia),

A. V. Muravyov (Yaroslavl, Russia),

G. G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia),

V. A. Tsyrlin (Saint-Petersburg, Russia),

E. V. Shlyakhto (Saint-Petersburg, Russia).

Editorial Board

V. V. Banin (Moscow, Russia),

E. R. Barantsevich (Saint-Petersburg, Russia),

N. A. Belyakov (Saint-Petersburg, Russia),

Jarle Vaage (Oslo, Norway),

A. Yu. Vasilyev (Moscow, Russia),

I. A. Vozniuk (Saint-Petersburg, Russia),

A. V. Gavrilenko (Moscow, Russia),

I. P. Dudanov (Petrozavodsk, Russia),

O. G. Zverev (Saint-Petersburg, Russia)

V. I. Kozlov (Moscow, Russia),

V. B. Koshelev (Moscow, Russia),

A. I. Krupatkin (Moscow, Russia),

V. E. Milyukov (Moscow, Russia),

K. M. Morozov (Moscow, Russia),

V. S. Nikiforov (Saint-Petersburg, Russia),

Axel Pries (Berlin, Germany),

Carlota Saldanha (Lisbon, Portugal)

D. A. Starchik (Saint-Petersburg, Russia),

S. K. Ternovoy (Moscow, Russia),

S. B. Tkachenko (Moscow, Russia),

A. N. Shishkin (Saint-Petersburg, Russia)

Научное медицинское издание

Регионарное кровообращение и микроциркуляция

Редакционная коллегия

д. м. н., профессор Петрищев Н. Н. — главный редактор

(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Власов Т. Д. — заместитель главного редактора

(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Тульцева С. Н. — ответственный секретарь

(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Амосов В. И. (Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург),

чл.-корр. РАН, профессор Галагудза М. М. (Санкт-Петербург),

чл.-корр. РАН, профессор Дворецкий Д. П. (Санкт-Петербург),

д. б. н., профессор Муравьев А. В. (Ярославль),

акад. РАН, профессор Хубулава Г. Г. (Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор Цырлин В. А. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

чл.-корр. РАН, профессор Банин В. В. (Москва),

д. м. н., профессор Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Беляков Н. А. (Санкт-Петербург),

профессор Вааге Г. (Осло, Норвегия),

чл.-корр. РАН, профессор Васильев А. Ю. (Москва),

д. м. н., профессор Вознюк И. А. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Гавриленко А. В. (Москва),

чл.-корр. РАН, профессор Дуданов И. П. (Петрозаводск),

д. м. н., профессор Зверев О. Г. (Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Козлов В. И. (Москва),

д. б. н., профессор Кошелев В. Б. (Москва),

д. м. н., профессор Крупаткин А. И. (Москва),

д. м. н., профессор Милюков В. Е. (Москва),

д. м. н., профессор Морозов К. М. (Москва),

д. м. н., профессор Никифоров В. С. (Санкт-Петербург),

профессор Прис А. (Берлин, Германия),

профессор Сандаля Карлота (Лиссабон, Португалия),

д. м. н. Старчик Д. А. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Терновой С. К. (Москва),

чл.-корр. РАН, профессор Ткаченко С. Б. (Москва),

д. м. н., профессор Шишкин А. Н. (Санкт-Петербург).

Издательство ООО «СП Минимакс»

197376, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 7

тел.: (812) 234-9546, 234-3895; факс: 234-3877

e-mail: minimax7@lek.ru

Лицензия: ЛП № 000141 от 08 апреля 1999 г.

Регистрационное удостоверение: ПИ № 77-9025

Подписано в печать: 23.03.2019 г.

Формат: А4

Печать офсетная

Тираж 1000

Заказ № 176

Дорогие коллеги!



Вашему вниманию представлен первый номер журнала в 2019 г., который посвящен преимущественно изучению кровообращения и микроциркуляции в легких. Такая тематика обусловлена тем, что в последние 20 лет произошел качественный прорыв в диагностике и понимании патофизиологических механизмов регионарного кровообращения, перфузии, лимфотока в норме и при различных заболеваниях системы органов внешнего дыхания. Отрадно, что все эти достижения нашли свое отражение в данном номере журнала.

В номере представлены оригинальные работы из крупных Научных центров и вузов Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Томска.

В соответствии избранной тематики представлены четыре обзора.

В двух из них сделан акцент на изучение микроциркуляции в малом круге кровообращения по данным радионуклидных методов, в том числе с позиции изучения хронической постэмболической легочной гипертензии (В. И. Амосов, В. П. Золотническая, Санкт-Петербург; К. В. Завадовский, М. О. Гуля, Томск).

Обзор из Центра имени В. А. Алмазова и Детской городской больницы № 1 посвящен особенностям легочного кровотока и системной гемодинамики у пациентов с тотальным аномальным дренажем легочных вен (А. А. Морозов, Р. Р. Мовсесян).

Отдельного внимания заслуживает обзор заведующего лабораторией физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, профессора Г. И. Лобова, посвященный лимфатической системе легких: «Роль лимфатической системы в гомеостазе интерстициальной жидкости в легких и плевральной жидкости».

В восьми оригинальных статьях рассматриваются актуальные вопросы клинической медицины у взрослых и детей, а также представлены экспериментальные исследования.

Вопросам рентгенодиагностики в пульмонологии и торакальной хирургии посвящены работы из Санкт-Петербурга и Москвы. Рассматриваются проблемы рака легкого, профпатологии, пороков развития и др. Отдельно хотелось бы отметить статью по комплексной лучевой диагностике в педиатрии, где систематизированы все варианты сосудистых аномалий легких выявленные у 134 детей в возрасте от 14 дней до 17 лет, обследованных по поводу аномального дренажа легочных вен. Несомненно, можно согласиться с авторами, что выявление особенностей кровообращения легких, возможно только на основании МСКТ-АГ, что позволяет выбрать адекватный метод хирургического вмешательства (М. В. Голубева, Н. А. Ильина, А. В. Каган). Не менее актуальной и важной с практической точки зрения представляется работа из Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии РФ, где изучаются возможности мультисрезовой компьютерной томоангиографии при огнестрельной боевой травме грудной клетки и повреждении магистральных сосудов на примере обследования 130 раненых (И. С. Обельчак, А. Ю. Васильев, Д. Р. Ивченко).

Номер журнала не был бы полноценным без оригинальных статей, посвященных экспериментальным исследованиям – «Микроциркуляция легких при остром отеке легких» (Д. В. Султанов, В. К. Хугаева, А. В. Ардасенов и др.) и работа группы авторов по моделированию хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у крыс (А. А. Карпов, Н. А. Аникин, Д. Е. Черепанов и др.). Безусловно, без проведения на современном уровне экспериментальных исследований понять патогенетические аспекты и патофизиологические механизмы, прежде всего, микроциркуляторных расстройств, в легких при различных заболеваниях не представляется возможным.

В целом, несмотря на казалось бы, узкую направленность выбранного тематического номера, содержание публикаций в нем получилось многоплановым, что вполне закономерно отражает расширение наших диагностических возможностей, показывает достижения, но, что особенно важно, ставит новые вопросы и определяет направления поиска.

Приятно высказать искреннюю признательность авторам номера и издателям журнала за их труд.

Заведующий кафедрой рентгенологии и радиационной медицины
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, профессор В. И. Амосов

УДК 612.215.8-073.75.019.941

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-5-16

В. И. АМОСОВ, В. П. ЗОЛОТНИЦКАЯ

Кровообращение в легких: лучевые методы диагностики изменений микроциркуляции в малом круге

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 29.01.19; принята к печати 15.02.19

Резюме

Лучевая диагностика заболеваний дыхательной системы включает в себя ряд методов, построенных на различных способах получения информации о состоянии органов грудной клетки. Большая часть применяемых методик направлена на выявление структурных изменений в паренхиме легких, однако при развитии заболеваний легких патологический процесс затрагивает все без исключения анатомические структуры легких, в том числе страдает сосудистое русло легких, прежде всего, за счет его микроциркуляторного звена, поэтому особого внимания специалистов требует внедрение методов, выявляющих изменения в микрососудах легких. В зависимости от поставленных задач исследования могут использоваться различные методы лучевой диагностики, в комплексе, или исходя из определенных требований к получению результата.

В обзоре дана краткая анатомическая характеристика капиллярного русла легких. Представлены исторические сведения об изучении кровообращения в малом круге и современные методы лучевого исследования, применяемые для выявления заболеваний легких.

Ключевые слова: микроциркуляция, лучевая диагностика, легкие

Для цитирования: Амосов В. И., Золотницкая В. П. Кровообращение в легких: лучевые методы диагностики изменений микроциркуляции в малом круге. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(1):5–16. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-5-16

UDC 612.215.8-073.75.019.941

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-5-16

V. I. AMOSOV, V. P. ZOLOTNITSKAIA

Blood circulation in the lungs: radiologic methods of diagnosing microcirculation changes in the small circle of circulation

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia, Saint-Petersburg

197022, Russia, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8

e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Received 29.01.19; accepted 15.02.19

Summary

Radiological diagnosis of diseases of the respiratory system includes a number of methods based on various ways of obtaining information about the state of the chest organs. Most of the applied methods are aimed at identifying structural changes in the lung parenchyma, however, with the development of lung diseases, the pathological process affects all anatomical structures of the lungs, without exception, including the vascular bed of the lungs, primarily due to its microcirculatory level, therefore, this process requires special attention of specialists to the methods detecting changes in the pulmonary microvasculature. Depending on the purposes of the study, various methods of radiologic diagnosis should be used in combination.

The review provides a brief anatomical characteristic of the capillary bed of the lungs. History of the study of blood circulation in a small circle is discussed, and modern methods of radiologic research are used to detect lung diseases.

Keywords: microcirculation, imaging, radiology

For citation: Amosov V. I., Zolotnitskaia V. P. Blood circulation in the lungs: radiologic methods of diagnosing microcirculation changes in the small circle of circulation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(1):5–16. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-5-16

Эпоха изучения легочного кровообращения началась с работы Вильяма Гарвея «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» (1628), в которой он указал, что «кровь или вся кровяная масса проходит через легкие, так же как пищевой комок через печень». Вильям Гарвей не знал, каким образом кровь проходит через легкие, думая, что существует процесс фильтрации от артерий к венам, но предположил, что легочное кровообращение – наиболее важный орган [1]. Открытие Марчелло Мальпиги (1661) капиллярного ложа легких дало анатомическое обоснование физиологии легких. С тех пор легочное кровообращение является важной и физиологически сложной системой, обладающей большими способностями к адаптации на изменения окружающей среды и реакциям на стрессы.

Изучение кровообращения в легких продолжилось работами Рудольфа Вирхова (1859) и Эдуарда Бернгарда Изакона «О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких» (1870) [2], а с момента опубликования в 1979 г. «Заболевания легочных сосудов» мы стали свидетелями большого прогресса в нашем понимании легочного кровообращения у здоровых и больных.

Кровообращение в легких по-своему уникально. Оно осуществляется через системы легочных и бронхиальных артерий. Легочные сосуды, главным образом, принимают участие в газообмене через аэрогематический барьер и кровоснабжение альвеол, а бронхиальные выполняют функцию кровоснабжения трахеобронхиального дерева. Но четкой границы между этими двумя системами нет, поскольку конечные ветви бронхиальных артерий доходят до респираторных бронхиол, а питание альвеол (конечного звена дыхательной системы) проходит через капиллярную сетку легочных сосудов. Между системой легочной артерии и системой бронхиальной артерии существуют многочисленные анастомозы, расположенные в различных участках легкого, благодаря этим многочисленным анастомотическим связям в условиях легочной артериальной гипертензии или других нарушений кровотока кровь из бронхиальных артерий может легко попадать в систему легочной артерии, таким образом анастомозы могут сыграть роль коллатерального кровообращения [3–7].

Капиллярное русло легких – самое большое среди органных сосудистых сетей. Анатомо-морфофункциональное строение легочной артерии достаточно хорошо известно. Легочная артерия делится на 17 порядков, начиная от альвеол и заканчивая главной легочной артерией. Средний диаметр легочных капилляров – 10 мкм, т. е. меньше, чем средний диаметр капилляров большого круга [8, 9]. Легочные капилляры не имеют сократительных элементов или мышечных клеток, поэтому они не могут активно сокращаться, однако они могут пассивно расширяться. Уменьшение диаметра капилляров может происходить вследствие набухания эндотелиальных клеток, скопления периваскулярного транссудата или при увеличении альвеолярного или внутриплеврального давления. Капилляры также могут расширяться в ответ на увеличение притока крови [10–12].

По мнению J. B. Glazier [13], функционально легочные микрососуды делятся на два типа – рекуррентные (микрососуды, которые в обычных условиях находятся в спавшемся состоянии, но при повышении давления расширяются и наполняются кровью) и микрососуды с постоянной циркуляцией, способные к перерастяжению при повышении давления. Какие из микрососудов включаются в процесс кровообращения при тех или иных обстоятельствах, до конца не ясно. Однако известно, что в верхушке легкого преобладают рекуррентные капилляры, в средней зоне – сосуды с постоянной циркуляцией и рекуррентные, а в нижней зоне, вероятно, преобладают микрососуды, способные к перерастяжению [10, 13–15]. Роль разных типов сосудов в поддержании нормального кровообращения в легких до сих пор не выявлена.

Известно также, что на состояние легочного кровообращения влияют так называемые зоны Веста [16–18], которые определяются гравитацией и положением тела. Увеличение просвета капилляров и вовлечение новых капилляров в процесс оксигенации крови происходит в верхне-нижнем направлении. В зоне 1 преобладают «рекуррентные капилляры», которые подвергаются компрессии со стороны воздействующего на них со всех сторон альвеолярного давления, открываются и включаются в процесс микроциркуляции во время систолы. В зоне 2 кровоток через капилляры прерывистый (открыт, когда венозное давление превышает альвеолярное, и наоборот). Наиболее благоприятные условия для газообмена создаются в 3-й зоне Веста, эта зона легких лучше вентилируется, лучше перфузируется, движение крови обеспечивается разницей давлений (РА – РV). Эта разница в пределах зоны остается постоянной, однако поток крови может быть увеличен при повышении давления, когда включаются капилляры, способные к перерастяжению. Зона 4 – наиболее зависимая зона со сниженным кровотоком. В этой зоне альвеолы могут плохо вентилироваться, что ведет к местной альвеолярной гипоксии, альвеолярной вазоконстрикции и повышению сосудистого сопротивления [19].

Легочное кровообращение до недавнего времени выглядело как «белое пятно на карте». Определение механизмов развития сосудистой патологии при развитии и прогрессировании заболеваний легких сдерживалось трудностями в изучении структуры и функции кровообращения в малом круге и состоянии правого желудочка, поскольку ранее для этого существовали только инвазивные методы. С внедрением лучевых методов исследования в практику современной пульмонологии существенно улучшилось состояние диагностики нарушений кровообращения у больных с заболеваниями легких.

Основными задачами лучевой диагностики являются определение характера и степени выраженности морфологических изменений в легочной ткани и поражения сосудистого русла. В зависимости от поставленных задач исследования могут использоваться различные методы лучевой диагностики, в комплексе, или исходя из определенных требований к получению результата.

Лучевая диагностика изменений в воздухоносных путях и паренхиме легкого является достаточно стан-

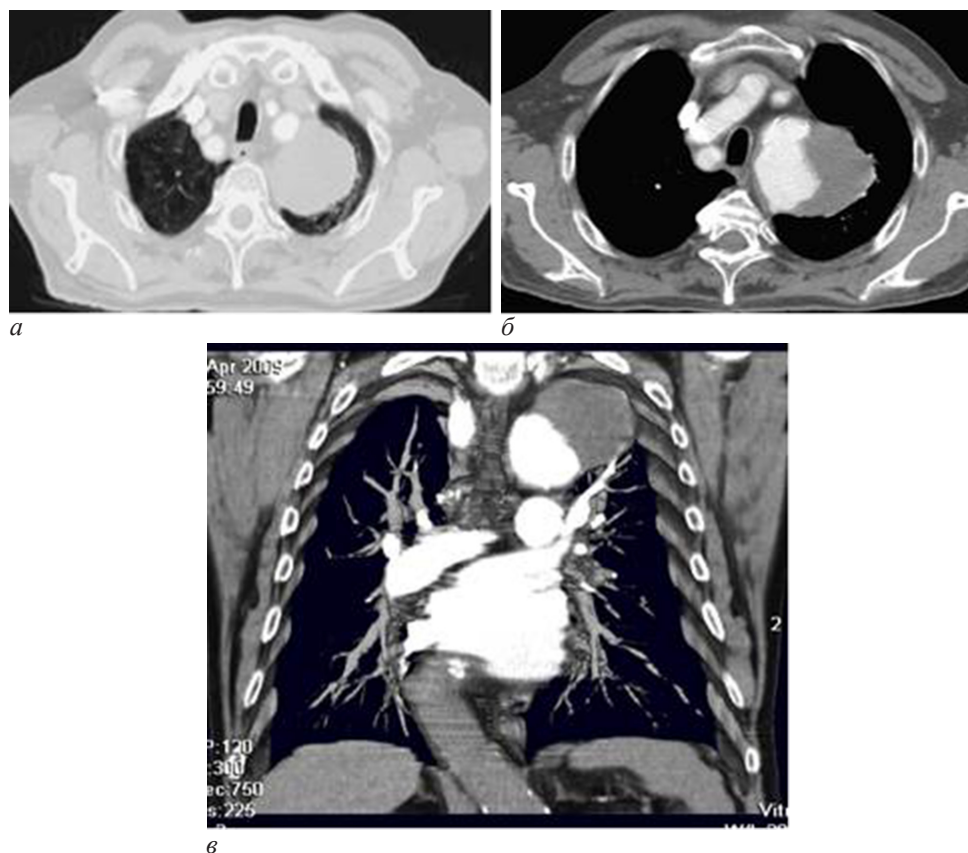


Рис. 1. МСКТ исследование у пациентки К., 70 лет.

При нативном обследовании (а) выявлено образование верхней доли левого легкого. При выполнении МСКТ-ангиографии (б, в) определяется выраженное расширение дуги аорты, большая ее часть не заполняется контрастом. Установлен диагноз: «Тромбированная аневризма аорты»

Fig. 1. MDCT in patient K., 70 years old.

Native examination (a) revealed the mass of the upper lobe of the left lung. MDCT angiography (b, c) – a pronounced expansion of the aortic arch is determined, and most of it is not filled with contrast. The mass appeared to be thrombosed aneurysm of aortic arch

дартизированной методикой, в отличие от лучевой диагностики изменений в сосудах легких [20]. С помощью рентгеновских лучей возможно адекватное выявление признаков структурных изменений в легочной ткани. В то же время при развитии заболеваний легких патологический процесс затрагивает все без исключения анатомические структуры легких, в том числе страдает сосудистое русло легких, прежде всего, за счет его микроциркуляторного звена. Дальнейшее развитие представлений о сосудистых дисфункциях легких возможно лишь при условии использования новых диагностических технологий.

Среди рентгенологических методов для исследования сосудов легких используется рентгеновская компьютерная ангиопульмонография (МСКТА), которая предназначена для визуализации любых патологических процессов в органах грудной полости, для диагностики и стадирования образований средостения и паренхимы легких, дифференциальной диагностики и оценки соотношения тканевой или сосудистой структур, а также поиска тромбов в легочной артерии и ее ветвях, что наглядно показано на рис 1. Пациент К., 70 лет, был направлен на выполнение мультиспиральной компьютерной томографии с предварительным диагнозом «Новообразование левого легкого». При нативном исследовании (рис. 1, а) выявлено новообразование верхней доли левого легкого, что послужило поводом к назначению

КТ-ангиографии (рис. 1, б, в), после выполнения которой диагноз не подтвердился. Установлен диагноз: «Тромбированная аневризма аорты». Компьютерно-томографическая ангиография органов грудной полости проводится на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах в условиях внутривенного болюсного контрастирования системы легочной артерии неионным контрастным веществом. Сканирование проводится с небольшой толщиной среза (до 2 мм), что способствует выявлению минимальных дефектов заполнения сосудистого русла контрастным веществом. Оптимальным для визуализации дефектов наполнения сосудистого русла, определения поперечных размеров сосудов является дальнейшее построение реформаций изображения (MPR, MIP, VRT). Направление сканирования используется каудокраниальное, что позволяет уменьшить артефакты от интенсивно контрастировавшейся верхней полой вены и произвольных дыхательных движений (так как экскурсия грудной клетки в апикальных отделах меньше, чем в каудальных). Это имеет большое значение у больных с дыхательной недостаточностью, поскольку у них укорочено время задержки дыхания [21].

Современные мультиспиральные компьютерные томографы оснащены программным обеспечением, позволяющим не только оценивать морфотопометрические данные, но и изучать функциональные осо-

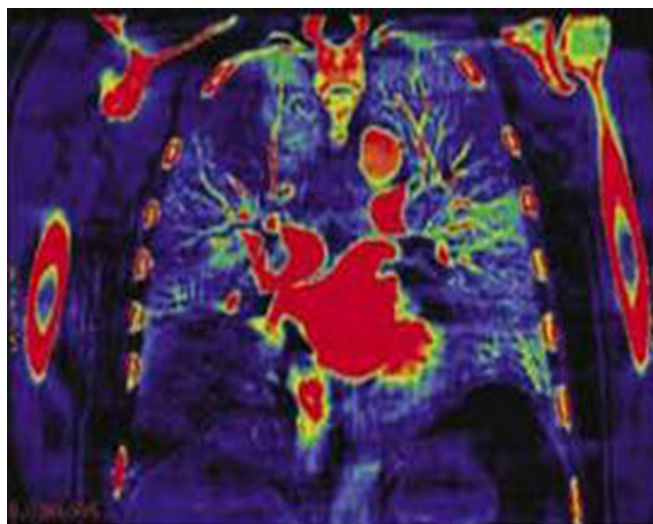


Рис. 2. Двухэнергетическая КТ, выполненная для диагностики ТЭЛА. Соответствие дефектов перфузии и уровня окклюзии легочной артерии тромбом

Fig. 2. Dual-energy CT, performed for the diagnosis of pulmonary embolism. Defects of pulmonary perfusion are in correspondence with pulmonary artery occlusion by thrombus

бенности как органов, так и различных процессов в них. Одной из таких методик является перфузионная КТ, при использовании протокола CT Perfusion Tumor возможно строить графики контрастного усиления, а затем в результате сложной математической обработки автоматически генерировать цветные карты перфузии. Теоретические основы перфузионной КТ были описаны L. Axel в 1979 г., однако использование метода в клинической практике стало возможным лишь в 1990-е гг. с появлением современных мультиспиральных компьютерных томографов [22, 23]. КТ-перфузия – относительно «молодой» диагностический метод, позволяющий оценить микроциркуляторные изменения, однако при диагностике патологии легких рекомендуется применять поверхностное дыхание, что не всегда позволяет правильно интерпретировать полученные данные. Кроме этого, результаты, получаемые при этом исследовании, не всегда поддаются патогенетическому объяснению и не всегда сопоставимы у разных исследователей [24, 25].

В последнее время находит применение двухэнергетическая МСКТ-КТ (рис. 2), которая позволяет получить информацию о типах и составе тканей и о кровообращении в легких. Оценка перфузии основана на введении йодсодержащих контрастных веществ в сосудистое русло, атомы йода распределяются в тканях пропорционально кровотоку.

При использовании этого метода диагностики при обработке исследования могут быть использованы специальные программные пакеты: «Syngo Pulmo CT» для оценки паренхиматозных изменений в легких, определении параметров плотности и структуры легочной паренхимы, что имеет важное клиническое значение в диагностике начальных форм эмфиземы; «Syngo DE Lung PBV» для оценки кровоснабжения ткани легких, позволяет оценить распределение контрастного вещества в паренхиме легких; «Syngo DE Lung Vessels» позволяет обнаруживать в легких кро-

веносные сосуды и ткани, кровообращение в которых отсутствует.

В пульмонологии находят широкое применение и методы магнитно-резонансной томографии (МРТ). Методика считается высокоинформативной при оценке состояния корней легких, средостения, плевральной полости и грудной стенки. МРТ позволяет получить трехмерное изображение исследуемой области, оценить состояние структур вплоть до их тканевой характеристики, изучить кровоток с получением цифровых значений, выполнить ангиографическое исследование без введения контрастного вещества. Основное преимущество метода – его неинвазивность и отсутствие связи с ионизирующим излучением. Ограничивает применение МРТ в диагностике заболеваний грудной полости продолжительность исследования и получение изображения вместе с артефактами от дыхательных и других движений, а также наличие у пациента искусственного водителя ритма сердца и протезов клапанов, что является абсолютным противопоказанием для выполнения МРТ. В клинической пульмонологии уже зарекомендовали себя такие методики, как магнитно-резонансная ангиопульмонография; вентиляционная магнитно-резонансная томография (рис. 3). Высокопольная магнитно-резонансная томография используется для поиска новообразований средостения и легких, в стадировании опухолей легких, определении перфузии легочной ткани, поиске источников кровотечения в легочной ткани и зон геморрагий. Магнитно-резонансная ангиография – метод, позволяющий оценить анатомические и функциональные особенности кровеносного русла малого круга кровообращения. Возможно выполнение МР-ангиографии без введения контрастных средств, так как движущаяся в сосудах кровь сама является контрастом, использование специальных МР-контрастных препаратов (Омнискан, Магневист и др.) позволяет улучшить качество получаемых изображений сосудов легких. С помощью МР ангиографии можно выявить мальформации и фистулы, тромбоэмболию ветвей легочной артерии. Эти методы могут применяться как самостоятельно, так и дополнительно у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при поиске сопутствующей патологии в легких. Вентиляционная магнитно-резонансная томография предназначена для исследования вентиляции легочной ткани, с использованием специальных поляризованных газов, что важно для диагностики ХОБЛ. По своей значимости сравнима с функциональной МСКТ. Методика газовой МРТ легких основана на применении гиперполязованного газа ^3He (гелия), который резко усиливает сигнал от воздуха в легких. Обычно выполняют на вдохе и выдохе серии аксиальных срезов, толщиной 10 мм.

Несмотря на широкое применение компьютерно-томографических методик и относительно «молодых» – магнитно-резонансных для диагностики нарушений кровообращения, основными методами изучения микроциркуляторного звена в кроветворной системе легких остаются методы радионуклидной диагностики. В 1955 г. G. V. Taplin et al. впервые предложили и стали использовать для диагностики

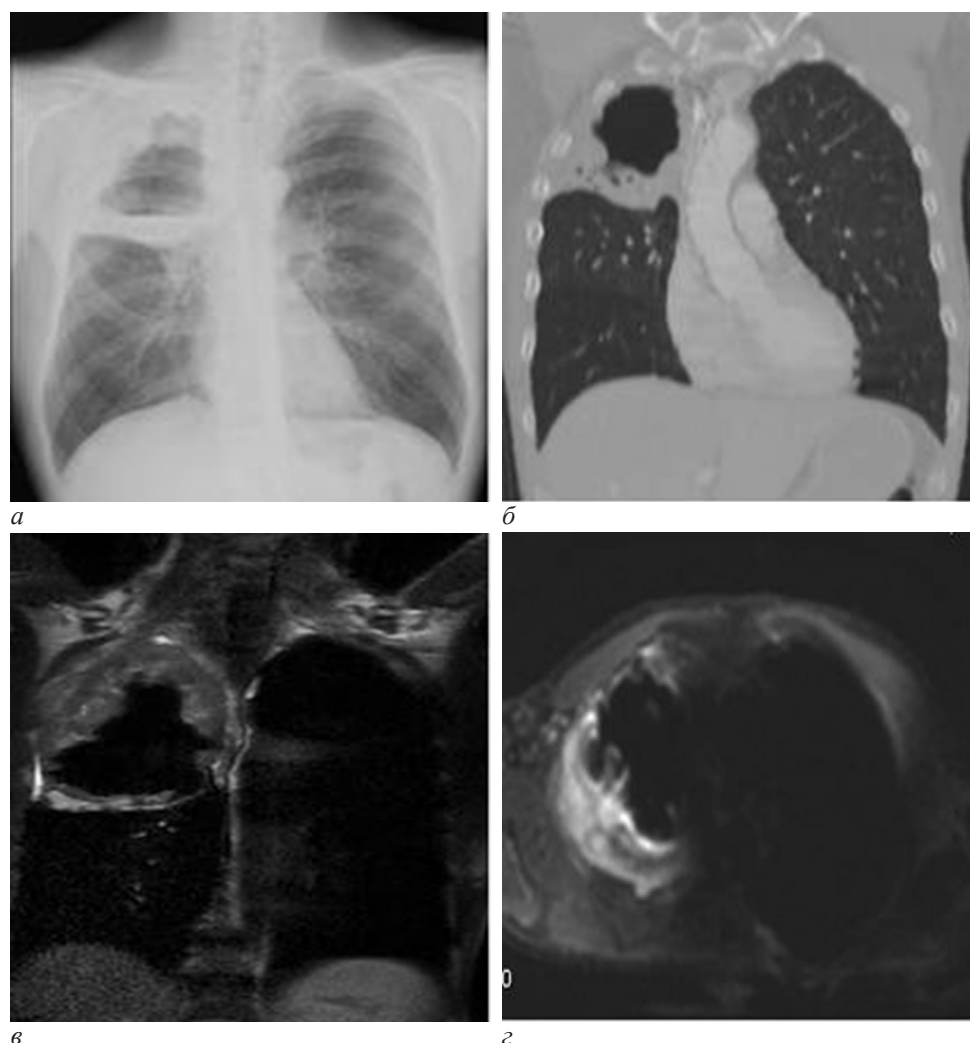


Рис. 3. МСКТ и МРТ исследования у пациента П., 57 лет с подозрением на рак Панкоста. На рентгенограмме (а) образование верхней доли правого легкого. При выполнении МСКТ (б) – объемное образование с полостью и с инвазией в мягкотканые структуры и прорастанием верхнедолевого бронха. При выполнении магнитно-резонансной томографии легких с контрастным усилением (в) (введен парамагнитный контрастный препарат Омнискан) и выполнении DWI. Инвазия в межреберные промежутки и частичное повреждение нервов

Fig. 3 MDCT and MRI studies in patient P., 57 years old with suspected cancer Pancost.

On the radiograph (a) – a cavitory lesion in the upper lobe of the right lung. MDCT (b) – a mass with a cavity and invasion into soft tissue structures and occlusion of the upper lobe bronchus. Magnetic resonance imaging of the lungs with contrast enhancement (c) (the omniscan paramagnetic contrast agent was introduced). Invasion of the tumor to intercostal spaces and partial nerve damage are determined

нарушений кровообращения макроагрегаты альбумина сыворотки крови, меченные сначала ^{131}I , затем $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [26]. С этого времени в арсенале врачей оказались радионуклидные методики исследования микроциркуляции легких.

Все методики радионуклидной диагностики основаны на использовании так называемых радиофармацевтических препаратов (РФП) и специальных радиологических приборов (гамма-камер). Основным методом исследования кровообращения в легких традиционно является перфузионная сцинтиграфия (рис. 4, а). Метод основан на визуализации капиллярного русла легких с помощью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО (макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки крови), меченные технецием – 99 (молибденовый генератор), при внутривенном введении эмболизируют небольшую часть капилляров легких и распределяются пропорционально кровотоку. Частицы МАО диаметром 10–40 мк не проникают в паренхиму легких, а вре-

менно окклюдзируют капиллярный кровоток, при этом эмболизации подвергается 1:10 000 часть легочных капилляров, что не отражается на гемодинамике и вентиляции легких. Эмболизация длится в течение 5–8 ч [27–31]. В течение длительного времени перфузионная сцинтиграфия применялась совместно с вентиляционным исследованием, позволяющим определять локализацию и распространенность obstructивных изменений в легочной ткани. Оценка легочной вентиляции с помощью радиоизотопного сканирования (рис. 4, б) проводится при использовании воздушно-газовой смеси, содержащей радиоактивные изотопы (^{81}Kr , ^{133}Xe , ^{127}Xe или $^{99\text{m}}\text{Tc}$), имеет свои ограничения, так как используется в ограниченном количестве изотопных лабораторий, оснащенных специальной аппаратурой [32–36].

Наиболее используемым в современной пульмонологии методом изучения микроциркуляции легких является перфузионная сцинтиграфия, позволяющая

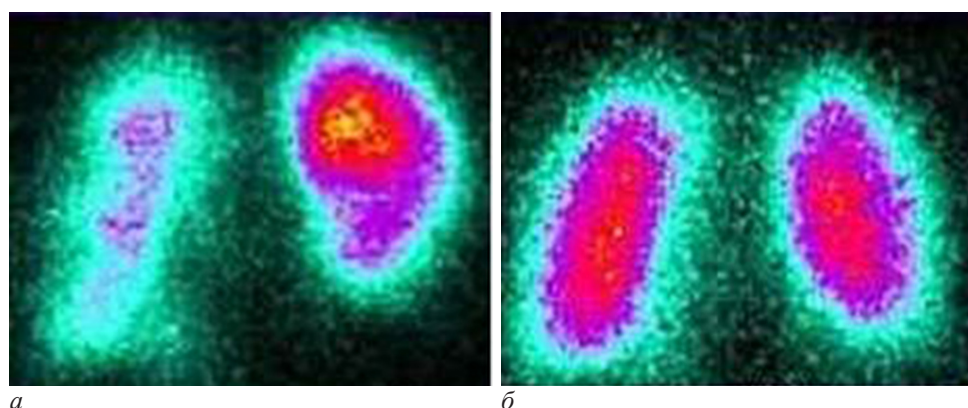


Рис. 4. Перфузионная (а) и вентиляционная (б) скintiграфии легких у пациентки Д., 56 лет, с подозрением на ТЭЛА.

По данным перфузионной скintiграфии легких, определяются множественные дефекты перфузии, по форме, близкой треугольной. При выполнении вентиляционной скintiграфии нарушений вентиляции не выявлено (участки несоответствия перфузии), что позволяет установить диагноз ТЭЛА

Fig. 4. Perfusion (a) and ventilation (b) lung scintigraphy in patient D., 56 years old, with suspected pulmonary embolism.

According to the data of perfusion scintigraphy of the lungs, multiple perfusion defects are determined, which are close in shape to triangular. When performing ventilation scintigraphy, no ventilation disorders were detected (areas of perfusion/ventilation mismatch), which allows the diagnosis of pulmonary embolism to be established

оценить состояние капиллярного кровообращения в любом участке легочной ткани. В последнее время одним из наиболее перспективных способов оценки микроциркуляции в легких является метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких (ОФЭКТ) (рис. 5).

Двухдетекторное сканирование позволяет получить полипозиционное изображение легких на продольных, боковых и поперечных срезах, оценить состояние лимфатических узлов средостения, восстановить объемную реконструкцию объекта. Качество изображения и информативность исследования

увеличиваются за счет повышения разрешающей способности до 0,5 см, в сравнении с 3 см традиционной методики. Сопоставление данных радиологического исследования (ОФЭКТ) и рентгенологического (МСКТ) путем совмещения результатов с использованием специальных компьютерных программ или использование гибридных сканеров (ОФЭКТ/КТ) (рис. 6) позволяет одновременно оценить структурные изменения и микроциркуляцию любого участка легочной ткани, что особенно важно для выявления диагностики у пациентов с сопутствующей патологией и при коморбидных состояниях [34–39].

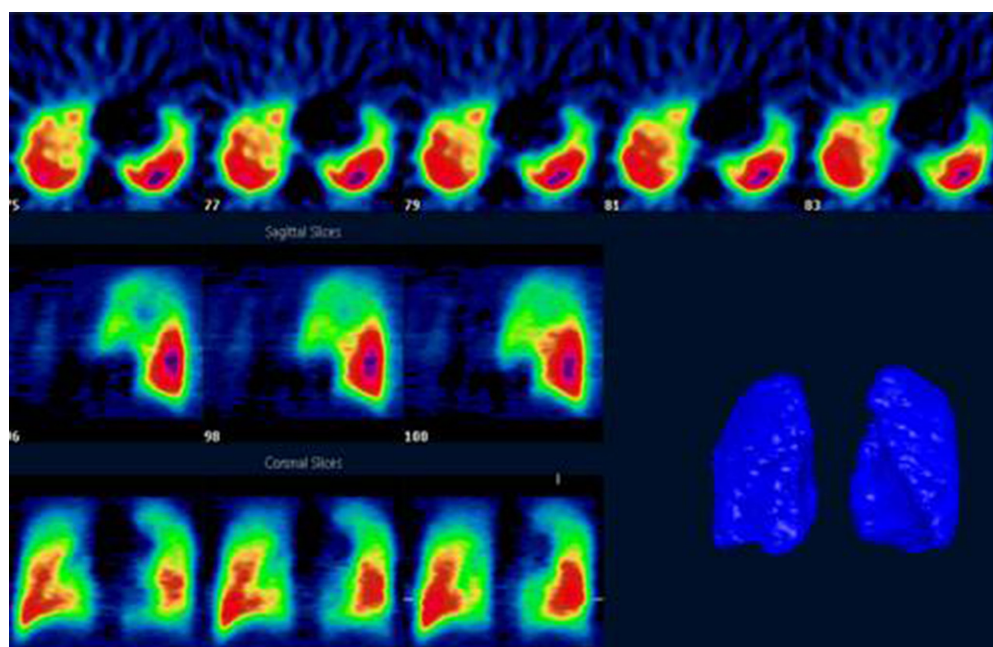


Рис. 5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) легких пациентки Л., 48 лет. Диагноз: «Саркидоз легких 2-й стадии». Полипозиционное изображение легких на продольных, боковых и поперечных срезах и объемная реконструкция легких

Fig. 5. Single photon emission computed tomography (SPECT) of the patient's lungs. Female 48 years old. The diagnosis of pulmonary sarcoidosis stage 2. Multipositional image of the lungs in longitudinal, lateral and transverse sections and volumetric reconstruction of the lungs

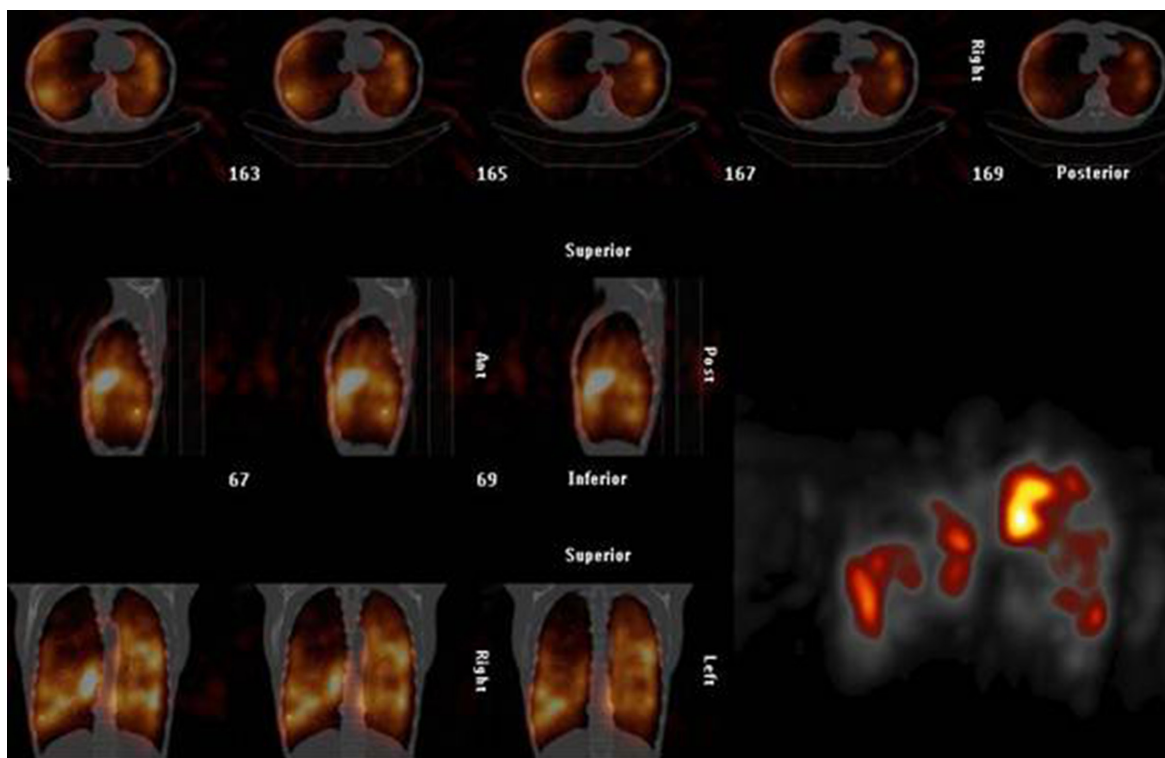


Рис. 6. ОФЭКТ/КТ легких пациента Г., 62 лет. Диагноз: «Хроническая обструктивная болезнь легких». Выявлены локальные дефекты перфузии, соответствующие буллезным изменениям паренхимы легких
 Fig. 6. SPECT/CT of the lungs of patient D., 62 years old. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. Local perfusion defects corresponding to bullous changes in the lung parenchyma were revealed

Необходимо отметить, что до настоящего времени неясно, есть ли преимущества у гибридных сканеров по сравнению с компьютерными программами для совмещения цифровых изображений, которые были получены на разных диагностических аппаратах, так как результатом обоих подходов бывают совмещенные изображения. В литературе многократно проводилось сравнение диагностической точности перфузионной сцинтиграфии, перфузионно-вентиляционной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Чувствительность перфузионно-вентиляционной сцинтиграфии, по данным разных авторов, составляла от 89 до 100 %, а специфичность от 85 до 100 %. Чувствительность и специфичность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии оценивалась без вентиляционного исследования в пределах 93–97 %, а специфичность – до 91–94 % [36–38]. Практическая реализация радионуклидных методик позволила установить тот факт, что перфузионная сцинтиграфия/ОФЭКТ легких (с макроагрегатами, мечеными гамма-излучателями) является наиболее точным и эффективным с практической точки зрения способом распознавания нарушений капиллярного кровообращения в малом круге [35, 39, 40]. Кроме того, этот метод диагностики абсолютно безопасен для пациентов, страдающих заболеваниями почек, не оказывает нефротоксического воздействия, не влияет на сосудистую стенку и не вызывает аллергических реакций.

Однако до настоящего времени в повседневной практике врачей лучевой диагностики, пульмонологов и терапевтов радионуклидные исследования легких не находят активного применения при об-

следовании пациентов. Больные обследуются редко и по ограниченному числу показаний, в том числе с тромбоэмболией легочной артерии, с хронической обструктивной болезнью легких, а также с различными интерстициальными патологиями легких. Основные работы, посвященные этой теме, опубликованы достаточно давно [41, 46–49]. В них были определены основные принципы диагностики изменений кровообращения в легких у больных при проведении вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии: совпадение по локализации дефектов легочной вентиляции и перфузии; обратное несоответствие – появление перфузируемых, но не вентилируемых участков легких, что расценивалось как нарушение оттока крови от плохо вентилируемых легочных сегментов. В этих работах оценивались изменения кровообращения в легких у больных без деления их по степени тяжести заболевания, а также без учета преимущественной локализации поражения, от изменения перфузии у больных с ХОБЛ разных фенотипов. Гетерогенная выборка пациентов и различия в степени тяжести заболевания вызывают сомнения в возможности применения выводов этих авторов на современном этапе развития лучевой диагностики [35, 50].

Большинство публикаций о нарушениях кровообращения в легочной ткани связано с необходимостью оценки степени редукции кровотока в легких у больных с ТЭЛА и ХОБЛ тяжелого течения с гетерогенным распределением эмфиземы, в том числе перед выполнением оперативного вмешательства по уменьшению объема легких; исследования проводились для определения объема перфузируемой легочной ткани, т. е. для оценки функционального резерва

легких, который должен принять на себя основные функции газообмена после хирургического уменьшения объема легких или буллэктомии [51–56]. В исследованиях не отражена связь изменений микроциркуляции от выявляемого субтипа морфологических изменений в легких у больных ХОБЛ [57, 58].

Менее изученными являются ранние этапы развития заболеваний легких, когда не выявляются функциональные изменения проводящей функции бронхов и нет существенных изменений в паренхиме легких. Однако известно, что, например, при ХОБЛ, вследствие воспаления, изменяется сосудистая стенка: происходит ее утолщение за счет пролиферации эндотелия и гипертрофии мышечной оболочки [59–62].

Нашли свое применение радионуклидные методы исследования и при интерстициальных заболеваниях. При большинстве интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) сцинтиграфическая картина довольно однотипна (за исключением, пожалуй, гистиоцитоза Х). Перфузионные расстройства заключаются в диффузной неравномерности распределения радиофармпрепарата (РФП), на фоне которой могут появляться «холодные» зоны. И поскольку эти нарушения обычно возникают раньше, чем рентгенологические признаки болезни, то обоснованность и эффективность использования сцинтиграфии легких при ИЗЛ не вызывает сомнений [63, 64].

Анализируя литературные источники, посвященные проблеме радионуклидной диагностики ИЗЛ, можно заметить, что большинство публикаций посвящены изучению саркоидоза легких. В этих работах показано, что сцинтиграфически значимые изменения перфузии при саркоидозе выявляются у 60–85 % больных даже на I стадии заболевания, когда рентгенологические данные об изменениях в легочной ткани обычно отсутствуют [65–70]. Этот факт до сих пор остается дискуссионным, хотя неоднократно обсуждался в литературе и на научных конференциях. В последние годы установлено, что морфологические изменения в легочной ткани при саркоидозе I стадии не выявляются и по данным компьютерной томографии. В связи с этим, наиболее предпочтительным следует признать мнение, что речь идет преимущественно о функциональных нарушениях микроциркуляции, причем эти дисфункции обратимы, если своевременно проводится адекватное лечение. Это положение представляется нам крайне важным, так как подтверждает мысль о необходимости совершенствования ранней лучевой диагностики интерстициальных заболеваний легких.

Научных публикаций по радионуклидной диагностике гистиоцитоза Х, фиброзирующих альвеолитов, особенно лейомиоматоза, гораздо меньше [71–75]. Во встретившихся публикациях обычно подчеркивается мысль, что наибольшее значение радионуклидная диагностика приобретает здесь в оценке тяжести и в контроле за динамикой патологического процесса, в то время как нозологическая диагностика должна осуществляться по данным рентгеновской компьютерной томографии.

На особом месте стоит проблема радионуклидной диагностики при пневмокониозах. Это связано

с большим числом форм пневмокониозов по этиологическому фактору с хорошо разработанной клинико-рентгенологической характеристикой, с учетом стадии процесса и формы, а также необходимостью проведения клинико-функциональной характеристики [76].

В литературе иногда высказываются положения о том, что радионуклидное исследование практически не влияет на постановку диагноза пневмокониоза. С этим можно согласиться лишь в определенной мере. Действительно, решающую роль в установлении диагноза пневмокониоза играет рентгенологическое исследование, особенно рентгеновская компьютерная томография, позволяющая выявить в легочной ткани мелкие узелки размерами 1 мм или начальные проявления интерстициальных изменений. Вместе с тем в научных публикациях подчеркивается, что радионуклидные исследования зачастую позволяют увидеть больше изменений, чем рентгеноморфологическое исследование. Н. Влахов и Г. Тешев (1983) [77], проведя комплексное рентгенорадионуклидное обследование больных хроническими заболеваниями легких, установили, что сцинтиграфически значимые нарушения перфузии отмечались у 98,57 % больных, в то время как рентгенологические данные были положительными у 87,14 % больных.

Аналогичное исследование было проведено в 1989 г. Н. Е. Черняковской и Н. Ю. Выренковой [78], которые рекомендуют выполнение радионуклидного исследования с целью ранней диагностики хронических заболеваний легких.

Трактовка характера этих перфузионных изменений остается дискуссионной. Видимо, это отражение функциональных сдвигов в легочной ткани, еще не проявляющееся структурно-анатомическими изменениями. Неслучайно в ряде публикаций подчеркивается, что изменения со стороны сердечно-сосудистой (хотя, зачастую, и скрытые) обнаруживаются уже в начальных стадиях силикоза [79, 80]. Это положение делает задачу научного познания природы расстройств кровообращения в легких при пневмокониозах достаточно актуальной.

Не менее важным является применение радионуклидной диагностики в оценке тяжести патологического процесса как контрольного теста для наблюдения за динамикой в процессе лечения. Сцинтиграфическая картина у пациентов с заболеваниями легких зависит от степени нарушений кровообращения и состояния паренхимы и может достоверно изменяться на фоне терапии с частичным восстановлением кровотока в менее измененных участках легочной паренхимы [81].

Несомненно, наше понимание заболеваний легких связано не только с самим распознаванием структурных изменений в паренхиме легочной ткани, но и с нарушениями функционального состояния легочных сосудов, а также с раскрытием причин возникновения болезни. Большой арсенал лучевых методов исследования позволяет решать различные задачи для выявления заболеваний легких, но всегда должна быть целесообразность их применения, исходя из диагностических возможностей каждого метода исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Гарвей В. Анатомическое исследование о движении сердца и крови животных / АН СССР. – 1948. – 236 с. [Garvej V. Anatomical study of the movement of the heart and blood of animals. USSR Academy of Sciences. 1948:236. (In Russ.)].
2. Изаксон Э. О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких: дис... д-ра мед. – СПб., 1870 // Изаксон Э. О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 42–52. [Isakson Je. About the patho-anatomical changes of the pulmonary vessels during emphysematous process in the lungs: Thesis for the degree of doctor of medicine. SPb., 1870. Isakson E. On the pathoanatomical changes of the pulmonary vessels during emphysematous process in the lungs: Dis ... Dr. med. SPb., 1870. Pul'monologija. 2005;4:42–52. (In Russ.)].
3. Физиология и патофизиология легочных сосудов / под ред. Е. К. Уэйра, Дж. Т. Ривса; пер. с англ. В. Е. Богдатьяева, И. Н. Зак. – М.: Медицина, 1995. – 668 с. [Physiology and pathophysiology of the pulmonary vessels / ed. E. I. Weir, J. T. Reeves (translated from English). M., Medicine, 1995:672. (In Russ.)].
4. Дворецкий Д. П. Физиологическая оценка артериовенозных анастомозов в малом круге кровообращения // Физиол. журн. СССР. – 1973. – Т. 59, № 2. – С. 299–306. [Dvoretzky DP. Physiological assessment of arterio-venous anastomoses in the pulmonary circulation. Fiziol. zhurn. THE USSR. 1973;59(2):299–306. (In Russ.)].
5. Дворецкий Д. П., Ткаченко Б. И. Гемодинамика в легких. – М.: Медицина, 1987. 288 с. [Dvoretzky DP, Tkachenko BI. Hemodynamics in the lungs. M., Medicine, 1987:288. (In Russ.)].
6. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Arterial anastomoses, bronchopulmonary arteries and pulmobronchial arteries in perinatal lungs. Lab. Invest. 1967;16:13–14. Doi: 10.1016/s0046-8177(85)80281-1.
7. Механика кровообращения / К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер, У. Сид. – М.: МИР, 1981. 624 с. [Karo K, Pedley T, Schrother R, Sid U. Circulatory Mechanics. Publishing house «MIR» Moscow. 1981:624. (In Russ.)].
8. Бисенков Н. П. Анатомо-физиологические обоснования оперативных вмешательств на легких и органах средостения // Груд. хир. – 1963. – № 5. – С. 24–26. [Bisenkov NP. Anatomical and physiological substantiation of surgical interventions on the lungs and organs of the prostate, Breast surgery. 1963;5:24–26. (In Russ.)].
9. Reid L. Structural and functional reappraisal of the pulmonary artery system. In Scientific Basis of Medicine Annual Reviews. London: Athlone, 1968:289–307. Doi: 10.1002/bjs.1800551026.
10. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. (In Russ.). URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502621.html> (дата обращения 12.02.2019).
11. Уэст Д. Б. Патофизиология органов дыхания / пер. с англ. под ред. А. И. Синопольникова. – М.: БИНОМ, 2008. – 232 с. [West DB. Pathophysiology of the respiratory system. Per. from English Edited by AI. Sinopalnikov. M., BINOM, 2008:232. (In Russ.)].
12. Шершевский Б. М. Кровообращение в малом круге. – М.: Медицина, 1970. – 304 с. [Shershevsky BM. Blood circulation in a small circle. M., Medicine, 1970:304. (In Russ.)].
13. Glazier JB, Hughes JMB, Maloney JE, West JB. Measurements of capillary dimensions and blood volume in rapidly frozen lungs. J Appl Physiol. 1969. 26:65–76. Doi: 10.1152/jappl.1969.26.1.65.
14. Gil J. Organization of the microcirculation of the lung. Annu Rev Physiol. 1980;42:177–186. Doi: 10.1146/annurev.ph.42.030180.001141.
15. Vasilyev GF. Respiratory system. European journal of biomedical and life sciences. 2015;3:101–107. Doi:org/10/20534/elbis-15-3-101-107.
16. West JB. Ventilation-perfusion relationships. Amer. Rev. resp. Dis. 1977;116(5):919–943. Doi: 10.1016/s0140-6736(63)90024-2.
17. West JB. Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange (5th ed). Oxford: Blackwell Scientific, 1990;1–120. Doi: 10.1056/nejm199107253250420.
18. Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O₂. J Clin Invest. 1974.54:54–68. Doi: 10.1172/jci107750.
19. Гайдес М. А. Регуляция вентиляции и перфузии легких: URL: <http://www.medlinks.ru/article.php.sid=26509> (дата обращения 12.02.2019). [Gaides MA. Regulation of ventilation and perfusion of the lungs. Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php.sid=26509> (accessed 12.02.2019).
20. Hanania NA, Marciniuk DD. A Unified Front Against COPD: Clinical Practice Guidelines From the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society. Chest. 2011;140(3):565–566. Doi: 10.1378/11-1152.
21. Тюрин И. Е. Компьютерная томография органов грудной полости. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 371 с. [Tyurin IE. Computed tomography of the chest cavity organs. SPb., ELBI-SPb., 2003:371. (In Russ.)].
22. Kim S, Kamaya A, Willmann J. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology. Radiology. 2014;272(2):322–344. Diu: 10.1148/radiol.14130091.
23. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. Radiology. 1980;137(3):679–686. Doi: 10.1148/radiology.137.3.7003648.
24. Ng C, Chandler A, Wei W, Anderson E, Herron D, Charnsangavej C, Kurzrock R. Reproducibility of Perfusion Parameters Obtained From Perfusion CT in Lung Tumors. American Journal of Roentgenology. 2011;197(1):113–121. Doi: 10.2214/ajr.10.5404.
25. Силантьева Н. К., Петросян А. П., Каприн А. Д. и др. Дифференциальная диагностика одиночных очагов легких: что дает перфузионная компьютерная томография // Росс. электрон. журн. лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 83–94. [Silanteva NK, Petrosian AP, Kaprin AD, Ivanov SA, Usacheva AYU, Mozerov SA, Kupriyanova EI. Differential diagnosis of solitary pulmonary nodule: what does ct-perfusion give? Russian electronic journal of radiology. 2018;8(4):83–94. (In Russ.)]. Doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-83-94.
26. Taplin GV, Johnson DE, Dore EK. Lung photoscans with macroaggregates of human serum radioalbumin: experimental basis and initial clinical trials. Health Phys. 1964;10:1219–1227. Doi: 10.1097/00004032-196412000-00043.
27. Боголюбов В. М. Радиоизотопная диагностика заболеваний сердца и легких. – М.: Медицина, 1975. – 256 с. [Bogolyubov VM. Radioisotope diagnosis of diseases of the heart and lungs. M., Meditsina, 1975:256. (In Russ.)].

28. Корсунский В. Н., Ромагин В. К. Радионуклидные исследования легких / Стандартизованные методики радиоизотопной диагностики. Обнинск, 1987. С. 220–229. [Korsunsky VN, Romagin VK. Radionuclide studies of the lungs / Standardized radioisotope diagnostic techniques. Obninsk, 1987:220–229. (In Russ.)].
29. Лишманов Ю. Б., Кривоногов Н. Г., Завадовский К. В. Радионуклидная диагностика патологии малого круга кровообращения. – Томск: STT, 2004. – 204 с. [Lishmanov YuB, Krivonogov NG, Zavadovsky KV. Radionuclide diagnosis of pathology of the pulmonary circulation. Tomsk, STT, 2004:204. (In Russ.)].
30. Национальное руководство по радионуклидной диагностике: в 2 т. Т. 2 / под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. – Томск: STT, 2010. – 418 с. [National guidelines for radionuclide diagnostics in 2 tons. [Ed. YuB Lishmanova, VI Chernov]. Tomsk, STT, 2010. T. 2:418. (In Russ.)].
31. Радионуклидная оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости для раннего распознавания нозологической принадлежности инфильтрата в легком / Ю. Б. Лишманов, Н. Г. Кривоногов, А. В. Агеева, Т. С. Дубоделова // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 60–64. [Lishmanov YuB, Krivonogov NG, Ageeva AV, Dubodelova TS. Radionuclide assessment of alveolar-capillary permeability for early recognition of the nosological origin of infiltrate in the lung. Pulmonology. 2011;4:60–64. (In Russ.)].
32. Рубин М. П., Кулешова О. Д., Чечурин Р. Е. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методика исследования и интерпретация результатов // Радиология-практика. – 2002. – № 4. – С. 16–21. [Rubin MP, Kuleshov OD, Chechurin R. Ye. Radionuclide perfusion lung scintigraphy: methods of research and interpretation of results. Radiology practice. 2002;4:16–21. (In Russ.)].
33. Рубин М. П. Радионуклидные методы диагностики функциональных нарушений легких в амбулаторных условиях // Терапевт. арх. – 2008. – № 1. – С. 10–16. [Rubin MP. Radionuclide methods for the diagnosis of functional disorders of the lungs in the outpatient setting. Therapeutic archive. 2008;1:10–16. (In Russ.)].
34. Габуня Р. И. Перфузионная и ингаляционная пульмоноосцинтиграфия. Клиническая рентгенодиагностика. – М.: Медицина, 1985. – С. 85–93. [Gabunia RI. Perfusion and inhalation pulmonoscintigraphy. Clinical X-ray Radiology. M., Medicine, 1985:85–93. (In Russ.)].
35. Бондарь В. Г., Хелимская И. В. Современные методы оценки микроциркуляции у курящих лиц и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Справ. врача общей практики. – 2016. – Т. 32, № 2. – С. 32–39. [Bondar VG, Khelimskaia IV. Modern methods of microcirculation assessment in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Directory of general practitioner. 2016;2:32–39. (In Russ.)].
36. Радионуклидная диагностика тромбозов легочной артерии: визуализации перфузии и вентиляции легких, оценка сократимости правого желудочка / К. В. Завадовский, А. Н. Панькова, Н. Г. Кривоногов, Ю. Б. Лишманов // СМЖ. – 2011. – № 2-1. [Zavadovsky KV, Pankova A.N., Krivonogov NG, Lishmanov YuB. Radionuclide diagnosis of pulmonary embolism: visualization of perfusion and ventilation of the right ventricular contractility. SMZH. 2011;2-1. (In Russ.)].
37. Bajc M, Neilly JB, Miniati M. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009;36:1356–370. Doi: 10.1007/s00259-009-1170-5.
38. Совмещенные технологии в диагностике сосудистой патологии / В. И. Амосов, В. П. Золотницкая, О. В. Лукина, А. А. Сперанская // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2009. – Т. 16, № 3. – С. 26–27. [Amosov VI, Zolotnitskaya VP, Lukina OV, Speranskaya AA. Combined technologies in the diagnosis of vascular pathology. Scientific notes SPbGMU them. Acad. I. P. Pavlova. 2009;16(3):26–27. (In Russ.)].
39. Амосов И., Золотницкая В. П., Лукина О. В. Лучевые методы в диагностике осложненной хронической обструктивной болезни легких // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 37–39. [Amosov I, Zolotnitskaya VP, Lukina OV. Radiation techniques in the diagnosis of complications of chronic obstructive pulmonary disease. Tracheal diagnosis and therapy. 2010;3(2):37–39. (In Russ.)].
40. Горбунов Н. А., Лантес В. Я., Кочура В. И. Особенности лучевой диагностики хронической обструктивной болезни легких на современном этапе // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 33–39. [Gorbunov NA, Laptev VYa, Kochura VI. Features of radiation diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease at the present stage. Radiology and therapy. 2011;4(2):33–39. (In Russ.)].
41. Горбунов Н. А., Дергилев А. П., Сидорова Л. Д. Лучевая диагностика обострений хронической обструктивной болезни легких // Бюлл. Восточно-Сибир. науч. центра РАН. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 102–111. [Gorbunov NA, Dergilev AP, Sidorova LD. Radiological diagnosis of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014;1(95):102–111. (In Russ.)].
42. Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H. Automated breath-hold perfusion SPECT/CT fusion images of the lungs. Am. J. Roentgenol. 2007;189(2):455–463. Doi: 10.2214/ajr.06.1290.
43. Hasegawa B. SPECT and SPECT–CT. 92-nd Scientific assembly and annual meeting Radiologic Society of North America. 2006:171. Doi: 10.3109/9781420016468-14.
44. Тюрин Е. И., Амосов В. И., Амоаший Г. С. Лучевая диагностика бронхиальной обструкции // Вестн. рентгенол. и радиол. – 1992. – № 1. – С. 18. [Tyurin EI, Amosov VI, Amoashy GS. Radiological diagnosis of bronchial obstruction. Herald of radiology and radiology. 1992;1:18. (In Russ.)].
45. Тюрин И. Е. Методы визуализации хронической обструктивной болезни легких // Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – С. 231–264 [Tyurin IE. Imaging methods for chronic obstructive pulmonary disease / Chronic obstructive pulmonary disease: monograph / Under. ed. Chuchalina AG. M., Atmosphere, 2008:231–264. (In Russ.)].
46. Тюрин И. Е. Визуализация хронической обструктивной болезни легких // Практик. пульмонолог. – 2014. – № 2. – С. 40–47. [Tyurin IE. Visualization of chronic obstructive pulmonary disease. Practical pulmonology. 2014;2:40–47. (In Russ.)].
47. Амосов В. И., Золотницкая В. П., Лукина О. В. и др. Микроциркуляторные дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 41–45. [Amosov VI, Zolotnitskaya VP, Lukina OV, Kuzubova NA, Osipov NP. Microcirculatory dysfunctions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Regional blood circulation and microcirculation. 2005;4(3):41–45. (In Russ.)].
48. Золотницкая В. П., Лукина О. В. Значение лучевой диагностики в исследовании легочной перфузии у больных ХОБЛ // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 34–38. [Zolotnitskaya VP, Lukina OV. The value of radiation diagnosis in the study of pulmonary perfusion in patients with COPD. Regional blood circulation and microcirculation. 2007;6(3):34–38. (In Russ.)].
49. Carlos H, Chen Y-H, Westgate PhM. COPD Gene Investigators Relationship between quantitative CT metrics

and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease Thorax. 2012;67:399–406. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201185.

50. Кароли Н. А., Ребров А. П. Смертность при хронической обструктивной болезни легких. Роль коморбидности // Клин. мед. – 2006. – № 7. – С. 397–412. [Karoli NA, Rebrov AP. Mortality in chronic obstructive pulmonary disease. The role of comorbidity. Clinical medicine. 2006;7:397–412. (In Russ.)].

51. Кудряшова Н. Е., Ермолов А. С., Мигунова Е. В. и др. Радионуклидный метод при неотложных состояниях и осложнениях острых заболеваний и травм // НМП. – 2014. – № 2. – С. 14–19. [Kudryashova NYe, Yermolov AS, Migunova EV, Sinyakova OG, Gurok EA. Scintigraphy in urgent conditions and complications of acute diseases and traumas. Sklifosovsky research Institute for Emergency Medicine. 2014;2:14–19. (In Russ.)]. Doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-118-123.

52. Лукина О. В. Лучевая диагностика тромбоэмболии легких у больных с эмфизематозным фенотипом хронической обструктивной болезни легких // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 34–38. [Lukina OV. Radiological diagnosis of pulmonary thromboembolism in patients with emphysematous phenotype chronic obstructive pulmonary disease. Regional blood circulation and microcirculation. 2013;12(1):34–38. (In Russ.)].

53. Акрамова Э. Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни легких // Научное обозрение. Мед. науки. – 2016. – № 3. – С. 5–22. [Akramova EG. Problems of diagnosis of comorbid forms of chronic obstructive pulmonary disease. Scientific Review. Medical sciences. 2016;3:5–22. (In Russ.)]. Doi: 10.17750/kmj2015-496.

54. Fishman A, Martinez F, Naunheim K. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N. Engl. J. Med. 2003;348:2059–2073. Doi: 10.1056/nejmoa030287.

55. Mohamed Hoessein FA, de Jong PA. Landmark papers in respiratory medicine: Automatic quantification of emphysema and airways disease on computed tomography. Breathe. 2016;12(1): 79–81. Doi: 10.1183/20734735.013415.

56. Calverley PM, Martinez FJ, Fabbri LM. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012;7:375–382. Doi: 10.2147/copd.s31100.

57. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur. Respir. J. 2004;23(6):932–946. Doi: 10.1183/09031936.04.00014304.

58. Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. Suppl. 2003;46(11):28–32. Doi: 10.1183/09031936.03.00000503.

59. Zakynthinos E, Daniil Z, Papanikolaou G, Makris D. Pulmonary Hypertension in COPD: Pathophysiology and Therapeutic Targets Drug Targets. 2011. Jan 3. [Epub ahead of print] PMID.-e. 21194405. Doi: 10.2174/138945011794751483.

60. Кузубова Н. А., Гичкин А. Ю., Суркова Е. А., Титова О. Н. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 41–45. [Kuzubova NA, Gichkin AYU, Surkova EA, Titova ON. The role of systemic inflammation and endothelial dysfunction in the development of left ventricular failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology 2013;4(4):41–45. (In Russ.)]. Doi: /10.18093/0869-0189-2013-0-4-41-45.

61. Неклюдова Г. В., Черняев А. Л., Черняк А. В. и др. Морфофункциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ХОБЛ // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 21–25. [Neklyudova GV, Chernyaev AL, Chernyak AV, Samsonova MV, Tarasenko IYu, Bykanova AV, Naumenko ZhK. Morphofunctional changes in the vessels of the pulmonary artery system in secondary pulmonary hypertension caused by COPD. Pulmonology. 2006;4:21–25. (In Russ.)].

62. Шмелев Е. И. Стратегические аспекты лечения больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевт. арх. – 2011. – Т. 83, № 8. – С. 5–10. [Shmelev EI. Strategic aspects of the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Therapeutic archive. 2011; 83(8):5–10. (In Russ.)].

63. Амосов В. И., Сперанская А. А., Золотницкая В. П. Возможности лучевой диагностики в оценке сосудистых нарушений у больных с диссеминированными процессами в легких // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 36–46. [Amosov VI, Speranskaya AA, Zolotnitskaya VP. The possibilities of radiation diagnosis in the assessment of vascular disorders in patients with disseminated processes in the lungs. Russian Electronic Journal of Radiology. 2011;1(2):36–46. (In Russ.)].

64. Визель А. А., Визель И. Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации // Русс. мед. журн. – 2014. – № 5. – С. 356–360. [Wiesel AA, Wiesel IYu. Sarcoidosis: international consensus documents and recommendations. Russian medical journal. 2014;5:356–360. (In Russ.)].

65. Баранова О., Перлей В., Гичкин А. и др. Особенности диагностики и течения тромбоэмболии легочной артерии у больных саркоидозом органов дыхания // Врач. – 2012. – № 2. – С. 82–88. [Baranova O, Perley V, Gichkin A, Zolotnitskaya V, Speranskaya A, Ilkovich M. Features of diagnosis and course of pulmonary embolism in patients with sarcoidosis of the respiratory organs. Doctor. 2012;2:82–88. (In Russ.)].

66. Баранова О. П., Новикова Л. Н., Сперанская А. А. и др. Трудности диагностики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у больных интерстициальными заболеваниями легких // Ульянов. медико-биолог. журн. – 2016. – № 4. – С. 16–18. [Baranova OP, Novikova LN, Speranskaya AA, Zolotnitskaya VP, Perley VE, Gichkin AYU. Difficulties in the diagnosis of pulmonary thromboembolism (PE) in patients with interstitial lung diseases. Ulyanovsk Biomedical Journal. 2016;S4:16–18. (In Russ.)].

67. Диссеминированные заболевания легких / под ред. М. М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с. [Disseminated pulmonary diseases / Edited by MM Ilkovich. M., GEOTAR-Media, 2011:480. (In Russ.)].

68. Акопов А. Л., Баранова О. П., Богданов А. Н. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М. М. Ильковича. – М., 2016. – С. 115–120. [Akovov AL, Baranova OP, Bogdanov AN. Interstitial and orphan diseases of the lungs / ed. M. M. Ilkovich. M., 2016:115–120. (In Russ.)].

69. Handa T, Nagai S, Hirai T. Computed tomography analysis of airway dimensions and lung density in patients with sarcoidosis. Respiration. 2009;77:273–281. Doi: 10.1159/000151544.

70. Золотницкая В. П., Амосов В. И., Дзадзуа Д. В. Особенности нарушений микроциркуляции в легких у больных гистиоцитозом Х при разных вариантах нарушения функции внешнего дыхания // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 59, № 3. – С. 30–35. [Zolotnitskaya VP, Amosov VI, Dzadzua DV. Features of violations of microcirculation in the lungs in patients with histiocytosis X with different variants of dysfunction of external

respiration. Regional blood circulation and microcirculation. 2016;3(59):30–35. (In Russ.]. Doi: org/10.24884/1682-6655-2016-15-3-30-35.

71. Гаврисюк В. К., Страфун О. В., Шадрина О. В. Редкие интерстициальные заболевания легких: Лангергансклеточный гистиоцитоз легких // Здоровье Украины. – 2012. – 14.05. – С. 32–34. [Gavrisyuk VK., Strafun OV, Shadrina OV. Rare interstitial lung diseases: Langerhans cell lung histiocytosis. Health of Ukraine. May 14, 2012:32–34].

72. Сперанская А. А. МСКТ-Ангиография и ОФЭКТ в оценке причин неблагоприятного течения редких интерстициальных заболеваний легких (лимфангиолейомиоматоз, гистиоцитоз X) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 45, № 1. – С. 58–64. [Speranskaya AA. MDST-Angiography and SPECT in assessing the causes of the unfavorable course of rare interstitial lung diseases (lymphangiomyomatosis, histiocytosis X). Regional blood circulation and microcirculation. 2013;1(45):58–64]. Doi: 10.1378/1682-6655-2013-15-1.

73. Tazi A. Adult Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur. Respir. J. 2006;27:1272–1285. Doi: 10.1183/09031936.06.00024004.

74. Tazi A, Marc K, Dominique S et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur Respir J. 2012;40:905–912. Doi: 10.1183/09031936.00210711.

75. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis R. N. Engl. J. Med. 2000;342:1969–1978. Doi: 10.1056/NEJM200006293422607.

76. Орлова Г. П. Проблемы классификации профессиональных интерстициальных заболеваний легких, подходы к решению // Медицина труда и пром. экология. – 2013. – № 8. – С. 27–29. [Orlova GP. Problems of classification of occupational interstitial lung diseases, approaches to the solution. Labor Medicine and Industrial Ecology. 2013;8:27–29. (In Russ.)].

77. Влахов Н., Тешев Г. Перфузионная легочная сцинтиграфия при раке и некоторых неопухолевых заболеваниях легких // Мед. радиол. – 1983. – Т. 28, № 1. – С. 77–76. [Vlakhov N, Teshev G. Perfusion pulmonary scintigraphy for cancer and some non-neoplastic lung diseases. Med. radiol. 1983;28(1):77–76. (In Russ.)].

78. Чернеховская Н. Е., Выренкова Н. Ю. Сопоставление результатов рентгенологического, эндоскопического и радионуклидного исследований при деформирующем бронхите // Мед. радиол. – 1989. – № 3. – С. 48–59. [Chernehovskaya NE, Vyrenkova NYu. Comparison of the results of X-ray, endoscopic and radionuclide studies in deforming bronchitis. Medical radiology. 1989;3:48–59. (In Russ.)].

79. Ранние стадии силикоза / М. В. Евгенова [и др.]; ред. К. П. Молоканов; Академия мед. наук СССР. – Л.: Медицина, 1968. – 219 с.: ил. [Early stages of silicosis / M. V. Evgenova [et al.]; ed. K. P. Molokanov; Academy of Medical Sciences of the USSR. L., Medicine, 1968:219. (In Russ.)].

80. Вагина Е. Р., Лихачева Е. И. Некоторые механизмы генеза вентиляционных и гемодинамических нарушений при асбестозе и талькозе // Профессиональные болезни пылевой этиологии: сб. науч. тр. – М.: НИИ гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана, 1986. – С. 37–41. [Vagina ER, Likhacheva EI. Some mechanisms of genesis of ventilation and hemodynamic disorders in asbestosis and thalcosis. Occupational diseases of dust etiology: Collection of scientific papers. M., Institute of Hygiene them. F. F. Erisman, 1986:37–41. (In Russ.)].

81. Золотницкая В. П., Кузубова Н. А., Тумова О. Н. и др. Возможность коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 767–775. [Zolotnitskaya VP, Kuzubova NA, Titova ON, Surkova EA, Shumilov AA. Possibilities of correcting capillary blood circulation in the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease with a combined pathology. Pulmonology. 2017;27(6):767–775. (In Russ.)]. Doi: org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775.

Информация об авторах

Амосов Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru.

Золотницкая Валентина Петровна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru.

Author information

Amosov Viktor I. – MD, professor of radiology and radiation medicine department of Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru.

Zolotnitskaia Valentina P. – PhD, Senior Scientific Researcher and Scientific Institute of Pulmonology of Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru.

УДК 616.24-008.331.1-036.12-005.7-073.75.091.941

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-17-23

К. В. ЗАВАДОВСКИЙ, М. О. ГУЛЯ

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: возможности радионуклидных методов диагностики

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а
e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию 05.02.19; принята к печати 15.02.19

Резюме

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЛГ) является следствием хронической обструкции ветвей легочных артерий (ЛА) после однократной или повторной эмболии тромбами с последующей их организацией. Частота развития ХПЛГ у пациентов, перенесших легочную эмболию, составляет приблизительно 3,8 %. Несмотря на существенный терапевтический прогресс, ХПЛГ остается плоходиагностируемой патологией. Настоящий обзор посвящен некоторым возможностям сцинтиграфических методов в обследовании пациентов с ХПЛГ. Приведена информация о возможностях вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких, равновесной радионуклидной вентрикулографии, перфузионной сцинтиграфии миокарда и сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ у пациентов с ХПЛГ.

Ключевые слова: хроническая постэмболическая легочная гипертензия, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких, радионуклидная равновесная вентрикулография, перфузионная сцинтиграфия легких, сцинтиграфия сердца с ^{123}I -МИБГ

Для цитирования: Завадовский К. В., Гуля М. О. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: возможности радионуклидных методов диагностики. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):17–23. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-17-23

UDC 616.24-008.331.1-036.12-005.7-073.75.091.941

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-17-23

K. V. ZAVADOVSKY, M. O. GULYA

Chronic postembolic pulmonary embolism: the role of radionuclide imaging

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk
634012, Russia, Tomsk, Kievskaya street, 111a
e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru

Received 05.02.19; accepted 15.02.19

Summary

Chronic postembolic pulmonary embolism (CTEPH) is the result of chronic pulmonary artery obstruction followed by pulmonary embolism. The frequency of CTEPH in patients with pulmonary embolism is approximately 3.8 %. Despite significant progress of pulmonary embolism management, the diagnosis of CTEPH remains difficult. The current review is devoted to the opportunities of radionuclide methods in patients with CTEPH. The information about ventilation-perfusion scintigraphy, equilibrium radionuclide angiography, myocardial perfusion scintigraphy as well as cardiac scintigraphy with ^{123}I -MIBG is presented.

Keywords: chronic postembolic pulmonary hypertension, ventilation/perfusion lung scintigraphy, equilibrium radionuclide angiography, myocardial perfusion scintigraphy, cardiac scintigraphy with ^{123}I -MIBG

For citation: Zavadovsky K. V., Gulya M. O. Chronic postembolic pulmonary embolism: the role of radionuclide imaging. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(1):17–23. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-17-23

Введение

Как известно, хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЛГ) является следствием хронической обструкции ветвей легочных артерий (ЛА) после однократной или повторной эмболии тромбами с последующей их организацией. По данным V. Pengo et al. [1], ХПЛГ развивается, приблизительно, у 3,8 % пациентов, перенесших легочную эмболию. Прогноз таких пациентов детерминиру-

ется состоянием сократительной функции правого желудочка (ПЖ). Хроническая постэмболическая легочная гипертензия – единственная форма легочной гипертензии, которая является потенциально излечимой. Однако без соответствующей терапии 5-летняя выживаемость составляет 30 % при уровне среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{cp}) > 40 мм рт. ст. и только 10 % при ДЛА_{cp} > 50 мм рт. ст. [2]

Несмотря на существенный терапевтический прогресс, ХПЛГ остается плохо диагностируемой патологией по ряду причин, включая скудность клинической симптоматики, неудовлетворительное направление пациентов на диагностические исследования, плохую информированность профессионального сообщества, неравномерность распределения медицинских центров экспертного уровня.

Клинические симптомы и признаки являются неспецифическими или отсутствуют на ранних стадиях ХПЛГ, и только с появлением признаков недостаточности правых отделов сердца, на поздних стадиях заболевания, диагноз становится очевидным. Таким образом, ранняя диагностика остается актуальной проблемой при ХПЛГ.

Значение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии при ХПЛГ

В настоящее время одним из подходов к диагностике ХПЛГ является выявление следующих признаков [3]:

1) среднее давление ЛА более 25 мм рт. ст. в состоянии покоя и давление заклинивания ниже 12 мм рт. ст. во время катетеризации правых отделов сердца;

2) множественные перфузионные дефекты, выявленные при выполнении вентиляционно-перфузионной (VQ) сцинтиграфии легких;

3) ангиографические признаки ХПЛГ: дивертикулы стенки ЛА, мембраны в просвете ЛА, стенозы, пристеночные неровности, резкие сужения сосудов, ампутация дистальных сосудов (в сочетании с признаками нарушения перфузии соответствующих локализаций). Важно, что указанные изменения должны быть выявлены в срок не ранее 6 месяцев после эпизода острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [4].

В данном обзоре основное внимание будет уделено VQ-сцинтиграфии [5], а также некоторым другим сцинтиграфическим методикам, которые позволяют выявить патогномичные для ХПЛГ признаки.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких играет важную роль в диагностике ХПЛГ. В совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества VQ-сцинтиграфия показана всем пациентам с подозрением на ХПЛГ [6].

Ключевым паттерном при легочной эмболии (как при острой, так и при хронической) является сохранение вентиляции при отсутствии перфузии в сегменте легкого (рисунок).

Пациенты с ЛГ обычно характеризуются гетерогенной перфузией с наличием небольших, периферически расположенных несовпадающих VQ-дефектов и несегментарных перфузионных нарушений [7–9]. Высокая вероятность ХПЛГ имеет место при наличии множественных сегментарных VQ-дефектов или одного большого перфузионного дефекта [10]. Нормальные или низкой вероятности результаты VQ-сцинтиграфии исключают ХПЛГ с чувствительностью 90–100 % и специфичностью 94–100 % [11]. Несмотря на то, что относительно недавние исследования [12, 13] показали информативность мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике ХПЛГ, VQ-сцинтиграфия считается отличным скрининговым тестом.

В работе N. Tunariu et al. [14] было показано, что VQ-сканы, соответствующие высокой и средней вероятности ТЭЛА, обладают чувствительностью 97,4 %, специфичностью 90 %, точностью 92,5 %, отрицательной предсказательной значимостью 98,5 % и положительной предсказательной значимостью 85 % в диагностике ХПЛГ. Если принимать во внимание только VQ-сканы с высокой вероятностью ТЭЛА, то чувствительность составляет 96,2 %, специфичность – 94,6 %, точность – 95,2 %, отрицательная предсказательная значимость – 79,9 % и положительная предсказательная значимость – 90,3 %. При этом чувствительность МСКТ-ангиопульмонографии (АПГ) составила всего 51 %.

В данной работе также было показано, что причиной ложно-отрицательных результатов VQ-сцинтиграфии в диагностике ХПЛГ может быть хорошая степень реканализации легочных артерий без их значимого сужения. Избежать таких ошибок может помочь МСКТ АПГ, которая позволяет выявить кальцифицированные тромбы и сужения ЛА.

Ложно-положительные результаты сцинтиграфии в аспекте диагностики ХПЛГ могут быть обусловлены наличием повышенного давления в системе ЛА другой этиологии – идиопатической, вызванной дефектами внутрисердечных перегородок, легочной веноокклюзионной болезнью, ХОБЛ, а также паренхиматозными заболеваниями легких (эмфиземой и идиопатическим легочным фиброзом).

Стоит отметить, что паттерн VQ-несоответствия может наблюдаться также при других патологических процессах: артериите Такаясу [15], саркоме легкого [16], фиброзирующем медиастините [17], сдавлении легочных артерий извне при лимфоаденопатии или новообразовании средостения [18]. Важно отметить, что выполнение VQ-сцинтиграфии не позволяет также дифференцировать легочную гипертензию и легочную веноокклюзионную болезнь [19].

Для оценки степени нарушений легочного сосудистого русла, как при острой ТЭЛА, так и при ХПЛГ, используется интегральный показатель Pulmonary Vascular Obstruction Index (PVO). Данный индекс высчитывается следующим образом. Каждой доле легкого присваивается «весовой коэффициент», пропорциональный регионарному кровотоку в ортостатическом положении: правая нижняя доля – 25 %; правая средняя доля – 12 %; правая верхняя доля – 18 %; левая нижняя доля – 20 %; левая верхняя доля – 18 % (из них язычковые сегменты – 12 %). Перфузия в каждой доле оценивается во всех проекциях. Для каждой доли определяют полуколичественный балл снижения перфузии от 0 до 1 (0; 0,25; 0,5; 0,75 и 1) по плотности сцинтиляционного счета, в сравнении с нормально перфузируемой областью. Далее для каждой доли «весовой коэффициент» умножается на полуколичественный перфузионный балл; затем полученные цифры суммируются. Показатель обструкции легочного сосудистого русла определяют по формуле:

$$PVO (\%) = (1 - \text{суммарный перфузионный балл}) \times 100.$$

Такой подход может быть использован для активной динамической оценки нарушения легочной



Результаты вентиляционно-перфузионной скintiграфии легких у пациента с ХПЛГ. В обоих легких визуализируются множественные клиновидные дефекты перфузии, которым соответствуют области нормальной вентиляции

The results of ventilation-perfusion lung scintigraphy in patient with chronic postembolic pulmonary embolism. Multiple areas with absent perfusion (P) and preserved ventilation (V) well delineated

перфузии. По данным G. Meyer et al. [20], данный индекс имеет хорошую корреляцию с результатами прямой ангиографии легочных артерий. Интересно, что, согласно результатам работы R. Azarian et al. [21], указанный индекс коррелировал с давлением в легочной артерии и легочным сосудистым сопротивлением у пациентов с острой ТЭЛА и не показал таких взаимосвязей при ХПЛГ.

Кроме того, авторы данной работы обнаружили, что при одинаковом показателе PVO давление в ЛА и ЛСС выше у пациентов с ХПЛГ, чем при острой ТЭЛА. Это, по их мнению, объясняется тем, что ЛГ при ХПЛГ обусловлена не только обструкцией проксимальных легочных артерий, но и поражением артериол и капилляров [22], что не может быть обнаружено по данным перфузионной скintiграфии легких [7].

Нарушение симпатической активности сердца при ХПЛГ

Симпатическая денервация является важным патофизиологическим фактором в развитии сердечной недостаточности [23] и может вносить свой вклад в развитие аритмий и внезапной сердечной смерти [23, 24]. Одним из диагностических препаратов для оценки симпатической иннервации сердца считается метайодбензилгуанидин, меченный йодом-123 (^{123}I -МИБГ) [25, 26], который способен избирательно накапливаться непосредственно в симпатических нервных терминалях [27, 28]. Довольно немного работ представлено по возможностям использования данного препарата при ЛГ. Т. Morimitsu et al. [29, 30] описали сниженное накопления ^{123}I -МИБГ в межжелудочковой перегородке у пациентов с ЛГ; они также

отметили отрицательную корреляцию между аккумуляцией ^{123}I -МИБГ и давлением легочных артерий. S. Sakamaki et al. [31] обнаружили, что при сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у пациентов с ЛГ, по сравнению с контролем, индекс «сердце/средостение» был достоверно ниже, а скорость вымывания ^{123}I -МИБГ выше. Российские работы в этом направлении единичны. Так, в исследовании А. А. Аншлеса и др. [32] представлены результаты выполнения сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и ^{123}I -МИБГ у пациентов с идиопатической формой легочной гипертензии. Авторами работы было установлено, что у больных идиопатической легочной гипертензией, по сравнению со здоровыми добровольцами, имеют место сниженное накопление ^{123}I -МИБГ в сердце, а также повышение скорости его вымывания.

Радионуклидная оценка функции желудочков сердца при ХПЛГ

Известно, что функциональное состояние ПЖ является значимым предиктором прогноза при различной сердечно-сосудистой патологии, в том числе и при легочной гипертензии [33–37]. Перегрузка давлением ПЖ приводит к его недостаточности и нередко является причиной смерти.

Методы ядерной медицины позволяют оценивать объемы и фракцию выброса ПЖ [38]. К таким методам относятся радионуклидная ангиография, радионуклидная равновесная вентрикулография (РРВГ) в планарном и томографическом режимах [39–43]. Среди этих методов выполнение РРВГ в томографическом режиме является наиболее предпочтительным в связи с тем, что позволяет получать данные в трехмерном режиме [43–46].

Впервые РТВГ была проведена в 1984 г. J. L. Barat et al. [47]. На сегодняшний день доступны новые алгоритмы математической обработки результатов РТВГ, такие как QBS [48], QUBE [49] и 4DM-SPECT для автоматического и полуавтоматического определения контуров желудочков сердца.

В 2005 г. исследователи из Бельгии под руководством P. de Bondt et al. [50] оценили точность перечисленных алгоритмов вычисления объемов и фракции выброса правого желудочка.

Используя механический 4-камерный фантом сердца, они выполнили 25 экспериментов. В результате было показано, что QBS, QUBE и 4DM-SPECT позволяют точно оценивать КДО, КСО и ФВ правого желудочка. Так, коэффициенты корреляции между расчетными и реальными объемами ПЖ фантомного сердца для QBS, QUBE и 4DM-SPECT были высокими (0,93; 0,93 и 0,96 соответственно; $p < 0,001$). Коэффициент корреляции между расчетной и реальной ФВ ПЖ по алгоритмам QBS, QUBE и 4D-MSPECT составил 0,92; 0,94 и 0,84 соответственно; $p < 0,001$.

В результате работы было показано, что значения КДО, КСО и ФВ правого желудочка, вычисленные при помощи указанных программ, имеют высокую корреляцию с их истинными (физическими) значениями.

Высокое соответствие показателей ФВ ПЖ, вычисленных при помощи РТВГ и высокопольной МРТ, обнаружил в 2005 г. Andreas Kjaer из клиники уни-

верситета Копенгагена (Дания) [51]. Было показано, что пределы нормальных значений для ФВ ПЖ, по данным МРТ и РТВГ, составили, соответственно, 49–72 % и 40–69 %, а для конечно-диастолического индекса ПЖ – 37–95 и 29–91 мл/м². При этом была установлена высокая статистическая согласованность указанных параметров по критерию Bland – Altman.

Подобные результаты согласованности были получены также исследовательской группой M. Hacker et al. [52] в 2006 г. Авторы данной работы сообщают, что нормальные значения ФВ и объемов желудочков сердца, полученные при выполнении РТВГ, в значительной степени согласуются с литературными данными о нормальных значениях для сердечной магнитно-резонансной томографии.

J. Kjaergaard et al. [53] на основании данных РТВГ и МРТ установили, что у пациентов с ТЭЛА, по сравнению с контрольной группой, значения КДО и максимальной скорости трикуспидальной регургитации были достоверно повышены, а межгрупповых различий по значениям ФВ ПЖ выявлено не было.

В 2007 г. T. P. Clements et al. [54] сообщил о результатах определения объемов и фракции выброса правого желудочка методом электронно-лучевой компьютерной томографии и РТВГ у 9 пациентов до и после легочной эндартертромбэктомии. Выполнение операции привело к достоверному снижению КСО ПЖ на (72±59) и (58±25) мл; КДО ПЖ – на (75±85) и (76±32) мл; увеличению ФВ ПЖ – на (12±7) и (5±6) % по данным ЭЛКТ и РТВГ соответственно. На основании полученных данных авторы делают вывод, что метод РТВГ позволяет точно оценивать функцию правого желудочка до и после эндартертромбэктомии.

К. В. Завадовский и др. показали возможности использования радионуклидной равновесной томовентрикулографии у пациентов с острой ТЭЛА и ХПЛГ [55, 56]. Ими, в частности, было показано, что, по данным вентиляционной и перфузионной сцинтиграфии, у пациентов с острой ТЭЛА в верхних и средних отделах легких были обнаружены дефекты перфузии, которые характеризовались четкостью контуров, имели треугольную или клиновидную форму, соответствовали бассейну тромбированного сосуда и по локализации не совпадали с областями вентиляционных нарушений. Соотношение поперечных размеров радиоактивного пула крови правого желудочка сердца к левому (ПЖ/ЛЖ) на аксиальных томографических срезах не превышало 1,0. У лиц с ХПЛГ картина нарушений кровоснабжения имела диффузно-неравномерный характер, границы между пораженными отделами и интактной тканью легких были нечеткими. Показатель соотношения поперечных размеров радиоактивного пула крови правого желудочка сердца к левому превышал 1,0.

Кроме того, данным авторами была выявлена тесная корреляция между объемом легочной эмболии (определенной по числу гипоперфузируемых легочных сегментов при проведении VQ-сцинтиграфии) и гуморальными маркерами регуляции сосудистого тонуса легких: эндотелином-1, стабильными метаболитами оксида азота и стабильным метаболитом простаглицлина – 6-кето-простаглицлином-F1 α [57].

Известно, что ОФЭКТ-перфузионная сцинтиграфия миокарда позволяет обнаружить нарушение структуры и функционального состояния правого желудочка при его перегрузке давлением [58–63]. В исследовании Н. А. Cohen et al. [58] было показано, что толщина стенки ПЖ, определенная по данным сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом, коррелирует с клиническими и электрокардиографическими признаками гипертрофии ПЖ. В исследовании J. N. Shuck et al. [59] также было выявлено повышенное накопление ^{201}Tl -галлия в стенках ПЖ у пациентов с легочной гипертензией, сформировавшейся на фоне ХОБЛ. При исследовании сердца с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ индекс отношения накопления препарата в ПЖ к ЛЖ продемонстрировал положительную корреляцию с давлением в ЛА и легочным сосудистым сопротивлением [61]. R. M. Movahed et al. [64] установили, что уплотнение межжелудочковой перегородки (так называемые признаки D-образного левого желудочка) коррелирует со степенью перегрузки ПЖ, наряду с такими сцинтиграфическими признаками, как повышенное накопление РФП в ПЖ и дилатация его полости. Mazraeshahi et al. также показали, что индекс аккумуляции РФП в ПЖ по отношению к ЛЖ статистически значимо коррелирует с систолическим давлением в ПЖ и толщиной его свободной стенки [64]. Кроме того, выполнение исследования с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ позволяет выявлять переходящие дефекты, соответствующие ишемии. Генез этой ишемии может быть обусловлен как пониженной доставкой кислорода, так и повышенным его потреблением (в связи с гипертрофией стенки), а также повышенным конечно-диастолическим давлением в полости ПЖ [65].

Заключение

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия представляет собой достаточно сложную задачу с точки зрения ее ранней и точной диагностики. На сегодняшний день для этого используется весь арсенал неинвазивных методов визуализации, а также инвазивные подходы, включающие катетеризацию правых отделов сердца и легочных артерий. К радионуклидным методам, наиболее часто используемым для диагностики и прогноза ХПЛГ, относят вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, равновесную вентрикулографию, перфузионную сцинтиграфию миокарда, а также оценку симпатической активности сердца. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких является одной из основных методик скрининга и верификации ХПЛГ. Равновесная вентрикулография позволяют точно и с высокой воспроизводимостью оценить функциональное состояние правого желудочка. Признаки дилатации полости и гипертрофии стенок левого желудочка могут быть идентифицированы по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда. Исследование сердца с ^{123}I -МИБГ позволяет оценить прогноз развития неблагоприятных сердечных событий при сердечной недостаточности, развившейся на фоне ХПЛГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Авторы благодарят заведующего отделением радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, канд. мед. наук С. М. Минина за предоставленные иллюстрации.

Литература / References

1. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–2264. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032274>.
2. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 15;183(12):1605–1613. Doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1854CI>.
3. Simonneau G, Azarian R, Brenot F, et al. Surgical management of unresolved pulmonary embolism: a personal series of 72 patients. *Chest* 1995;107:52s–55s. Doi: https://doi.org/10.1378/chest.107.1_Supplement.52S.
4. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM et al. Chronic major vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992;182:393–398. Doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.182.2.1732955>.
5. Лилиманов Ю. Б., Кривоногов Н. Г., Завадовский К. В. Радионуклидная диагностика патологии малого круга кровообращения. – Томск: STT, 2007. – 204 с. [Lishmanov YuB, Krivonogov NG, Zavadovsky KV. Radionuclide Diagnostics of Pathology of Pulmonary Circulation. Tomsk, STT, 2007:204. (In Russ)].
6. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>.
7. Fishman AJ, Moser KM, Fedullo PF. Perfusion lung scans vs pulmonary angiography in evaluation of suspected primary pulmonary hypertension. *Chest* 1983;84:679–683. Doi: <https://doi.org/10.1378/chest.84.6.679>.
8. Powe JE, Palevsky HI, McCarthy KE et al. Pulmonary arterial hypertension: Value of perfusion scintigraphy. *Radiology* 1987;164:727–730. Doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.164.3.3615869>.
9. Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 1994;35:793–796.
10. Viner SM, Bagg BR, Auger WR et al. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1994;37:79–92. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0033-0620\(05\)80044-1](https://doi.org/10.1016/S0033-0620(05)80044-1).
11. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46:903–975. Doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.51032-2015>.
12. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009;71:49–54. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.03.016>.
13. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Chest. 2013;143:1070–1077. Doi: <https://doi.org/10.1378/chest.12-0407>.

14. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48:680–684. Doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>.

15. Haque U, Hellmann D, Traill T, et al. Takayasu's arteritis involving proximal pulmonary arteries and mimicking thromboembolic disease. *J Rheumatol*. 1999 Feb;26(2):450–453.

16. Wiedera E, Sulica R. Pulmonary artery sarcoma misdiagnosed as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Mt Sinai J Med*. 2005;72:360–364.

17. Berry DF, Buccigrossi D, Peabody J et al. Pulmonary vascular occlusion and fibrosing mediastinitis. *Chest* 1986; 89:296–301. Doi: <https://doi.org/10.1378/chest.89.2.296>.

18. Damuth TE, Bower JS, Cho K et al. Major pulmonary artery stenosis causing pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Chest*. 1980;78:888–891. Doi: <https://doi.org/10.1378/chest.78.6.888>.

19. Seferian A, Helal B, Jais X et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75–83. Doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00097911>.

20. Meyer G, Collignon MA, Guinet F et al. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*. 1990;17(6-8):315–319. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF01268022>.

21. Azarian RI, Wartski M, Collignon MA et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med*. 1997 Jun;38(6):980–983.

22. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103:685–692. Doi: <https://doi.org/10.1378/chest.103.3.685>.

23. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577–585. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410806>.

24. Verrier RL, Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: The enduring and the new. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:2–11. Doi: <https://doi.org/10.1097/00001573-200401000-00003>.

25. Nakajima K, Nakata T. Cardiac 123I MIBG Imaging for Clinical Decision Making: 22-Year Experience in Japan. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(4):11–19. Doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.142794>.

26. Merlet P, Pouillart F, Dubois-Rande JL et al. Sympathetic nerve alterations assessed with 123I MIBG in the failing human heart. *Journal of Nuclear Medicine*. 1999;40:224–231. PMID: 10025827.

27. Chen X, Werner R, Javadi M et al. Radionuclide Imaging of Neurohormonal System of the Heart Theranostics. 2015;5(6):545–558. Doi: 10.7150/thno.10900. Doi: <https://doi.org/10.7150/thno.10900>.

28. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2002;9:75–94. Doi: <https://doi.org/10.1067/mnc.2002.121471>.

29. Morimitsu T, Miyahara Y, Sinboku H et al. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial imaging in patients with right ventricular pressure overload. *J Nucl Med*. 1996;37:1343–1346.

30. Morimitsu T, Miyahara Y, Sonoda K et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging in patients with pulmonary hypertension. *J Int Med Res*. 1997;25:53–61. Doi: <https://doi.org/10.1177/030006059702500201>.

31. Sakamaki F, Satoh T, Nagaya N, et al. Correlation between severity of pulmonary arterial hypertension and 123I-metaiodobenzylguanidine left ventricular imaging. *J Nucl Med*. 2000 Jul;41(7):1127–1133.

32. Анишелес А. А., Кузнецова Э. Г., Мартынюк Т. В. и др. Изучение особенностей симпатической активности и перфузии миокарда левого и правого желудочков по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с идиопатической легочной гипертензией // Вестн. рентгенол. и радиол. – 2018. – Т. 99, № 5. – С. 244–252. [Ansheles AA, Kuznetsova EG, Martynyuk TV, et al. Myocardial Perfusion and Neurotropic Single-Photon Emission Computed Tomography Features in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2018;99(5):244–252. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-5-244-252>.

33. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343–349. Doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>.

34. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–1731. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584>.

35. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:948–954. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00337-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00337-4).

36. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010;121:252–258. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887570>.

37. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1034–1041. Doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-547OC>.

38. Лышманов Ю. Б., Завадовский К. В., Ефимова И. Ю. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Сибир. мед. журн. (г. Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 21–29. [Lishmanov YuB, Zavadovsky KV, Efimova NYu. et al. Prospects of Nuclear Medicine for the Diagnosis of Cardiovascular Diseases. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(2):21–29. (In Russ.)].

39. Friedman JD, Berman DS, Borges-Neto S. et al. First-pass radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol* 2006;13:e42–55. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2006.08.006>.

40. Corbett JR, Akinboboye OO, Bacharach SL et al. Equilibrium radionuclide angiocardiology. *J Nucl Cardiol* 2006;13:e56–79. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2006.08.007>.

41. Daou D, Van Krieking SD, Coaguila C et al. Automatic quantification of right ventricular function with gated blood pool SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:293–304. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2004.01.008>.

42. Schulman DS. Assessment of the right ventricle with radionuclide techniques. *J Nucl Cardiol* 1996;3:253–264. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1071-3581\(96\)90039-2](https://doi.org/10.1016/S1071-3581(96)90039-2).

43. Nichols K, Saouaf R, Ababneh AA et al. Validation of SPECT equilibrium radionuclide angiographic right ventricular parameters by cardiac magnetic resonance imaging. *J Nucl Cardiol*. 2002;9:153–160. Doi: <https://doi.org/10.1067/mnc.2002.119464>.

44. Rich JD, Ward RP. Right-ventricular function by nuclear cardiology. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:445–450. Doi: <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32833cb252>.

45. Завадовский К. В., Саушкин В. В., Панькова А. Н. и др. Методические особенности выполнения, обработки результатов и интерпретации данных радионуклидной равновесной томографики // Радиология – практика. – 2011. – № 6. – С. 75–83. [Zavadovskiy KV, Saushkin VV, Pankova AN et al. Methodological Features of Gated Blood Pool SPECT Data Acquisition, Imaging Processing and Results Interpretation. Radiology-Practice. 2011;(6):75–83. (In Russ.)].
46. Завадовский К. В., Панькова А. Н., Кривоногов Н. Г. и др. Радионуклидная диагностика тромбоза легочной артерии: визуализации перфузии и вентиляции легких, оценка сократимости правого желудочка // Сибир. мед. журн. (г. Томск). – 2011. – Т. 26, № 2–1. – С. 14–21. [Zavadovsky KV, Pankova AN, Krivonogov NG et al. Radionuclide Diagnostics of Pulmonary Embolism: Imaging of Perfusion and Lung Ventilation, Evaluation of Contractility of the Right Ventricle in Pulmonary Embolism. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2011;26(2-1):14–21. (In Russ.)].
47. Barat JL, Brendel AJ, Colle JP et al. Quantitative analysis of left – ventricular function using gated single photon emission tomography. J Nucl Med. 1984. Nov;25(11):1167–1174.
48. Oliver RM, Fleming JS, Dawkins KD et al. Right ventricular function at rest and during submaximal exercise assessed by 81Krm equilibrium ventriculography in normal subjects. Nucl Med Commun. 1993 Jan;14(1):36–40. Doi: <https://doi.org/10.1097/00006231-199301000-00008>.
49. Vanhove C, Franken PR, Defrise M et al. Automatic determination of left ventricular ejection fraction from gated blood-pool tomography. J Nucl Med. 2001 Mar;42(3):401–417.
50. De Bondt P, Claessens T, Rys B et al. Accuracy of 4 different algorithms for the analysis of tomographic radionuclide ventriculography using a physical, dynamic 4-chamber cardiac phantom. J Nucl Med. 2005 Jan;46(1):165–171.
51. Kjaer A, Lebech AM, Hesse B et al. Right-sided cardiac function in healthy volunteers measured by first-pass radionuclide ventriculography and gated blood-pool SPECT: comparison with cine MRI. Clin Physiol Funct Imaging. 2005 Nov;25(6):344–349. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2005.00635.x>.
52. Hacker M, Hoyer X, Kupzyk S et al. Clinical validation of the gated blood pool SPECT QBS processing software in congestive heart failure patients: correlation with MUGA, first-pass RNV and 2D-echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging. 2006 Jun-Aug;22(3-4):407–416. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10554-005-9031-1>.
53. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A et al. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. Eur J Echocardiogr. 2006 Dec;7(6):430–438. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.10.009>.
54. Clements IP, Mullan BP, O'Connor MK et al. Assessment of pulmonary thromboendarterectomy by tomographic electrocardiogram-gated equilibrium radionuclide angiocardiology compared with electron beam computed tomography. J Nucl Cardiol. 2007 Jan;14(1):92–99. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2006.09.009>.
55. Завадовский К. В., Панькова А. Н. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбозом легочной артерии // Мед. визуализация. – 2009. – № 3. – С. 24–30. [Pankova AN, Zavadovsky KV. Estimation of Dysfunction of the Heart's Right Ventricle at Patients with Pulmonary Embolism by Scintigraphy. Medical Visualization. 2009;(3):24–30. (In Russ.)].
56. Кривоногов Н. Г., Завадовский К. В., Лишманов Ю. Б. Возможности использования сцинтиграфических методов в дифференциальной диагностике острой тромбоза легочной артерии и хронической постэмболической легочной гипертензии // Мед. визуализация. – 2016. – № 2. – С. 22–28. [Krivonogov NG, Zavadovsky KV, Lishmanov YB. Possibilities of Pulmonoscintigraphy in Differential Diagnostics of Acute Pulmonary Scintigraphy Pulmonary Embolism and Chronic Postembolic Pulmonary Hypertension. Medical Visualization. 2016;(2):22–28. (In Russ.)].
57. Лишманов Ю. Б., Панькова А. Н., Завадовский К. В. К вопросу о причинах диссоциации между объемом тромбоза артериального русла легких и степенью дисфункции правого желудочка // Росс. кардиолог. журн. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 28–32. [Lishmanov YB, Pankova AN, Zavadovsky KV. Possible causes of dissociation between pulmonary embolism volume and right ventricular dysfunction degree. Russian Journal of Cardiology. 2012;17(3):28–32. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2012-3-28-32>.
58. Cohen HA, Baird MG, Rouleau JR et al. Thallium 201 myocardial imaging in patients with pulmonary hypertension. Circulation. 1976;54:790–795. Doi: [10.1161/01.CIR.54.5.790](https://doi.org/10.1161/01.CIR.54.5.790).
59. Shuck JW, Walder J, Oetgen WJ et al. Right ventricular visualization by thallium 201 myocardial scintigraphy in chronic obstructive pulmonary disease. South Med J. 1985;78:1435–1439. Doi: <https://doi.org/10.1097/00007611-198512000-00009>.
60. Aepfelbacher FC, Yeon SB, Ho KK et al. ECG-gated 99mTc single-photon emission CT for assessment of right ventricular structure and function: Is the information provided similar to echocardiography? Chest. 2003;124:227–232. Doi: <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.227>.
61. Nishijima K, Miyahara Y, Furukawa K et al. Simultaneous assessment of right ventricular function and hypertrophy by Tc-99m MIBI. Clin Nucl Med. 1999;24:151–155. Doi: <https://doi.org/10.1097/00003072-199903000-00001>.
62. Movahed MR, Hepner A, Lizotte P et al. Flattening of the interventricular septum (D-shaped left ventricle) in addition to high right ventricular tracer uptake and increased right ventricular volume found on gated SPECT studies strongly correlates with right ventricular overload. J Nucl Cardiol. 2005;12:428–434. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2005.04.004>.
63. Wackers FJ. On the bright right side. J Nucl Cardiol. 2005;12:378–380. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2005.05.005>.
64. Mazraeshahi RM, Striet J, Oeltgen RC et al. Myocardial SPECT images for diagnosis of pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. J Nucl Med Technol. 2010;38:175–180. Doi: <https://doi.org/10.2967/jnmt.110.080200>.
65. Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2001;38:1137–1142. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01496-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01496-6).

Информация об авторах

Завадовский Константин Валерьевич – д-р мед. наук, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Гуля Марина Олеговна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ, e-mail: gulya@cardio-tomsk.ru.

Author information

Zavadovsky Konstantin V. – MD, head of nuclear medicine department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Gulya Marina O. – PhD, radiologist in nuclear medicine department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, e-mail: gulya@cardio-tomsk.ru.

УДК 616.141-089.48:612.215.8+612.13.019.941

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-24-30

А. А. МОРОЗОВ¹, Р. Р. МОВСЕСЯН^{2,3}

Особенности легочного кровотока и системной гемодинамики у пациентов с тотальным аномальным дренажем легочных вен

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург, Россия
198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47
e-mail: morozov_aa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 13.01.19; принята к печати 01.02.19

Резюме

Настоящий обзор посвящен вопросам гемодинамики при тотальном аномальном дренаже легочных вен. Отражены особенности строения легочного венозного возврата, легочной и системной гемодинамики при различных типах порока, механизмы формирования обструкции. Показаны основные диагностические проблемы и задачи, в том числе на пренатальном уровне. Обсуждены принципы, результаты и нерешенные вопросы хирургического лечения порока, требующие дальнейшего изучения.

Ключевые слова: тотальный аномальный дренаж легочных вен, обструкция легочного венозного возврата, гемодинамика

Для цитирования: Морозов А. А., Мовсесян Р. Р. Особенности легочного кровотока и системной гемодинамики у пациентов с тотальным аномальным дренажем легочных вен. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18(1): 24–30. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-24-30

УДК 616.141-089.48:612.215.8+612.13.019.941

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-24-30

А. А. MOROZOV¹, R. R. MOVSESIAN^{2,3}

Hemodynamic aspects of pulmonary and systemic bloodflow in patients with total anomalous pulmonary venous connection

¹ Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg
197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2

² Saint-Petersburg Children's City Hospital № 1, Russia, Saint-Petersburg
198205, Russia, Saint-Petersburg, Avangardnaya street, 14, A

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia, Saint-Petersburg
195067, Russia, Saint-Petersburg, Piskarevskii street, 47

Received 13.01.19; accepted 01.02.19

Summary

This review is focused on the problem of the hemodynamics in patients with total anomalous pulmonary venous connection. The article describes a structural features of the pulmonary venous return depending on the anatomical type, pulmonary and systemic hemodynamics, origin and effect of the pulmonary venous return obstruction on the hemodynamics. We presented basic diagnostic problems and principles, including prenatal level, and discussed trends, results and unsolved questions of the surgical treatment of the patients with total anomalous pulmonary venous connection.

Keywords: total anomalous pulmonary venous connection, pulmonary venous return obstruction, hemodynamics

For citation: Morozov A. A., Movsesian R. R. Hemodynamic aspects of pulmonary and systemic bloodflow in patients with total anomalous pulmonary venous connection. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019; 18(1): 24–30. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-24-30

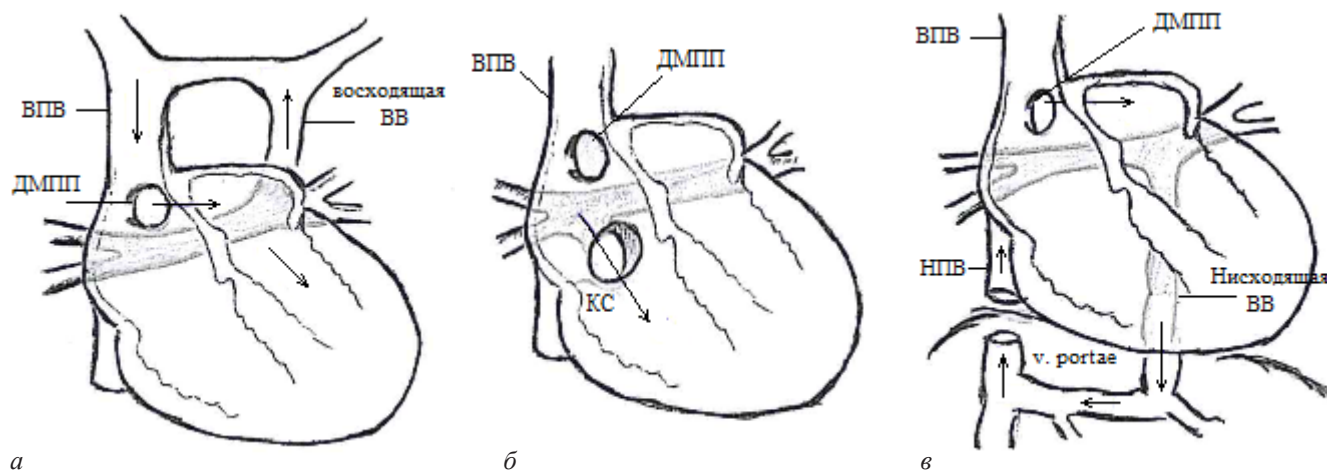


Рис. 1. Дренажирование легочного венозного возврата при различных типах ТАДЛВ:

ВПВ – верхняя полая вена; НПВ – нижняя полая вена; КС – коронарный синус; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ВВ – вертикальная вена

Fig. 1. Pulmonary venous drainage in patients with TAPVC:

ВПВ – superior vena cava; НПВ – inferior vena cava; КС – coronary sinus; ДМПП – atrial septal defect; ВВ – vertical vein

Тотальный anomальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) составляет 2–3 % от всех врожденных пороков сердца [1, 2]. Особенности гемодинамики порока определяются отсутствием прямого соединения легочных вен с левым предсердием. В результате смешивание оксигенированной и венозной крови происходит на уровне правого предсердия, что и определяет одинаковую сатурацию во всех сердечных камерах, следствием чего является гипоксия и цианоз. ТАДЛВ является 5-м по частоте встречаемости среди всех цианотических пороков сердца. В зависимости от уровня дренирования легочных вен в настоящее время принято выделять 4 типа порока [3]: супракардиальный – 45 %, кардиальный – 25 %, инфракардиальный – 20 % и смешанный – 10 % [4–6]. При супракардиальном типе легочные вены, как правило, формируют общий ретрокардиальный коллектор, который дренируется, как правило, в левую безымянную вену посредством восходящей вертикальной вены (ВВ), менее часто – в ВПВ или *v. azygous* (рис. 1, а). Кардиальный тип дренирования предполагает впадение легочных вен непосредственно в правое предсердие или через коронарный синус (рис. 1, б). При инфракардиальном типе легочные вены дренируются через нисходящую вертикальную вену в *v. portae* или венозный проток (рис. 1, в). Также в литературе описаны случаи дренирования легочных вен в желудочные и печеночные вены или же непосредственно в нижнюю полую вену [7]. Смешанный тип порока включает дренирование легочных вен на разных уровнях и может характеризоваться асимметричным впадением («3+1»), при котором одна из легочных вен дренируется отдельно от остальных, симметричным («2+2») впадением с отдельным дренированием вен правого и левого легкого или же отдельным дренированием всех 4 вен [8].

Тяжесть клинических проявлений порока определяется рядом гемодинамических особенностей, среди которых – обструкция легочного венозного возврата и ее выраженность, а также состояние межпредсердного сообщения. Обструкция оттока из легочных вен

является одним из ключевых аспектов гемодинамики порока, выявляясь, по данным различных авторов, в более чем 30 % случаев ТАДЛВ [4, 6, 9].

В отсутствие обструкции легочного венозного кровотока гемодинамика ТАДЛВ характеризуется объемной перегрузкой правых отделов сердца [5]. Сразу после рождения распределение крови между системным и легочным кровотоком приблизительно одинаковое, поскольку сопротивление обоих кругов кровообращения практически равно. Снижение легочного сосудистого сопротивления в течение первых недель жизни ведет к прогрессивному смещению большей части смешанной венозной крови в сторону легочной циркуляции, отмечается развитие дилатации и гипертрофии правого желудочка и дилатации легочной артерии. За счет легочной гиперциркуляции при адекватном смешивании в правом предсердии сатурация в правом желудочке, легочной артерии, левом предсердии, левом желудочке и аорте может быть равной уровню сатурации в правом предсердии, достигая 90 %. Кроме того, объемная перегрузка малого круга кровообращения у пациентов с ТАДЛВ приводит к структурным изменениям сосудов. По данным S. G. Haworth [10], как при супракардиальном, так и при инфракардиальном типе дренирования отмечается увеличение артериального мышечного слоя в виде утолщения сосудистой стенки и распространения мышечных клеток в более мелкие и периферические артерии по сравнению с нормой. Схожие изменения по типу «артериализации» вен определяются и в структуре венозной стенки. Полученные результаты исследований нашли подтверждение в дальнейшем, выявив увеличение толщины медиального слоя артерий, пролиферацию интимы в преацинарных венах, а также аномально малый диаметр и утолщенную стенку экстрапульмональных вен. По мнению автора, выявленные изменения сосудистого русла, формирующиеся в периоперативном периоде, способны predispose к развитию венозной обструкции, несмотря на успешную хирургическую коррекцию порока [11]. У пациентов без обструкции легочного

венозного возврата рестрикция на уровне межпредсердной перегородки приводит к ограничению преднагрузки левых камер сердца и, как следствие, оказывает негативное влияние на состояние системной гемодинамики.

При ТАДЛВ с обструкцией легочному венозному возврату повышенное легочное венозное давление передается на легочные капилляры. Превышение гидростатического давления в капиллярах осмотического давления крови ведет к развитию отека легких. Рефлекторная констрикция легочных артериол ведет к снижению легочного кровотока, легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и, в конечном счете, правожелудочковой недостаточности. Перегрузка правого желудочка объемом и давлением способствует смещению межжелудочковой перегородки влево, что в сочетании со сниженным притоком из левого предсердия ведет к уменьшению объема левого желудочка. В результате низкого объема наполнения левого желудочка, как правило, имеет место малый системный выброс [12].

У пациентов с супракардиальным типом обструкция оттока по легочным венам регистрируется в около 50 % случаев, локализуясь в области слияния коллектора легочных вен с восходящей вертикальной веной, впадения вертикальной вены в безымянную вену или безымянной вены в ВПВ. В большинстве случаев супракардиального ТАДЛВ дренирование коллектора легочных вен обеспечивается через леворасположенную вертикальную вену, которая проходит в левом паравerteбральном желобе и впадает левую брахиоцефальную вену. При расположении вертикальной вены кзади от левой легочной артерии возможно развитие компрессии леворасположенной вертикальной вены между левой легочной артерией и бронхом, с формированием левостороннего «порочного круга», при котором повышение давления в легочной артерии приводит к прогрессированию обструкции [13]. При формировании праворасположенной вертикальной вены (при доминировании правой общей кардинальной системы) коллектор легочных вен может дренироваться в ВПВ, атриокавальное устье или *v. azygous*. При расположении вертикальной вены между правой легочной артерией и бифуркацией трахеи возможно развитие правостороннего «порочного круга» [14]. Обструктивный тип гемодинамики редко встречается при кардиальном типе, однако типичен для пациентов с инфракардиальным дренированием легочных вен. В последнем случае обструкция происходит при прохождении нисходящей вертикальной вены через диафрагму или при впадении ее в венозный проток.

Говоря о системной гемодинамике, необходимо отметить ряд особенностей левых камер сердца у пациентов с ТАДЛВ. Проведенные исследования выявили уменьшение размеров левого предсердия и левого желудочка [15–17], уменьшение максимального объема левого предсердия (55 % от нормы), снижение конечно-диастолического объема (менее 67 % от нормы у трети пациентов) и систолического выброса ЛЖ (75 % от нормы) [18]. Небольшие

размеры левого предсердия у пациентов с ТАДЛВ, по данным D. A. Goor et al. [19], напрямую связаны с низким сердечным выбросом. Снижение объема предсердия более чем на 50 % ведет к значимому снижению сердечного выброса, тогда как сердечная производительность существенно улучшается при повышении предсердного комплайенса в условиях постоянной желудочковой контрактильности [15]. У пациентов раннего возраста масса миокарда ЛЖ соответствует нормальным значениям, однако полость ЛЖ скомпрометирована левосторонним смещением межжелудочковой перегородки вследствие перегрузки правых отделов сердца объемом и давлением. Выраженное смещение перегородки сопряжено с изменениями архитектуры миокарда в области септального прикрепления свободной стенки ЛЖ. Кроме того, по мнению авторов, смещение перегородки и лево-правый шунт ограничивает развитие окружности аортального клапана [20]. Данные, опубликованные G. C. Rosenquist et al. [21], продемонстрировали уплощение или выпуклость левого контура межжелудочковой перегородки, при этом собственно межжелудочковая перегородка была длиннее и шире в средней части по сравнению с нормой. Однако длина окружности колец митрального и аортального клапанов находилась в пределах нормальных значений. Таким образом, авторы посчитали, что объем ЛЖ не уменьшается, несмотря на изменение формы желудочка. По данным H. Mitsuami et al. [22], отмечается увеличение конечно-диастолического диаметра ЛЖ непосредственно после коррекции порока (с $1,16 \pm 0,4$ до $1,62 \pm 0,28$ см) и через месяц после операции ($1,79 \pm 0,34$ см). Фракция укорочения ЛЖ непосредственно после операции снизилась с 38 до 35 %, однако в дальнейшем сохранялись нормальные значения данного показателя. Соотношение давления в правом и левом желудочке уменьшилось с 1,0 до 0,69 непосредственно и до 0,39 через месяц после операции. Основываясь на полученных данных, авторы полагают, что дооперационное снижение конечно-диастолического объема ЛЖ у пациентов с ТАДЛВ обусловлено не столько снижением преднагрузки ЛЖ, сколько девиацией межжелудочковой перегородки кпереди за счет высокого давления в ПЖ. По мнению авторов, малый размер ЛЖ не влияет на результаты хирургической коррекции ТАДЛВ. С. K. L. Phoon et al. [23] показали, что, несмотря на небольшой истинный дооперационный объем желудочка, в большинстве случаев определяются достаточные размеры аортального и митрального клапана, что, в свою очередь, говорит об отсутствии «хронической» гипоплазии ЛЖ. Авторы считают, что внутриутробно объем ЛЖ является нормальным или близким к норме, тогда как правожелудочковая перегрузка с компрессией ЛЖ происходит лишь постнатально. Таким образом, у пациентов с перегрузкой ПЖ так называемая «гипоплазия» ЛЖ определяется не столько компрессией, сколько недостаточным наполнением желудочка. Истинная гипоплазия левых отделов сердца в сочетании с ТАДЛВ встречается менее чем в 1 % наблюдений. Представленные данные свидетельствуют о возмож-

ности выполнения бивентрикулярной (радикальной) коррекции порока у пациентов с ТАДЛВ, несмотря на небольшие размеры левых камер сердца.

Существует ряд специфических гемодинамических характеристик ТАДЛВ. Одной из таких особенностей является резкая отрицательная динамика при назначении простагландинов при обструктивном типе ТАДЛВ. Увеличение потока крови в легочные артерии через функционирующий артериальный проток в условиях существующей обструкции легочного венозного возврата ведет к тяжелому отеку легких и декомпенсации состояния пациента [24]. Другой особенностью гемодинамики ТАДЛВ является возможность формирования дифференцированного цианоза. У пациентов с инфракардиальным типом порока в сочетании с открытым артериальным протоком за счет преимущественного тока деоксигенированной крови из ВПВ через трикуспидальный клапан в правый желудочек, легочную артерию и далее через открытый артериальный проток в нисходящую аорту, тогда как оксигенированная кровь из НПВ направляется в левые отделы и восходящую аорту. Результатом является более высокая сатурация на верхних конечностях и более низкая – на нижних. У пациентов с супракардиальным типом возможно формирование обратного дифференцированного цианоза, при котором сатурация на нижних конечностях будет выше сатурации на верхних [25].

Особенности гемодинамики порока являются определяющими с точки зрения клинической картины заболевания. У пациентов с обструкцией легочного венозного возврата отмечается быстрое развитие выраженного цианоза, тахипноэ в сочетании с тахикардией, гипотонии. При анализе газового состава крови у пациентов выявляется выраженная гипоксия с метаболическим ацидозом. Пациенты без обструкции могут иметь асимптомное или малосимптомное течение, проявления минимального цианоза. Клинический статус таких пациентов будет определяться соотношением легочного и системного кровотока и степенью выраженности легочной гипертензии. Однако вне зависимости от текущего клинического статуса диагноз ТАДЛВ является абсолютным показанием к оперативному лечению порока.

Возможность быстрого развития тяжелых нарушений гемодинамики после рождения и критического состояния пациентов с ТАДЛВ, в особенности с обструкцией легочного венозного кровотока, характеризует актуальность проблемы диагностики порока. Отличительной чертой ТАДЛВ является его чрезвычайная сложность ультразвукового выявления на пренатальном уровне. Исследование A. N. Seale et al. [26] показало, что из 424 случаев ТАДЛВ пренатальный диагноз порока был установлен лишь в 8 (1,9 %) случаев, при этом летальность среди новорожденных с пренатальным диагнозом отсутствовала, тогда как среди пациентов с постнатальным выявлением ТАДЛВ летальность составила 17,8 %. По данным D. Laux et al. [1], у 95 пациентов с изолированным ТАДЛВ пренатальный ультразвуковой диагноз был установлен в 14 случаях, из которых был подтвержден после рождения в 10 случаях, в оставшихся 4 диагноз являлся ложноположитель-

ным. Авторы подчеркивают высокую сложность пренатальной диагностики ТАДЛВ, в том числе на экспертном уровне. По мнению T. Tongsong et al. [27], для повышения эффективности пренатальной ультразвуковой диагностики целесообразно использовать правила больших и малых критериев оценки, при котором большим критерием является отсутствие соединения между легочными венами и левым предсердием, тогда как к малым критериям относятся: 1) наличие сосудистого коллектора, расположенного позади предсердия; 2) аномальный сосудистый спектр при доплеровском исследовании легочных вен; 3) гладкая задняя стенка левого предсердия; 4) расширенное ретроатриальное пространство; 5) расширение коронарного синуса (для кардиальной формы порока); 6) расширение верхней полой или брахиоцефальной вены; 7) выявление дополнительного сосуда на трехсосудистом срезе/трехсосудистом срезе с трахеей или вертикальной нисходящей вены. Сочетание большого критерия и, как минимум, одного малого критерия является диагностически значимым для диагностики ТАДЛВ.

В постнатальном периоде, в особенности при диагностических задачах, не решенных ультразвуковым методом, эффективным инструментом является мультиспиральная компьютерная томография. T. H. Kim et al. [28] считают, что сочетание аксиальных и 3D изображений обладает высокой детекционной способностью (100 и 95–98 % соответственно) при диагностике ТАДЛВ. По мнению Q. Shen et al. [29], мультиспиральная компьютерная томография превосходит трансторакальную эхокардиографию в оценке дренажа легочных вен и выявлению обструкции, в особенности у пациентов с инфракардиальным и смешанным типом ТАДЛВ. Использование дооперационного диагностического зондирования полостей сердца в настоящее время не является рутинным и целесообразно у пациентов с поздним обращением для измерения давления в легочной артерии, а также, кроме диагностических, в лечебных целях для стабилизации критических пациентов. К подобным манипуляциям можно отнести проведение баллонной атриосептостомии при обструкции легочного венозного возврата на уровне межпредсердного сообщения [30], транслуминальной баллонной ангиопластики или стентирования стеноза вертикальной вены при супракардиальном типе ТАДЛВ [31–34], стентирования венозного протока при инфракардиальном ТАДЛВ [35]. Тем не менее данные вмешательства носят временный, подготовительный характер для проведения оперативного лечения на открытом сердце.

Основной задачей оперативного лечения ТАДЛВ является создание нерестриктивного сообщения между легочными венами и левым предсердием. История хирургической коррекции порока берет свое начало с 1950-х гг., когда W. H. Jr. Muller [36] опубликовал случай успешного лечения «полной транспозицией легочных вен» у ребенка 4 лет, в ходе которого был сформирован анастомоз между ушком левого предсердия и легочными венами из левой торакотомии. За более чем полувековой пери-

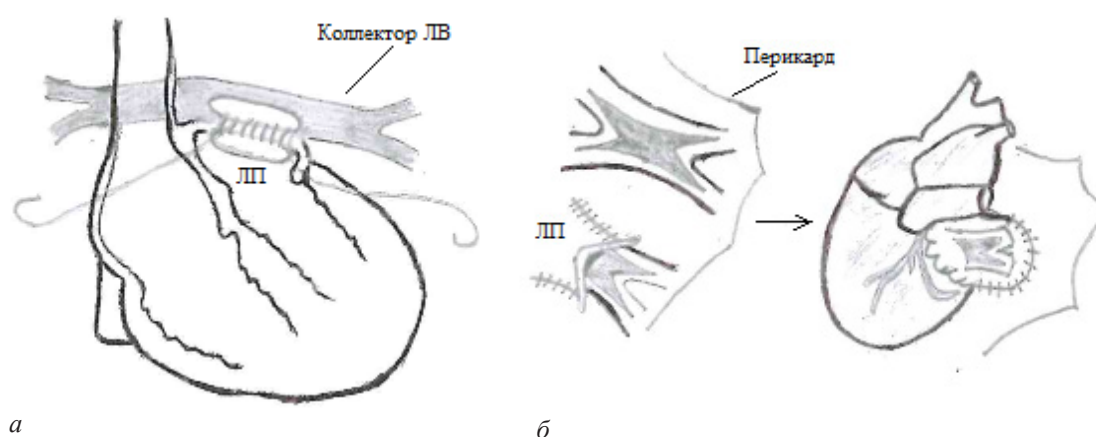


Рис. 2. Хирургическая коррекция ТАДЛВ с использованием прямого веноатриального анастомоза по методике В. Л. Тукера (а) и атриоперикардального («бесшовного») анастомоза (б):

ЛП – левое предсердие; ЛВ – легочные вены

Fig. 2. Surgical treatment with direct veno-atrial anastomosis by B. L. Tucker (a) and «sutureless» technique (b):

ЛП – left atrium; ЛВ – pulmonary vein

од хирургическая техника была значительно усовершенствована, в том числе благодаря развитию искусственного кровообращения и интраоперационной защиты миокарда. В настоящее время существует два принципиальных взгляда на проблему хирургического лечения ТАДЛВ. Одним из них является создание «классического» прямого анастомоза между коллектором легочных вен и задней стенкой левого предсердия. Для реализации данной задачи предложено значительное число хирургических техник и их модификаций, среди которых необходимо отметить поперечную биатриальную атриотомию по Н. В. Shumacker Jr. и Н. King [37], ретрокардиальный доступ с элевацией верхушки сердца по G. R. Williams в 1964 г. [38], верхний доступ между верхней полой веной и восходящей аортой анастомоз для экспозиции коллектора легочных вен и крыши левого предсердия через поперечный синус по В. Л. Tucker [39] (рис. 2, а) и ряд других. Несмотря на широкий арсенал хирургических техник, одной из основных проблем послеоперационного периода у пациентов после «классической» коррекции ТАДЛВ является риск формирования послеоперационной венозной обструкции, выявляемой, по данным различных авторов, в 5–20 % случаев. Возникновение стеноза анастомоза может быть связано с распространением фиброобразования, с вовлечением большей части или всего венозного анастомоза. Существенное значение имеет вовлечение отдельных легочных вен, однако причины распространения рубцовой ткани за пределы анастомоза на окружающие ткани неясны. Патологический процесс может распространяться ретроградно вглубь легкого за пределы легочного корня, приводя к протяженному стенозированию, сегментарной гипоплазии или даже атрезии [40]. Послеоперационная легочная венозная обструкция является одной из важнейших детерминант, оказывающих прямое влияние на результаты оперативного лечения порока. По данным А. N. Seale [41], оценка 30-дневной, годовой и 3-летней выживаемости среди пациентов с послеоперационной легочной венозной обструкцией составила 95,8, 62,0

и 58,7 % соответственно, что значительно ниже показателей пациентов без послеоперационной легочной венозной обструкции за аналогичные интервалы (94, 91,2 и 91,2 % соответственно) [41].

Другим принципиальным направлением в хирургии ТАДЛВ является использование атриоперикардальной («бесшовной») техники. Данная методика изначально была предложена в 1996 г. F. Lacour-Gayet et al. [42] для устранения послеоперационного стеноза легочных вен. В дальнейшем она эволюционировала из метода устранения обструкции легочных вен как осложнения, возникающего после коррекции ТАДЛВ, в первичное хирургическое вмешательство [43, 44], в особенности для пациентов с дооперационной легочной венозной обструкцией или риском ее формирования после коррекции ТАДЛВ (рис. 2, б). Несмотря на положительные ранние и среднесрочные результаты проведения первичной атриоперикардальной («бесшовной») коррекции, отдаленные результаты данной техники все еще не ясны. Влияние несокращающейся перикариальной ткани, позиционируемой между легочными венами и миокардом левого предсердия, на функцию предсердия также не определено [45]. Вопрос «профилактического» использования атриоперикардальной («бесшовной») техники у пациентов стандартного риска по-прежнему остается спорным.

Развитие ультразвуковой диагностики (в том числе пренатальной), лучевых и инвазивных методов визуализации дало возможность всесторонне оценить принципы и особенности гемодинамики у пациентов с различными анатомическими типами порока, механизмы формирования обструкции легочного венозного кровотока. Эволюция хирургической техники, выявление факторов риска, в том числе при анализе отдаленного периода, позволило значительно улучшить результаты хирургии ТАДЛВ, однако остается немало вопросов, требующих дальнейших исследований для продолжения совершенствования лечения и повышения качества жизни пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Laux D, Fermont L, Bajolle F et al. Prenatal diagnosis of isolated total anomalous pulmonary venous connection: a series of 10 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:291–297. Doi: 10.1002/uog.11186.
2. Ross FJ, Joffe D, Latham GJ. Perioperative and Anesthetic Considerations in Total Anomalous Pulmonary Venous Connection Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2017;21(2):138–144. Doi: 10.1177/1089253216672012. Epub 2016 Sep 29.
3. Darling RC, Rothney WB, Craig JM. Total pulmonary venous drainage into the right side of the heart: report of 17 autopsied cases not associated with other major cardiovascular anomalies. *Lab Invest.* 1957;6:44–64.
4. Sinzobahamvya N, Arenz C, Brecher AM et al. Early and long-term results for correction of total anomalous pulmonary venous drainage (TAPVD) in neonates and infants. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10:433–438.
5. Hines MH, Hammon JW. Anatomy of total anomalous pulmonary venous connection. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;6:2–7. Doi: doi.org/10.1053/otct.2001.22696.
6. Padalino MA, Cavalli G, De Franceschi M et al. Surgical outcomes of total anomalous pulmonary venous connection repair: a 22-year experience. *J Card Surg.* 2014;29:678–685. Doi: 10.1111/jocs.12399.
7. Seale AN, Uemura H, Webber SA et al. Total anomalous pulmonary venous connection: morphology and outcome from an international population-based study. *Circulation.* 2010;122:2718–2726. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940825. Epub 2010 Dec 6.
8. Chowdhury UK, Airan B, Malhotra A et al. Mixed total anomalous pulmonary venous connection: anatomic variations, surgical approach, techniques, and results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:106–116. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.028.
9. Hancock Friesen CL, Zurakowski D, Thiagarajan RR et al. Total anomalous pulmonary venous connection: an analysis of current management strategies in a single institution. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:596–606. Doi: 10.1016/j.athoracsurg.2004.07.005.
10. Haworth SG, Reid L. Structural study of pulmonary circulation and of heart in total anomalous pulmonary venous return in early infancy. *British Heart Journal.* 1977;39:80–92. Doi: 10.1136/hrt.39.1.80.
11. Haworth SG. Total anomalous pulmonary venous return. Prenatal damage to pulmonary vascular bed and extrapulmonary veins. *Br Heart J.* 1982;48:513–524. Doi: doi.org/10.1136/hrt.48.6.513.
12. Brown DW., Geva T. Anomalies of the Pulmonary Veins. In: Moss & Adams heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult / Allen H.D. et al. 8th ed. by Lippincott Williams & Wilkins, 2013;809–839.
13. Hlavacek AM, Shirali GS, Anderson RH. Pulmonary venous abnormalities. In: Anderson RH, Baker EJ, Redington A, Rigby ML, Penny D, Wernovsky G, editors. *Paediatric Cardiology.* London: Churchill Livingstone; 2009:497–522.
14. Kalantre AA, Champaneri B, Kottayil B, Vaidyanathan B. «Hemodynamic vice» of the right-sided ascending vertical vein in the setting of supracardiac total anomalous pulmonary venous connection in a neonate: Anatomic-embryological correlation. *Ann Pediatr Cardiol.* 2017;10(1):104–106. Doi: 10.4103/0974-2069.187091.
15. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Total anomalous pulmonary venous connection. In: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. *Cardiac surgery.* N-Y: John Wiley and Sons, 1986;499–523.
16. Whight CM, Barrat-Boyes BG, Calder AL et al. Total anomalous pulmonary venous connection. Long-term results following repair in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;75:52–63.
17. Oliveira Lima C, Valdez-Cruz LM, Allen HD. et al. Prognostic value of left ventricular size measured by echocardiography in infants with total anomalous pulmonary venous drainage. *Am J Cardiol.* 1983;51:1155–1159. Doi: doi.org/10.1016/0002-9149(83)90362-4.
18. Graham TP Jr, Jarmanki JM, Canent RV Jr. Left heart volume characteristics with a right ventricular volume overload: total anomalous pulmonary venous connection and large atrial septal defect. *Circulation.* 1972;45:389–396. Doi: 10.1161/01.CIR.45.2.389.
19. Goor DA, Yellin A, Frand M et al. The operative problem of small left atrium in total anomalous pulmonary venous connection. Report of 5 patients. *Ann Thorac Surg.* 1976;22:245–248. Doi: doi.org/10.1016/S0003-4975(10)64910-7.
20. Bove KE, Geiser EA, Meyer RA. The left ventricle in anomalous pulmonary venous return: morphometric analysis of 36 fatal cases in infancy. *Arch Pathol.* 1975;99:522–528.
21. Rosenquist GC, Kelly JL, Chandra R et al. Small left atrium and change in contour of the ventricular septum in total anomalous pulmonary venous connection: a morphometric analysis of 22 infant hearts. *Am J Cardiol.* 1985;55:777–782. Doi: doi.org/10.1016/0002-9149(85)90155-9.
22. Misumi H, Imai Y, Ishihara K et al. Pre and postoperative left ventricular volume and function in infants and children with total anomalous pulmonary venous return. *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery.* 1993;46(11):926–930.
23. Phoon CK, Silverman NH. Conditions with right ventricular pressure and volume overload and a small left ventricle: «hypoplastic» left ventricle or simply a squashed ventricle? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1547–1553. Doi: doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00351-3.
24. Freedom RM, Olley PM, Coceani F, Rowe RD. The prostaglandin challenge. Test to unmask obstructed total anomalous pulmonary venous connections in asplenia syndrome. *Br Heart J.* 1978;40:91–94. Doi: doi.org/10.1136/hrt.40.1.91.
25. Yap SH, Anania N, Alboliras ET, Lilien LD. Reversed differential cyanosis in the newborn: a clinical finding in the supracardiac total anomalous pulmonary venous connection. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:359–362. Doi: 10.1007/s00246-008-9314-0. Epub 2008 Oct 16.
26. Seale AN, Carvalho JS, Gardiner HM et al. Total anomalous pulmonary venous connection: impact of prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:310–318. Doi: 10.1002/uog.11093. Epub 2012 Aug 9.
27. Tongsong T, Luewan S, Jatavan P et al. A Simple Rule for Prenatal Diagnosis of total anomalous pulmonary venous return. *J Ultrasound Med.* 2016;35:1601–1607. Doi: 10.7863/ultra.15.08016. Epub 2016 Jun 7.
28. Kim TH, Kim YM, Suh CH. et al. Helical CT angiography and three-dimensional reconstruction of total anomalous pulmonary venous connections in neonates and infants. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(5):1381–1386. Doi: 10.2214/ajr.175.5.1751381.
29. Shen Q, Pa M, Hu X, Wang J. Role of plain radiography and CT angiography in the evaluation of obstructed total anomalous pulmonary venous connection. *Pediatr Radiol.* 2013;43(7):827–835. Doi: 10.1007/s00247-012-2609-6. Epub 2013 Jan 23.

30. Miller WW, Rashkind WJ, Miller RA. et al. Total anomalous pulmonary venous return: effective palliation of critically ill infants by balloon atrial septostomy. *Circulation*. 1967; Suppl. II 35–36:189.
31. Bu'Lock FA, Jordan SC, Martin RP. Successful balloon dilatation of ascending vein stenosis in obstructed supracardiac total anomalous pulmonary venous connection. *Pediatr Cardiol*. 1994;15(2):78–80. Doi: 10.1007/BF00817612.
32. Ramakrishnan S, Kothari SS. Preoperative Balloon Dilatation of Obstructed Total Anomalous Pulmonary Venous Connection in a Neonate. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2004;61:128–130. Doi: doi.org/10.1002/ccd.10718.
33. Kilgore A, Lucas V, Collins T, Snyder CS. Stent implantation as a stabilization technique in supracardiac total anomalous pulmonary venous connection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:629–631. Doi: 10.1002/ccd.20705.
34. Lo-A-Njoe SM, Blom NA, Bokenkamp R, Ottenkamp J. Stenting of the vertical vein in obstructed total anomalous pulmonary venous return as rescue procedure in a neonate. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:668–670. Doi: 10.1002/ccd.20715.
35. Rothman A, Galindo A, Evans WN. Temporary Transumbilical Stenting of the Ductus Venosus in Neonates with Obstructed Infradiaphragmatic Total Anomalous Pulmonary Venous Return. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:87–90. Doi: 10.1007/s00246-010-9810-x. Epub 2010 Oct 12.
36. Muller WH Jr. The surgical treatment of transposition of the pulmonary veins. *Ann Surg*. 1951;134(4):683–693.
37. Shumacker HBJr, King H. A modified procedure for complete repair of total anomalous pulmonary venous drainage. *Surg Gynecol Obstet*. 1961;112:763.
38. Williams GR, Richardson WR, Campbell GS. Repair of total anomalous pulmonary venous drainage in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1964;47:199–204.
39. Tucker BL, Lindesmith GC, Stiles QR, Meyer BW. The superior approach for correction of the supracardiac type of total anomalous pulmonary venous return. *Ann Thorac Surg*. 1976;22(4):374–377. Doi: doi.org/10.1016/S0003-4975(10)64970-3.
40. Yoshimura N, Fukahara K, Yamashita A et al. Management of pulmonary venous obstruction. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:785–791. Doi: 10.1007/s11748-012-0154-8. Epub 2012 Oct 3.
41. Seale AN, Uemura H, Webber SA et al. Total anomalous pulmonary venous connection: outcome of postoperative pulmonary venous obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:1255–1262. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.06.031. Epub 2012 Aug 11.
42. Lacour-Gayet F, Rey C, Planché C. Pulmonary vein stenosis. Description of a sutureless surgical procedure using the pericardium in situ. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996;89(5):633–636.
43. Lacour-Gayet F, Zoghbi J, Serraf AE. et al. Surgical management of progressive pulmonary venous obstruction after repair of total anomalous pulmonary venous connection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(4):679–887. Doi: 10.1016/S0022-5223(99)70287-4.
44. Yun TJ, Coles JG, Konstantinov IE et al. Conventional and sutureless techniques for management of the pulmonary veins: Evolution of indications from postrepair pulmonary vein stenosis to primary pulmonary vein anomalies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(1):167–174. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.043.
45. Yoshimura N, Fukahara K, Yamashita A et al. Surgery for total anomalous pulmonary venous connection: primary sutureless repair vs. conventional repair. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65(5):245–251. Doi: 10.1007/s11748-017-0769-x. Epub 2017 Mar 22.

Сведения об авторах

Морозов Александр Александрович – канд. мед. наук, кардиохирург Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, e-mail: morozov_aa@almazovcentre.ru.

Мовсесян Рубен Рудольфович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделением кардиохирургии ДГБ № 1 Санкт-Петербурга, профессор кафедры педиатрии и детской кардиологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, главный детский кардиохирург Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, e-mail: movses@bk.ru.

Author information

Morozov Aleksandr Aleksandrovich – Cand. Med. Sc., Cardiac Surgeon of Almazov National Medical Research Centre, e-mail: morozov_aa@almazovcentre.ru.

Movsesyan Ruben Rudol'fovich – Dr Med. Sc., Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Cardiac Surgery of Children's City Hospital № 1, Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, Chief Pediatric Cardiac Surgeon of the Health Committee of Saint-Petersburg, e-mail: movses@bk.ru.

УДК 616.712-001.4-06:612.181-001-073.756.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-31-38

А. Ю. ВАСИЛЬЕВ¹, И. С. ОБЕЛЬЧАК²

Мультисрезовая компьютерная томография в диагностике повреждений магистральных сосудов при огнестрельной травме груди

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 9а

² Федеральное государственное казенное учреждение здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», Московский институт непрерывного образования, Москва, Россия
143915, Россия, Московская область, г. Балашиха, Вишняковское шоссе, влад. 101
e-mail: auv62@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.02.19; принята к печати 22.02.19

Резюме

Цель – изучить возможности мультисрезовой компьютерной томоангиографии (МСКТА) при подозрении на повреждение магистральных сосудов при огнестрельной боевой травме грудной клетки.

Материал и методы. Проведено лучевое обследование 130 раненых с огнестрельными повреждениями грудной клетки для оценки характера, диагностики огнестрельных повреждений сосудистого русла.

Результаты. Из 130 раненых с огнестрельными ранениями груди у 41 (31,5 %) пострадавшего огнестрельные ранения груди носили непроникающий характер, у 89 (68,5 %) отмечались проникающие повреждения. У 76 (58,4 %) пациентов с огнестрельными повреждениями груди характер ранения был осколочный, у 54 (41,6 %) ранения были пулевыми.

В алгоритме лучевого обследования пациентов с огнестрельными ранениями грудной клетки для выявления характера повреждений органов средостения и сосудистых структур основным методом визуализации являлась МСКТ с контрастным усилением.

Повреждения костей костного каркаса грудной клетки (ребра, ключица, грудина, лопатки) методом МСКТ отмечались у 23 (17,6 %) пациентов. Почти у половины – 66 (50,1 %) – раненых с огнестрельными повреждениями при МСКТ-исследовании отмечался травматический ушиб (пульмонит) легкого. В 2 (1,5 %) случаях выявлено повреждение сердца, не распознанное на этапе квалифицированной хирургической помощи. У 2 раненых диагностирована ложная посттравматическая аневризма грудной аорты.

Точность, чувствительность, специфичность МСКТ-ангиографии при визуализации сосудистого русла и диагностике повреждений магистральных сосудов грудной полости составила 98, 97 и 97 % соответственно.

Выводы. МСКТ позволила достоверно оценить характер огнестрельных повреждений органов грудной клетки, выявить своевременно повреждение магистральных сосудов средостения, определить локализацию инородных ранящих тел вблизи сосудистых структур, определить хирургическую тактику.

Ключевые слова: мультисрезовая компьютерная томография, огнестрельные ранения груди, повреждения аорты, сердца

Для цитирования: Васильев А. Ю., Обельчак И. С. Мультисрезовая компьютерная томография в диагностике повреждений магистральных сосудов при огнестрельной травме груди. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):31–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-31-38

UDC 616.712-001.4-06:612.181-001-073.756.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-31-38

А. Yu. VASIL'EV¹, I. S. OBELCHAK²

Multidetector computed tomography in the diagnosis of lesions of the main vessels for gunshot injury of the chest

¹ Moscow State Medical and Dental University A. I. Evdokimova», Russia, Moscow
127206, Russia, Moscow, Vucheticha street, 9a

² Main Military Clinical Hospital of the National Guard of the Russian Federation, Moscow Institute of Continuing Education, Russia, Moscow
143915, Russia, Moscow region, Balashikha, Vishnyakovskoe highway, vlad. 101
e-mail: auv62@mail.ru

Received 01.02.19; accepted 22.02.19

Summary

Purpose – examine the possibilities of multislice computed tomography (MSCTA) in case of suspected damage to the great vessels in a chest gunshot fighting injury.

Material and methods. A radiation survey of 130 wounded with gunshot injuries of the chest to assess the nature, diagnosis of gunshot injuries of the vascular bed.

Results. Of the 130 wounded with gunshot wounds to the chest, 41 (31.5 %) of the injured had gunshot wounds to the chest were non-penetrating, and 89 (68.5 %) had penetrating injuries. In 76 (58.4 %) patients with gunshot chest injuries, the nature of the wound was fragmentation, in 54 (41.6 %), wounds were bullet wounds. In the algorithm of radiation examination of patients with gunshot wounds of the chest to identify the nature of damage to the organs of the mediastinum and vascular structures, the main method of visualization was MSCT with contrast enhancement.

Damage to the bone skeleton of the chest (ribs, collarbone, sternum, scapula) by MSCT was observed in 23 (17.6 %) patients. Almost half – 66 (50.1 %) of the wounded with gunshot injuries during MSCT examination, traumatic injury (pneumonitis) of the lung was observed. In 2 (1.5 %) cases, damage to the heart was detected that was not recognized at the stage of skilled surgical care. False post-traumatic aneurysm of the thoracic aorta was diagnosed in two wounded. Accuracy, sensitivity, specificity of MSCT angiography in imaging of the vascular bed and diagnosis of damage to the great vessels of the chest cavity was 98, 97 and 97 %, respectively.

Conclusions. MSCT made it possible to reliably assess the nature of the gunshot injuries of the chest, identify timely damage to the great vessels of the mediastinum, determine the localization of the foreign injuring bodies near the vascular structures, and determine the surgical tactics.

Keywords: multislice computed tomography, gunshot wounds to the chest, damage to the aorta, heart

For citation: Vasil'ev A. Yu., Obelchak I. S. Multidetector computed tomography in the diagnosis of lesions of the main vessels for gunshot injury of the chest. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(1):31–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-31-38

Введение

В современном мире отмечается постоянное увеличение числа локальных вооруженных войн и контртеррористических операций, а также террористических актов в решении межэтнических, религиозных, политических конфликтов, которые сопровождаются большим числом пострадавших от огнестрельных ранений [1–5].

Частота боевой огнестрельной травмы груди в современных локальных войнах и вооруженных конфликтах остается высокой и составляет от 4 до 11,6 % боевых повреждений [1, 3]. Со времен Великой Отечественной войны (ВОВ) частота боевой травмы груди существенно не изменилась. В общей структуре боевой хирургической травмы травма груди в ВОВ составляла 7–12 %, среди военнослужащих США во время войны во Вьетнаме – 7 %, в Афганистане – 6–12 %, во время вооруженного конфликта в Чеченской Республике – 4,0–11,3 % [1, 3].

Несмотря на совершенствование индивидуальных средств защиты, отмечается относительное увеличение числа проникающих огнестрельных ранений груди, которые в современных локальных войнах и вооруженных конфликтах достигают 51,2–75,5 % от всех ранений груди [1, 3]. Огнестрельная боевая травма груди занимает 3-е место в структуре санитарных потерь после ранений конечностей и головы [1, 3].

При огнестрельных проникающих ранениях грудной клетки, которые сопровождаются коллапсом легкого и внутриплевральным кровотечением, на первых этапах оказания медицинской помощи основным доступным первичным методом лучевой диагностики остается рентгенография грудной клетки, которая позволяет определить степень гемоторакса (малый, средний, большой), но не обладает высокой специфичностью, так как не позволяет выявить источник кровотечения [6].

При критическом состоянии и проведении реанимационных мероприятий раненые могут поступать в

операционную, минуя диагностические обследования для остановки продолжающегося внутриплеврального кровотечения [2, 5].

На этапах оказания специализированной хирургической помощи при стабильной гемодинамике раненых, при нарастании внутриплеврального кровотечения, необходимо проводить лучевые методы диагностики для выявления источника кровотечения (ультразвуковую доплерографию, мультисрезовую компьютерную ангиографию (МСКТ), селективную ангиографию) [2–4]. Динамическое контрольное лучевое обследование может выполняться в рамках «damage contro 1», когда результаты исследований сомнительные, «пограничные», когда дальнейшая хирургическая тактика еще не определена [1, 4].

Первичное лучевое исследование при повреждении грудной полости включает выполнение рентгенографии в двух проекциях (прямой и боковой), лучше при вертикальном положении пострадавшего. Если же пострадавший может находиться только в горизонтальном положении, то снимки в боковой проекции должны выполняться без изменения положения раненого (латерография). Рентгенограммы грудной клетки в большинстве случаев позволяют диагностировать травматические изменения легких, пневмо- и гемоторакс, большие медиастинальные гематомы, переломы ребер, позвоночника.

Для первичной ургентной диагностики повреждений при огнестрельных ранениях туловища был предложен клинический алгоритм, включающий FAST-исследование (Focused assessment with sonography for trauma) при первичном обследовании пациента с торакальной травмой, использующийся более чем в 50 странах. Так, G. S. Rozycki (1999) одним из первых показал высокую специфичность и чувствительность FAST-исследования – 95,6 и 79 % соответственно в выявлении гемоперикарда и гемоперитонеума у пациентов с огнестрельными ранениями. Авторы считают, что ультразвуковой метод должен быть первичным вспомогательным

методом у пациентов с огнестрельными ранениями (G. S. Rozycki, 1998 г.). Но ультразвуковые исследования (УЗИ) имеют существенный недостаток у пострадавших с огнестрельными ранениями груди – недостаточная чувствительность в определении показаний к оперативному вмешательству при огнестрельных ранениях 63–65 % [8, 9, 14].

Показания для неотложной МСКТ возникают, когда необходимо диагностировать скрытые, нераспознанные повреждения, которые не выявлены при рентгенографии и ультразвуковых исследованиях, которые обуславливают тяжелое состояние пострадавшего. МСКТ выполняется для достоверной оценки характера повреждений средостения, при подозрении на повреждение магистральных сосудов средостения, для анатомо-топографической локализации инородных тел, располагающихся вблизи магистральных сосудов груди.

На сегодняшний день основным достоверным методом диагностики повреждений магистральных сосудов и визуализации сосудистого русла средостения является МСКТ-ангиография [10–12].

Материал и методы исследования

В исследование были включены 130 пациентов с огнестрельными ранениями грудной клетки, что составило 29,9 % от общего числа обследованных пострадавших (n=435). Все раненые были мужчинами в возрасте от 18 до 52 лет. Средний возраст пострадавших составлял (22,3±2,1) года.

Основным методом лучевой диагностики на первичных этапах оказания хирургической помощи являлось рентгенологическое исследование грудной клетки, которое выполняли всем раненым при поступлении при наличии технических возможностей. Раненым, поступившим в удовлетворительном состоянии, выполняли обзорную рентгенографию в вертикальном положении, при необходимости дополняли ее рентгенографией в боковой проекции. Тяжелораненым и раненым средней степени тяжести выполняли обзорную прямую рентгенографию в горизонтальном положении, чаще в условиях операционной или реанимационного отделения передвижным рентгеновским аппаратом.

Ультразвуковые исследования проводили на цифровых аппаратах Toshiba Aplio XG, Toshiba Nemio XG (Япония) по стандартной методике с использованием линейных мультимастотных датчиков в диапазоне 5–14 МГц.

Мультисрезовую компьютерную томографию проводили с толщиной скана 1,0–1,5 мм, питч – 0,75–1,0; время ротации рентгеновской трубки – от 0,4 до 0,79 с, при напряжении 100–120 кВ, силе тока 180–350 мА, с интервалом реконструкции 1 мм.

При подозрении на повреждение сосудистых структур проводили исследование грудной клетки на фоне внутривенного болюсного контрастирования с использованием автоматического иньектора, с введением неионных рентгеноконтрастных препаратов. Рентгеноконтрастный препарат вводили через двухколбовый иньектор со скоростью 4,5–6,0 мл/с через кубитальную вену.

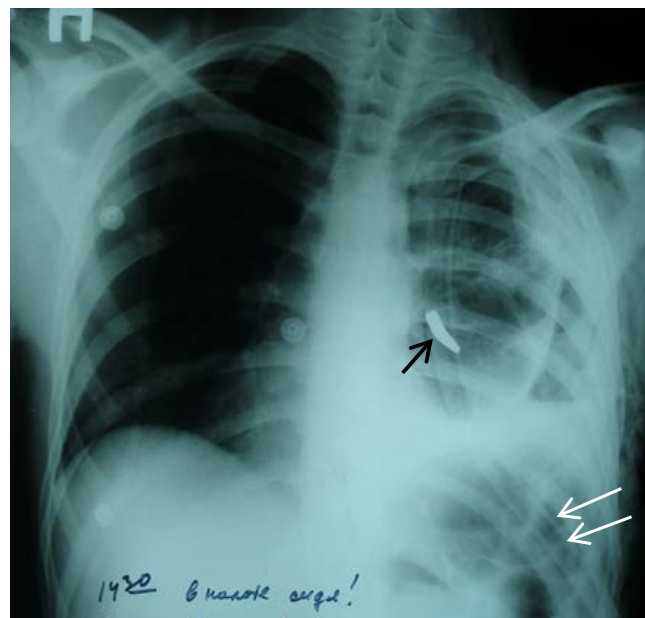


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки. В левом гемитораксе визуализируется инородное тело (пуля) (черная стрелка), средний гемиторакс, установлен дренаж (белая стрелка)

Fig. 1. Radiography of the chest. In the left hemithorax, a foreign body (bullet) is visualized (black arrow), hemithorax are medium size, a drainage is installed (white arrow)

Результаты исследования и их обсуждение

На этапе оказания специализированной хирургической помощи в госпитале было проведено комплексное обследование с использованием лучевых методов визуализации 130 (29,9 %) раненым с огнестрельными повреждениями грудной клетки (n=435). У 41 (31,5 %) раненого огнестрельные ранения груди носили непроникающий характер, у 89 (68,5 %) раненых отмечались проникающие повреждения грудной клетки. У 36 (40,4 %) раненых ранения были проникающими сквозными, у 53 (59,6 %) – слепыми.

У 76 (58,4 %) пациентов с огнестрельными повреждениями груди характер ранения был осколочный, у 54 (41,6 %) ранения были пулевыми. Из 130 пострадавших в этой группе у 36 (27,6 %) отмечались сочетанные повреждения – торакоабдоминальные ранения. Торакоабдоминальные ранения проявлялись сочетанными повреждениями груди и живота и отличались наиболее тяжелым течением, частыми осложнениями и высокой летальностью.

Рентгенологические исследования проводили в палате интенсивной терапии, в положении пациента лежа или в положении латеропозиции. Обзорные рентгенограммы органов грудной полости выполняли при подозрении на пневмоторакс, гемоторакс, для оценки состояния костного каркаса груди, определения локализации и топографии инородных тел (рис. 1).

Применение ультразвуковых исследований органов грудной полости у пациентов с огнестрельными ранениями ограничивалось особенностями и характером ранений пациентов. Отсутствие ультразвукового окна, наличие при этих ранениях подкожной эмфиземы грудной стенки, дренажей, тактильное воздействие на поврежденные ткани делали ультра-

Структура повреждений, выявленных при мультисрезовой компьютерной томографии

The structure of damage identified by multislice computed tomography

Характер повреждений	Число раненых		
	всего	подтверждено	впервые выявлено
Пневмоторакс	20	17	3
Гемоторакс	31	31	–
Пневмогемоторакс	33	30	3
Эмфизема средостения	6	4	2
Гематома средостения	2	2	1
Повреждение сердца	2	1	1
Повреждение грудной аорты	2	1	1
Повреждение ребер, лопатки, грудины	23	18	5
Повреждение позвоночника	3	2	1
Пневмония	66	45	21
Осумкованный гемоторакс	7	5	2
Эмпиема плевры	6	5	1

звуковые исследования грудной полости зачастую неинформативными, недоступными и трудоемкими. Таким образом, проведение УЗИ у этой категории раненых в ранний посттравматический и послеоперационный период считали нецелесообразным. У 13 пациентов исследование проводилось на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ), соответственно, без задержки дыхания.

У 130 раненых с огнестрельными ранениями грудной клетки было выполнено 142 МСКТ-ангиографических исследований, в том числе для исключения повреждений сосудистых структур, выявления источника продолжающегося кровотечения. При подозрении на повреждение магистральных сосудов грудной полости проводили МСКТ-ангиографию грудной клетки на фоне болюсного внутривенного контрастирования (таблица).



Рис. 2. Огнестрельное слепое осколочное проникающее ранение левого гемоторакса. При МСКТ (аксиальные срезы) определяется гемоторакс с травматическим пульмонитом (плотность легочной ткани в зоне повреждения до +78 HU), в левой плевральной полости визуализируется дренаж (белая стрелка)

Fig. 2. Gunshot blind fragmentation penetrating wound of the left hemithorax. MSCT (axial sections) determine hemothorax with traumatic pulmonitis (lung tissue density in the area of damage up to +78 HU), drainage is visualized in the left pleural cavity (white arrow)

Анализ данных таблицы показывает, что методом МСКТ впервые выявлены 20,0 % всех повреждений внутренних органов грудной полости при огнестрельных ранениях.

Кроме того, МСКТ позволила диагностировать повреждения костей костного каркаса грудной клетки (ребра, ключица, грудина, лопатки) у 23 (17,6 %) пациентов. У 5 (21,7 %) из них переломы костей грудной клетки были дополнительно или впервые выявлены методом МСКТ после проведенной ранее рентгенографии.

В 31 (23,8 %) случае при огнестрельных ранениях были выявлены признаки гемоторакса, и в 2 (1,5 %) случаях – гематомы средостения при выполнении МСКТ. Плотностные показатели выявленной патологической жидкости в плевральной полости и средостении в пределах +60...+90 HU расценивали как свежую свободную кровь (рис. 2). Плотностные показатели свободной жидкости в +30...+50 HU, признаки седиментации позволяли предполагать наличие свертка крови при формировании свернувшегося гемоторакса.

В 2 (1,5 %) случаях выявлено повреждение сердца, не распознанное на этапе квалифицированной хирургической помощи. Локализацию инородных тел средостения по данным рентгенологического, УЗИ-исследования точно определить не удалось. Органная принадлежность была верифицирована только после проведения МСКТ-ангиографии на этапе специализированной хирургической помощи (рис. 3).

Непосредственное прилегание инородного тела (ранящего снаряда) к стенке магистрального сосуда было выявлено при МСКТ у 21 (16,1 %) раненых (рис. 4; 6). У 8 пострадавших отмечалась парааортальная локализация осколка – между стенкой аорты, БЦА, передними отделами тел грудных позвонков или грудины, без видимой компрессии сосуда (рис. 6). У 6 пациентов визуализировались мелкие осколки в непосредственной близости от подключичных сосудов (рис. 4).

По рекомендациям военно-полевой хирургии обязательному удалению подлежат инородные тела любого размера, находящиеся вблизи сердца, крупных сосудов средостения и корня легкого, а также инородные тела (размерами более 10 мм) в паренхиме легкого или свободно расположенные в плевральной полости (рис. 5).

У 7 раненых определялись инородные тела (пули, осколки) в непосредственной близости к легочным артериям и/или венам (рис. 6).

При огнестрельных ранениях груди диагностические мероприятия с использованием традиционных методов рентгенографии, ультразвуковых методов, селективной ангиографии на этапе оказания специализированной хирургической помощи могут быть смещены в пользу одного метода визуализации, который позволит оценить характер повреждений, определить лечебную хирургическую тактику. Таким методом лучевой диагностики огнестрельных повреждений становится МСКТ-ангиография.

Диагностика повреждений магистральных сосудов средостения, грудной полости с использованием МСКТ-ангиографии была достаточно достоверной. Точность, чувствительность, специфичность МСКТ-ангиографии при визуализации сосудистого русла и диагностике повреждений магистральных сосудов грудной полости составила 98, 97 и 97 % соответственно.

Первичным методом лучевой диагностики повреждений при огнестрельных ранениях грудной полости остается традиционная рентгенография грудной клетки, которая позволяет выявить важные основные повреждения легких, костного каркаса груди, органов средостения, определяющих тяжелое состояние пациента.

Ультразвуковые методы исследования органов грудной полости у пациентов с огнестрельными ранениями груди ограничены в применении в связи характером ранений, наличием подкожной эмфиземы грудной стенки, дренажей.

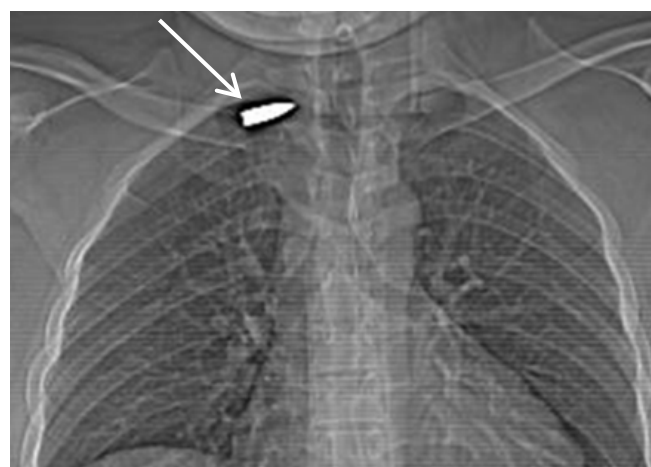


Рис. 3. МСКТ-ангиография грудной полости при огнестрельном проникающем осколочном ранении грудной клетки. На изображениях МИП-реконструкции визуализируется инородное тело (осколок) в проекции базального сегмента на уровне межжелудочковой перегородки, без нарушения целостности внутренней стенки миокарда

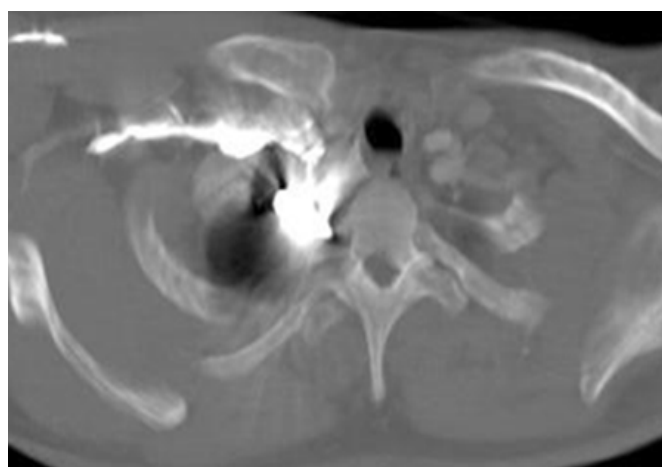
Fig. 3. MSCT angiography of the chest cavity in a gunshot penetrating shrapnel wound to the chest. On the MIP reconstruction images, a foreign body (fragment) is visualized in the projection of the basal segment at the level of the ventricular septum, without disturbing the integrity of the inner wall of the myocardium

В диагностике повреждений и визуализации сосудистого русла ни один из вышеперечисленных методов не может соперничать с МСКТ-ангиографией, которая позволяет оценить характер повреждений органов средостения, магистральных сосудов, сердца [9, 11, 13].

По результатам исследований зарубежных авторов (N. A. Stassen, J. K. Lukan, D. A. Spain, 2003, 2010 гг.) при обследовании гемодинамически стабильных па-



а



б

Рис. 4. Огнестрельное пулевое слепое проникающее ранение правой половины грудной клетки:

а – МСКТ-сканограмма. В прямой проекции визуализируется ранящий снаряд (пуля) в области верхушки правого легкого (стрелка); б – МСКТ-ангиография грудной полости. Визуализируется ранящий снаряд (пуля) в непосредственной близости от правой подключичной вены, без повреждения брахиоцефальных сосудов

Fig. 4. Gunshot gunshot blind penetrating wound of the right half of the chest:

а – MSCT scan. On the scanogram in a direct projection, a wounding projectile (bullet) in the apex of the right lung (arrow) is visualized; б – MSCT angiography of the chest cavity. A injuring projectile (bullet) is visualized in the immediate vicinity of the right subclavian vein, without damaging the brachiocephalic vessels



Рис. 5. Видеоторакоскопия справа: визуализируется краевое повреждение легкого (ушиб, геморрагическое пропитывание), инородное тело (пуля), фиксированное зажимом

Fig. 5. Right-sided video-assisted thoracoscopic examination: visualization of marginal lung damage (contusion, hemorrhagic soaking), foreign body (bullet), fixed with a clamp

циентов с огнестрельными ранениями груди, применив МСКТ-ангиографию, в 68 % случаев удалось избежать неоправданных хирургических вмешательств.

При проникающих огнестрельных ранениях грудной клетки повреждения венозных сосудов встречаются не так редко, как описывается в литературе. Это может быть связано с высоким процентом летальности при проникающей травме груди с массивным кровотечением, поэтому существуют ограниченные единичные сообщения в литературе о повреждениях венозного русла. Широкое использование МСКТ-ангиографии увеличивает частоту обнаружения повреждений венозного русла у пациентов с огнестрельными ранениями грудной полости [11].

Результаты нативной МСКТ позволяют выявить средостенную гематому, пневмомедиастинум, локализацию ранящих инородных тел. А выполнение

МСКТ-ангиографии позволяет точно определить взаимоотношение инородных тел и сосудистых структур, диагностировать повреждения сосудов и сердца. МСКТ-ангиография является безопасным, эффективным и экономным методом скрининга для оценки характера повреждений у гемодинамически стабильных пациентов, уменьшая затраты на обследование этой категории раненых [6, 8, 12].

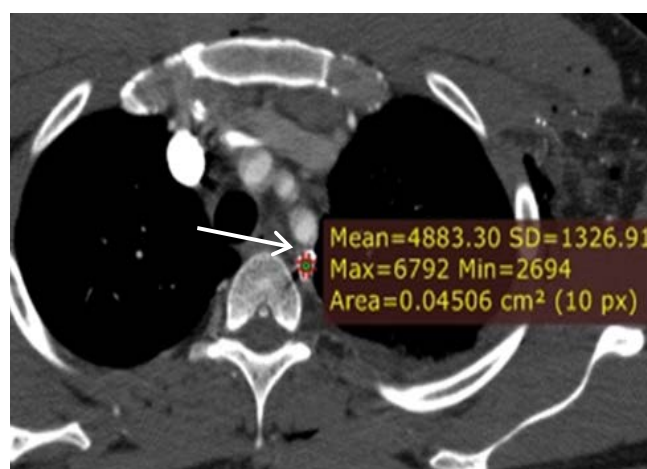
Еще несколько десятилетий назад оценка прекардиальных повреждений при огнестрельных торакальных ранениях осуществлялась традиционно, включая рентгенологические исследования, селективную катетерную ангиографию, бронхоскопию, эзофагоскопию-графию, что было не всегда возможно выполнить на этапах оказания хирургической помощи. Это приводило к удлинению диагностического периода и отсрочиванию принятия лечебной тактики. Внедрение и использование МСКТ при проникающих ранениях груди привело к модификации протокола лучевого обследования (N. A. Stassen, J. K. Lukan, D. A. Spain, 2003, 2010 гг.). Предложенный алгоритм лучевого исследования включал в себя рентгенографию грудной клетки, абдоминальное УЗИ, МСКТ-ангиографию для оценки потенциальных медиастинальных повреждений, сосудов, по результатам которых определялась дальнейшая лечебная тактика: или оперативные вмешательства, или динамическое наблюдение.

В зарубежной литературе приводятся единичные случаи диагностики редких осложнений при огнестрельных повреждениях магистральных сосудов средостения – ложных аневризм грудной аорты, легочной артерии, которые визуализируются при МСКТ-ангиографии, МСКТ-ангиопульмонографии [10, 12].

Если раньше стандартная диагностика повреждений при огнестрельных ранениях грудной полости обычно включала проведение селективной ангиографии, эзофагоскопии или эзофагографии, в настоя-



а



б

Рис. 6. МСКТ-ангиография. Огнестрельное проникающее слепое ранение груди:

а – на аксиальных томограммах визуализируется инородное тело (пуля) в непосредственной близости к легочным сосудам (стрелка); б – на аксиальных томограммах визуализируется инородное тело (осколок) в непосредственной близости к брахиоцефальным артериям (левой подключичной артерии, без нарушения целостности сосудистой стенки) (стрелка)

Fig. 6. MSCT-angiography. Gunshot penetrating blind wound to the chest:

а – a foreign body (bullet) is visualized on axial tomograms in close proximity to the pulmonary vessels (arrow); б – on the axial tomograms a foreign body (fragment) is visualized in close proximity to the brachiocephalic arteries (left subclavian artery, without disturbing the integrity of the vascular wall) (arrow)

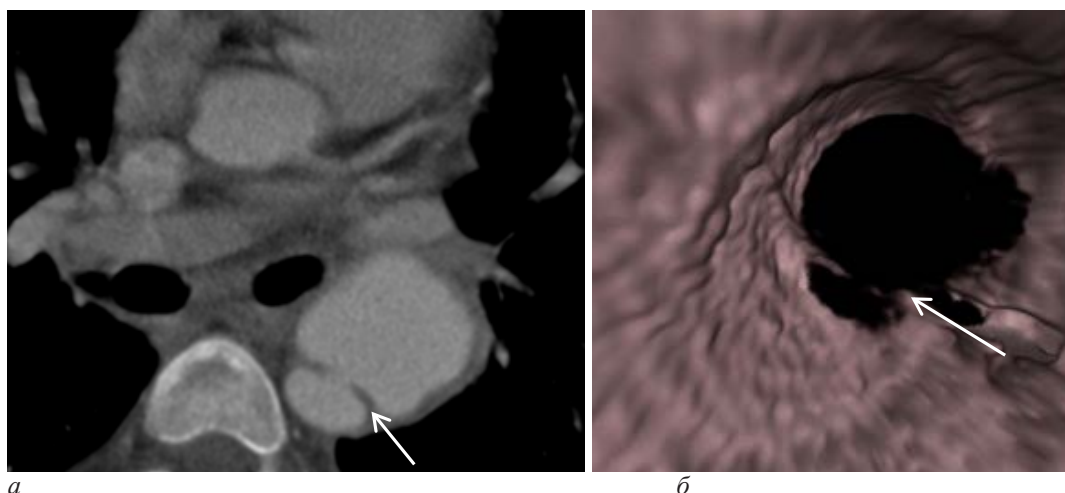


Рис. 7. МСКТ-ангиография грудной аорты:

а – на аксиальных изображениях визуализируется дефект стенки аорты, с заполнением аневризматической чаши ложной аневризмы (стрелка); *б* – на изображениях VRT определяется также дефект стенки аорты, просвет аорты и аневризмы (стрелка)

Fig. 7. MSCT angiography of the thoracic aorta:

a – an aortic wall defect is visualized on axial images, with filling of the aneurysmal cup of the false aneurysm (arrow);
b – on the images of the VRT is also determined by the defect of the aortic wall, the lumen of the aorta and aneurysm (arrow)

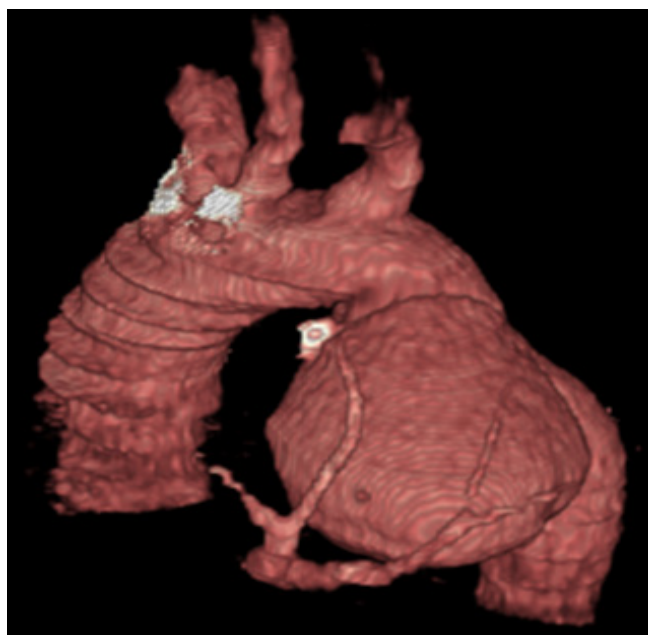


Рис. 8. МСКТ-ангиография грудной аорты.

На 3D-изображениях визуализируется дуга аорты с брахиоцефальными артериями, ложная мешотчатая аневризма аорты (после огнестрельного проникающего ранения груди)

Fig. 8. MSCT angiography of the thoracic aorta. On 3D-images, the aortic arch with brachiocephalic arteries, a false aortic aneurysm (after a gunshot wound to the chest) are visualized



Рис. 9. МСКТ-ангиография (изображения МИП, 3D-изображения) после резекции ложной посттравматической аневризмы и протезирования грудной аорты. Визуализируется дуга аорты, перешеек аорты с протезом, нисходящая аорта достаточного просвета

Fig. 9. MSCT angiography (MIP images, 3D images) after resection of a false posttraumatic aneurysm and prosthetics of the thoracic aorta. The aortic arch, the aortic isthmus with the prosthesis, the descending aorta of sufficient lumen are visualized

щее время приводятся данные, что использование МСКТ приводит к снижению частоты применения селективной ангиографии и традиционных рентгенологических исследований пищевода (эзофагографии, эзофагоскопии). МСКТ-ангиография была более точной в определении траектории ранящего снаряда и определения взаимоотношения инородного тела с аортой, легочной артерией, магистрального сосуда (D. E. Hanpeter, D. Demetriades, J. A. Asensio, 2000 г.).

Приводятся многочисленные наблюдения в зарубежной литературе, когда МСКТ использовали для неинвазивной визуализации хода и направления раневого канала при огнестрельных проникающих ранениях груди. При этом сообщается, что метод позволяет точно оценить потенциальные повреждения средостения, снижая число рутинных селективных ангиографических исследований и исследований пищевода [9, 12].

Выводы

1. Традиционные рентгенологические методы исследования у пациентов с огнестрельными ранениями грудной полости являются первичным обследованием для диагностики повреждений легких, костного каркаса грудной клетки, позволяют выявить признаки пневмоторакса, гемоторакса, но не позволяют оценить потенциальные повреждения и визуализировать магистральные сосуды средостения.

2. МСКТ-ангиография в настоящее время является малотравматичным, быстрым методом диагностики сосудистых повреждений при огнестрельных повреждениях грудной полости; для послеоперационной оценки состояния сосудистого русла; для выявления посттравматических осложнений.

3. У пациентов с огнестрельными ранениями грудной полости на этапе оказания специализированной помощи основным методом визуализации сосудистого русла и травматических повреждений становится МСКТ с болюсным контрастным усилением. Кроме того, МСКТ позволяет оценить и характер повреждений смежных анатомических структур.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Войновский А. Е., Шабалин А. Ю., Ивченко Д. Р. Структура огнестрельных проникающих ранений груди в современных внутренних вооруженных конфликтах // *Мед. вестн. МВД*. – 2012. – № 3 (58). – С. 14–16. [Voinovsky AE, Shabalin AY, Ivchenko DR. The structure of gunshot penetrating wounds of the chest in modern internal armed conflicts. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2012;3:14–16. (In Russ.)].
2. Young VS, Eggesbo HB, Gaarder C, Næss PA, Ender T. Radiology response in the emergency department during a mass casualty incident: a retrospective study of the two terrorist attacks on 22 July 2011 in Norway. *J. Eur. Radiol.* 2017;27(7):2828–2834. Doi: 10.1007/s00330-016-4677-8.
3. Ивченко Д. Р., Колтович А. П. Факторы танато-генеза при огнестрельных ранениях груди // *Мед. вестн. МВД*. – 2013. – № 2 (63). – С. 31–35. [Ivchenko DR, Koltovich AP. Thanatogenesis factors for gunshot wounds to the chest. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2013;2(63):31–35. (In Russ.)].
4. Boddaert G, Mordant P, Le Pimpec-Barthes F, Martinot E, Aguir S et al. Surgical management of penetrating thoracic injuries during the Paris attacks on 13 November 2015. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017;51(6):1195–1202. Doi:10.1093/ejcts/ezx036.
5. Дадаев А. Я., Керимов А. З., Юсупова М. М., Хасиханов С. С. Медицинская помощь при огнестрельных ранениях груди, живота: обзор литературы // *Медицина катастроф*. – 2013. – № 2. – С. 36–43. [Dadaev AY, Kerimov AZ, Yusupova MM, Khasikhanov SS. Medical care

for gunshot wounds to the chest, abdomen: a review of the literature. *Disaster Medicine*. 2013;2:36–43. (In Russ.)].

6. Chardoli M, Hasan-Ghaliade T, Akbari H, Rahimi-Movaghar V. Accuracy of chest radiography versus chest computed tomography in hemodynamically stable patients with blunt chest trauma. *Chin. J. Traumatol.* 2013;16(6):351–354. Doi: 10.16/j.amjsurg.2011.01.022.

7. Зяблова Е. И., Расулова Е. В., Ясакова Е. П., Завражнов А. А. Компьютерная томография в диагностике травматических повреждений аорты // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2013. – № 2 (4). – С. 29–33. [Zyablova EI, Rasulova EV, Yasakova EP, Zavrazhnov AA. Computed tomography in the diagnosis of traumatic injuries of the aorta // *Radiological diagnosis and therapy*. 2013;2(4):29–33. (In Russ.)].

8. Clark KR. Imaging assessment of gunshot injuries. *Radiol. Technol.* 2016;87(6):627–644.

9. Durso AM, Caban K, Munera F. Penetrating Thoracic Injury. *J. Radiol. Clin. North Am.* 2015;53(4):675–693. Doi: Doi.org/10.1016/j.rcl.2015.02.010.

10. Fox CJ, Patel B, Clouse WD. Update on Wartime Vascular Injury. *J. Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* 2011;23(1):13–25. Doi: Doi.org/10.1177/1531003511400625.

11. Haq AA, Restrepo CS, Lamus D, Ocazonez-Trujillo D, Vargas D. Thoracic venous injuries: an imaging and management overview. *Emerg. Radiol.* 2016;23(3):291–301. Doi: Doi.org/10.1007/s10140-016-1386-1.

12. Lozano JD, Munera F, Anderson SW, et al. Penetrating Wounds to the Torso: Evaluation with Triple-Contrast Multidetector CT. *RadioGraphics*. 2013;33:341–359. Doi: Doi.org/10.1148/rq.332125006.

13. Okoye OT, Talving P, Teixeira PG, Chervonski M, Smith JA, et al. Transmediastinal gunshot wounds in a mature trauma centre: changing perspectives. *J. Injury*. 2013;44(9):1198–1203. Doi: Doi.org/10.1016/j.injury.2012.12.014.

14. Smith ZA, Wood D. Emergency focussed assessment with sonography in trauma (FAST) and haemodynamic stability. *Emerg. Med J.* 2014;31(4):273–277. Doi: Doi.org/10.1136/emmermed-2012-202268.

Информация об авторах

Васильев Александр Юрьевич – д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, директор ООО «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики», профессор кафедры лучевой диагностики Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, e-mail: auv62@mail.ru.

Обельчак Игорь Семенович – канд. мед. наук, начальник центра лучевой диагностики Главного военного клинического госпиталя войск национальной гвардии РФ, e-mail: obelchak2007@mail.ru.

Authors information

Vasil'ev Alexander Yu. – M. D. Med., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Central Radiology Institute, Professor of the Department of Radiology of Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, e-mail: auv62@mail.ru.

Obelchak Igor S. – MD, Head of the Center for Radiation Diagnostics of Main Military Clinical Hospital of the National Guard of the Russian Federation, e-mail: obelchak2007@mail.ru.

УДК 616.24-006.6-089-073.756.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-39-47

А. О. АГАФОНОВ, В. И. АМОСОВ, В. П. ЗОЛОТНИЦКАЯ

Эффективность применения мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МАО и цитратом Ga-67 в оценке распространенности рака легкого при определении тактики оперативного вмешательства

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 30.01.19; принята к печати 08.02.19

Резюме

Введение. Возможности алгоритмов ранней диагностики рака легкого остаются темой ряда дискуссий, а проблема своевременной оценки распространенности рака легкого – нерешенной.

Цель – определить эффективность сочетания мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -МАО и цитратом Ga-67 в оценке распространенности рака легкого при определении тактики оперативного вмешательства.

Материал и методы. За период проведения наблюдений рентгенорадиологическое обследование было проведено 81 пациенту с раком легкого (из них 49 (60,5 %) пациентам с центральным раком легкого и 32 (39,5 %) пациентам с раком легкого периферической локализации). Комплексное обследование включало МСКТ-исследование, в том числе с многофазным болюсным контрастированием ($n=81$), ОФЭКТ с применением ^{99m}Tc -МАО ($n=62$) и ОФЭКТ с цитратом Ga-67 ($n=9$).

Результаты. По результатам обработки данных определено, что МСКТ в большинстве случаев ($n=65$; 80 %) удалось диагностировать Т-стадию опухоли; в ряде случаев стадия злокачественного образования оказалась завышена ($n=8$, 10 %) либо занижена ($n=8$, 10 %). По результатам ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО удалось достоверно определить нарушения микроциркуляции, которые наблюдались у всей группы больных, при том в 12 случаях нарушение кровотока фиксировалось лишь по результатам ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО, а в 50 случаях степень выраженности изменений кровотока наблюдалась более значительной, чем по данным МСКТ. При анализе данных ОФЭКТ с цитратом Ga-67 выявлены очаги гиперфиксации препарата в проекции опухолевого узла во всех 9 случаях. Также удалось определить накопление радиофармпрепарата в проекции внутригрудных лимфатических узлов в 6 случаях, однако в 3 случаях результат оказался ложноположительным.

Выводы. При определении тактики оперативного вмешательства использование МСКТ с болюсным контрастным усилением у пациентов с раком легкого в большинстве случаев позволяет достоверно определить Т-стадию процесса, визуализировать инвазию в окружающие ткани и сосуды. Дополнительное ОФЭКТ-исследование с ^{99m}Tc -МАО позволяет уточнить степень нарушения микроциркуляторного русла. Оценку регионарного метастазирования возможно дополнить выполнением ОФЭКТ с цитратом Ga-67, однако необходимо учитывать воспалительный характер изменения лимфатических узлов как причины ложноположительных данных.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, современные радиофармпрепараты, цитрат галлия, рак легкого

Для цитирования: Агафонов А. О., Амосов В. И., Золотницкая В. П. Эффективность применения мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МАО и цитратом Ga-67 в оценке распространенности рака легкого при определении тактики оперативного вмешательства. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):39–47. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-39-47

UDC 616.24-006.6-089-073.756.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-39-47

А. О. АГАФОНОВ, В. И. АМОСОВ, В. П. ЗОЛОТНИЦКАЯ

Effectiveness of use of CT and SPECT with ^{99m}Tc -MAA and Ga-67 citrate in assessing the expansion of lung cancer in the determination of surgical intervention tactics

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia, Saint-Petersburg
197022, Russia, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8
e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Received 30.01.19; accepted 08.02.19

Summary

Introduction. Algorithms of the early detection of lung cancer remain a topic of discussion and the problem of timely assessment of the expansion of lung cancer remains unresolved.

Objective – to determine if the combined use of contrast-enhanced MDCT and ^{99m}Tc -MAA SPECT and Gallium-67 citrate SPECT is effective in assessing the expansion of lung cancer in the determination of the intervention tactics.

Material and methods. In the study, radiologic examination was performed to 81 patients with lung cancer. Combined examinations included bolus contrast-enhanced computed tomography ($n = 81$ patients), ^{99m}Tc -MAA SPECT ($n = 62$ patients) and Gallium-67 citrate SPECT ($n = 9$ patients).

Results. According to MDCT data in most cases ($n = 65$ patients; 80 %) this method was able to diagnose the T-stage of the tumor; in some cases, the stage of malignancy was overestimated ($n = 8$ patients, 10 %), or underestimated ($n = 8$ patients, 10 %). According to the results of ^{99m}Tc -MAA SPECT, it was possible to reliably determine the microcirculation disorders that were observed in the whole group of patients, while in 12 cases the impaired blood flow was recorded only according to the results of ^{99m}Tc -MAA SPECT and in 50 cases the severity of changes in blood flow was more significant than according to MDCT. When analyzing Ga-67 citrate SPECT data, in all 9 cases whole-body Ga-67 citrate SPECT showed intense hot areas at the tumor region. It was also possible to show several mildly increased foci in the hilar lymph nodes in 6 cases, but in 3 cases the result was false positive.

Conclusions. Bolus contrast-enhanced computed tomography in most cases allows to correctly determine the T-stage of lung cancer and show tumor invasion into the surrounding tissues and vessels. At the same time, an additional ^{99m}Tc -MAA SPECT study allows to clarify the degree of disturbance of the microvasculature in more detail. It is possible to supplement the assessment of regional metastasis by Gallium-67 citrate SPECT, however, it is necessary to take into account the inflammatory nature of lymph node changes as a cause of false-positive data.

Keywords: MDCT, SPECT, modern radiopharmaceuticals, gallium citrate, lung cancer

For citation: Agafonov A. O., Amosov V. I., Zolotnitskaia V. P. Effectiveness of use of CT and SPECT with ^{99m}Tc -MAA and Ga-67 citrate in assessing the expansion of lung cancer in the determination of surgical intervention tactics. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(1):39–47. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-39-47

Введение

Заболеваемость раком легкого сохраняет лидирующие позиции в России, несмотря на современные достижения в диагностике этого заболевания, проводимые меры профилактики и раннего выявления. Ежегодно в нашей стране регистрируется свыше 60 тысяч новых случаев этой патологии [1–4]. Анализ статистики говорит о том, что в Российской Федерации за последние 10 лет частота встречаемости рака легкого выросла у мужчин на 0,5 %, а у женщин – на 25,3 % [4]. В качестве основных причин в настоящее время определяют курение и воздействием ингаляционных канцерогенов [2, 3]. При данной патологии наблюдается наиболее неблагоприятная корреляция «заболеваемость – смертность»: рак легкого становится причиной смерти более 90 % больных этим заболеванием [4]. Кроме этого, большая часть пациентов с впервые выявленным раком легких умирает в течение года после установки диагноза, так как больные обращаются к онкологу, когда заболевание достигает уже III–IV стадии и радикальное лечение невозможно. Это происходит потому, что рак развивается долгое время бессимптомно, а его осложненные формы скрываются за пневмониями, бронхообструктивной патологией, остеохондрозом, и пациент лечится у терапевтов, пульмонологов, неврологов [1–3].

Начальным компонентом раннего выявления рака легкого считается скрининг, однако для получения достоверных данных необходим более чем 90 %-й охват населения в год с исследованиями на современных цифровых флюорографах в двух проекциях, либо выполнение низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ), а в спорных случаях – выполнение полноценной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), особенно это актуально для населения из групп риска – курильщиков со стажем более 20 лет в возрасте от 40 до 75 лет [1–4].

На этапе первичной и уточняющей диагностики основным диагностическим методом остается рент-

геновская компьютерная томография, позволяющая не только определить основной опухолевый узел, но и оценить степень распространенности опухолевого процесса в легких и окружающих тканях [2, 3, 6, 7]. Однако, несмотря на высокую точность определения объема образования, в ряде случаев этот метод не позволяет точно отдифференцировать лимфатические узлы с метастатическим характером изменений и без них в тот момент, когда они не имеют видимых изменений. Это может привести к неверному стадированию опухолевого процесса и несвоевременному выбору хирургического метода лечения [1, 2, 5–8]. Кроме того, на поздних стадиях заболевания МСКТ даже в условиях проведения болюсного контрастирования не всегда однозначно определяет сохранность сосудистого русла пораженного легкого, что создает сложность для определения объема планируемого оперативного вмешательства [6–7]. Дополнительную сложность при исследовании КТ-изображений представляют солитарные легочные узелки, которые при их небольшом размере невозможно однозначно трактовать в пользу патологического характера процесса [5, 8]. В таком случае пациенту проводится динамическое наблюдение, в момент которого может произойти регионарное распространение опухолевого процесса.

Развитие радионуклидной диагностики дало новые возможности изучения метаболических процессов на клеточном и молекулярном уровне с помощью ПЭТ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [9–13]. Однако в связи с малой распространенностью ПЭТ-томографов и высокой стоимостью исследования существует запрос на поиск альтернативного метода радионуклидной диагностики. Выполнение ОФЭКТ с ^{99m}Tc -MAA позволяет оценить функциональное состояние легких, степень изменения микроциркуляторного русла и определить его вовлечение в онкологический процесс, а исследование с цитратом Ga-67 – провести

поиск и оценку состояния основного опухолевого узла и вторичных лимфатических узлов [9,12].

Таким образом, формирование оптимального алгоритма ранней и своевременной диагностики рака легкого не окончено, что определяет проблему адекватной оценки распространенности рака легкого на этапе выбора тактики лечения.

Цель исследования – определить эффективность сочетанного применения МСКТ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО и цитратом Ga-67 при оценке распространенности рака легкого в период определения тактики оперативного вмешательства.

Материал и методы исследования

За период исследования был проведен анализ результатов комплексного рентгенорадиологического обследования 81 больного раком легкого, включающего выполнение МСКТ с многофазным болюсным контрастированием ($n=81$), ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО ($n=62$) и ОФЭКТ с цитратом Ga-67 ($n=9$). У больных в 60,5 % случаев был выявлен центральный рак легкого, периферический – у 39,5 %. Наибольшее число больных составили пациенты с III стадией рака легкого – 59 больных, среди них мужчин – 43, женщин – 16. Число пациентов с IV стадией было меньше – 14 человек, из них мужчин – 9, женщин – 5. Число пациентов с I–II стадиями заболевания – 8 человек, среди которых 5 мужчин и 3 женщины. Средний возраст пациентов составил ($64,6 \pm 9,9$) года.

Диагностическое МСКТ-сканирование проводилось на 16- и 64-срезовых рентгеновских мультиспиральных компьютерных томографах. Сканирование в условиях МСКТ проводилось с внутривенным болюсным введением неионного йодсодержащего контрастного препарата с небольшой толщиной среза (2–3 мм), что способствовало выявлению минимальных дефектов заполнения сосудистого русла контрастным веществом. Напряжение составляло 120 кВТ, экспозиция одного среза – 90 мАс, шаг спирали (pitch) – 3,5, толщина среза – 0,5 см, инкремент реконструкции – 3 мм.

С целью оценки сохранности перфузии в пораженном раком легком и оценки состояния микроциркуляторного русла легких использовали ОФЭКТ, которую проводили на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA) с использованием РФП-макроагрегатов альбумина (МАО) и с использованием программы для ЭВМ № 2016615201 от 23 мая 2016 г. «Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких» («LungScintAnalyser»), что позволяло выявить, количественно оценить нарушения перфузии в легком и имело важное значение для определения дальнейшей тактики оперативного лечения (степень радикальности операции). Оценка перфузии проводилась в пораженном и контрлатеральном легком в процентах, при норме, принятой за 100 %. Локальные и диффузные нарушения от 50 % и меньше от должной нормы трактовались как тяжелые.

Для уточняющей диагностики регионарного и отдаленного метастазирования части пациентов была проведена ОФЭКТ с цитратом Ga-67. Механизм нако-

пления цитрата Ga-67 в опухолях комплексный, а его поведение аналогично ионам железа. После внутривенного введения он переносится трансферрином в органы, ткани, имеющие на своей поверхности повышенную концентрацию рецепторов трансферрина. Кроме того, цитрат Ga-67 способен включаться в опухоли за счет повышенной проницаемости мембраны опухолевых клеток, а также за счет пониженной рН внутри опухолевых клеток вследствие повышенной гликолитической активности опухолевой ткани. В нашем исследовании препарат вводили в максимальной дозе от 1,5 МБк на 1 кг веса обследуемого пациента, исследование проводили через 72 ч, всем больным выполняли скан всего тела (в передней и задней проекциях), затем ОФЭКТ грудной клетки и дополнительно всех зон интереса (как правило, голова и шея, брюшная полость и малый таз). Такие условия исследования оказались наиболее информативно значимыми. При выполнении ОФЭКТ визуальный анализ изображений проводят по 3 проекциям, как правило, около 120 сканов, по цветовой шкале, дополнительно выполняется анализ трехмерного изображения, которое дает представление о наличии, локализации, распределении препарата. Визуализация радиофармпрепарата (РФП) на сцинтиграмме в области печени принимается за 100 %, что соответствует норме. При обработке данных сцинтиграмм с цитратом Ga-67 с помощью программного обеспечения компьютера и манипуляций клавишей отсечки фона добиваются 25 %-го включения РФП в область средостения, что соответствует 0 степени активности патологического процесса; включение РФП в область средостения в пределах 26–30 % – I степень; 31–35 % – II степень и больше 35 % – III степень. Цветовая шкала желтого и фиолетового цветов отражает III степень и свидетельствует о резко выраженном нарушении функции лимфоидной ткани, красный составляет II степень, голубой – I степень, сине-зеленый цвет – 0 степень (норма).

Результаты исследования и их обсуждение

После анализа полученных данных сканирования выявлено, что МСКТ достоверно ($p < 0,003$) классифицировала T-стадию опухоли у 81 оперированных пациентов, стадия оказалась завышена у 9 (11,1 %) пациентов ($p > 0,052$), занижена – у 7 (8,64 %) пациентов ($p > 0,058$). Также с помощью МСКТ было определено прорастание опухоли в структуры средостения с отсутствием четких границ образования у 64 (79,01 %) больных. Инвазия сосудов была диагностирована у 61 (88,4 %) пациента. Результаты МСКТ подтверждались данными ОФЭКТ. При проведении качественного корреляционного анализа по Пирсону определена достоверная связь высокой степени выраженности ($r=0,89$, $p < 0,001$) с нарушениями микроциркуляции. По результатам ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО у всех пациентов с инвазией сосудов определялись локальные нарушения микроциркуляции, степень выраженности нарушений кровотока была более значимой, чем объем поражения легочной ткани при выполнении МСКТ, а в 12 случаях нарушение кровотока фиксировалось лишь по результатам ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО. В 15 случаях нарушения, по данным

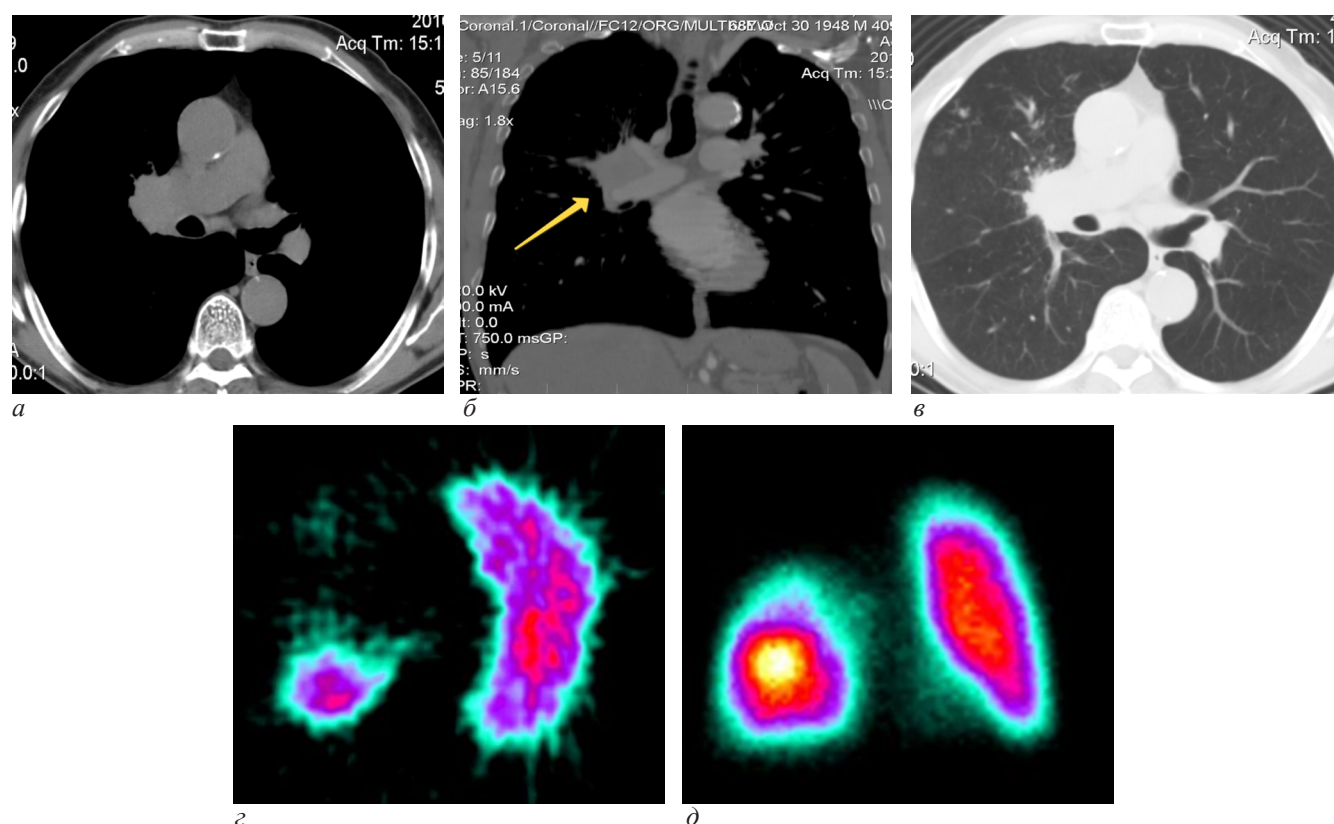


Рис. 1. МСКТ с болюсным контрастным усилением и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО. Пациент Р., 69 лет, плоскоклеточный рак верхней доли правого легкого.

При МСКТ с болюсным контрастным усилением в аксиальной плоскости и на реконструкции в коронарной плоскости в мягкотканном (а, б) и легочном (в) окнах в корне правого легкого выявляется мягкотканное, неоднородное (с гиподенсными некротическими включениями) образование, размером 3,8×4,0 см, с наличием эндовазального компонента в просвете правой главной ветви легочной артерии, размером до 0,8 см и эндобронхиального компонента в просвете правого главного бронха до 0,5 см. При ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО в аксиальной (з) и коронарной (д) проекциях в правом легком кровообращение отсутствует в проекции верхней доли со снижением микроциркуляции в нижней доле. Дефицит перфузии на правое легкое составляет 38 %

Fig. 1. Contrast-enhanced MDCT and ^{99m}Tc -MAA SPECT, patient R., 69 years old, squamous cell carcinoma of the upper lobe of the right lung.

Contrast-enhanced MDCT scan in the axial plane and in the reconstruction in the coronal plane in the soft-tissue (a, б) and pulmonary (в) windows shows a soft-tissue, non-uniform (with hypodense necrotic inclusions) at the root of the right lung measuring 3,8×4,0 cm and with the presence of endovascular component in the lumen of the right main branch of the pulmonary artery up to 0,8 cm and endobronchial component in the lumen of the right main bronchus up to 0,5 cm. SPECT with ^{99m}Tc -MAA in axial (з) and coronal (д) projections in the right lung, blood circulation is absent in the projection shows of the upper lobe with a decrease in microcirculation in the lower lobe. The lack of perfusion in the right lung is 38 %

ОФЭКТ, локальные дефекты перфузии трактовались как диффузно расположенные в легочных полях.

По данным ОФЭКТ с цитратом Ga-67 , были выявлены очаги гиперфиксации препарата I–II степени накопления в опухолевом образовании во всех 9 случаях, накопление в регионарных ВГЛУ в 6 случаях (66,6 %, $r=0,58$, $p<0,05$). По данным МСКТ, в 3 случаях патологически измененных лимфатических узлов не визуализировано. По результатам гистологии подтверждение патологического изменения лимфатических узлов в препарате было получено в 3 случаях.

При статистической обработке данных использовали программу/статистический пакет «Statistica 6.0».

На раннем этапе развития рака легкого больные предъявляли жалобы, как обусловленные патологическим образованием в грудной клетке, так и общие симптомы: сухой или влажный кашель, одышку в покое и физической нагрузке, жалобы на боль в грудной клетке, кровохарканье.

При наличии в анамнезе данных о курении и возрасте пациента более 40 лет алгоритм лучевой диагностики включал в себя проведение рентгенографии, а также КТ грудной полости. При этом, по

данным лучевого обследования, могла определяться непосредственно сама опухоль в виде узелков, объемных образований или легочной консолидации (рис. 1). При центральном раке – от обтурации главного бронха на стороне образования с ателектазами пораженной доли и формированием плотных тяжей к костальной и междолевой плевре (рис. 2) до небольших узелков в просвете главных бронхов до стеноза последних объемным образованием, с уменьшением объема легкого или консолидации легочной ткани.

При выполнении ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО выявлялись локальные нарушения микроциркуляции субсегментарного/сегментарного или долевого уровня, соответствующие степени изменений, выявляемых при выполнении МСКТ (рис. 1, з, д) или более обширные, занимающие весь объем легкого, несмотря на относительную сохранность сосудистого русла при КТ-ангиографии (рис. 2, з, д).

У 24 (29,6 %) пациента была выявлена аденокарцинома легкого. Это рак, который развивается из железистой ткани бронхов и легких и чаще локализуется на поверхности мелких бронхов, но иногда поражает и крупные бронхи. При периферийном расположении

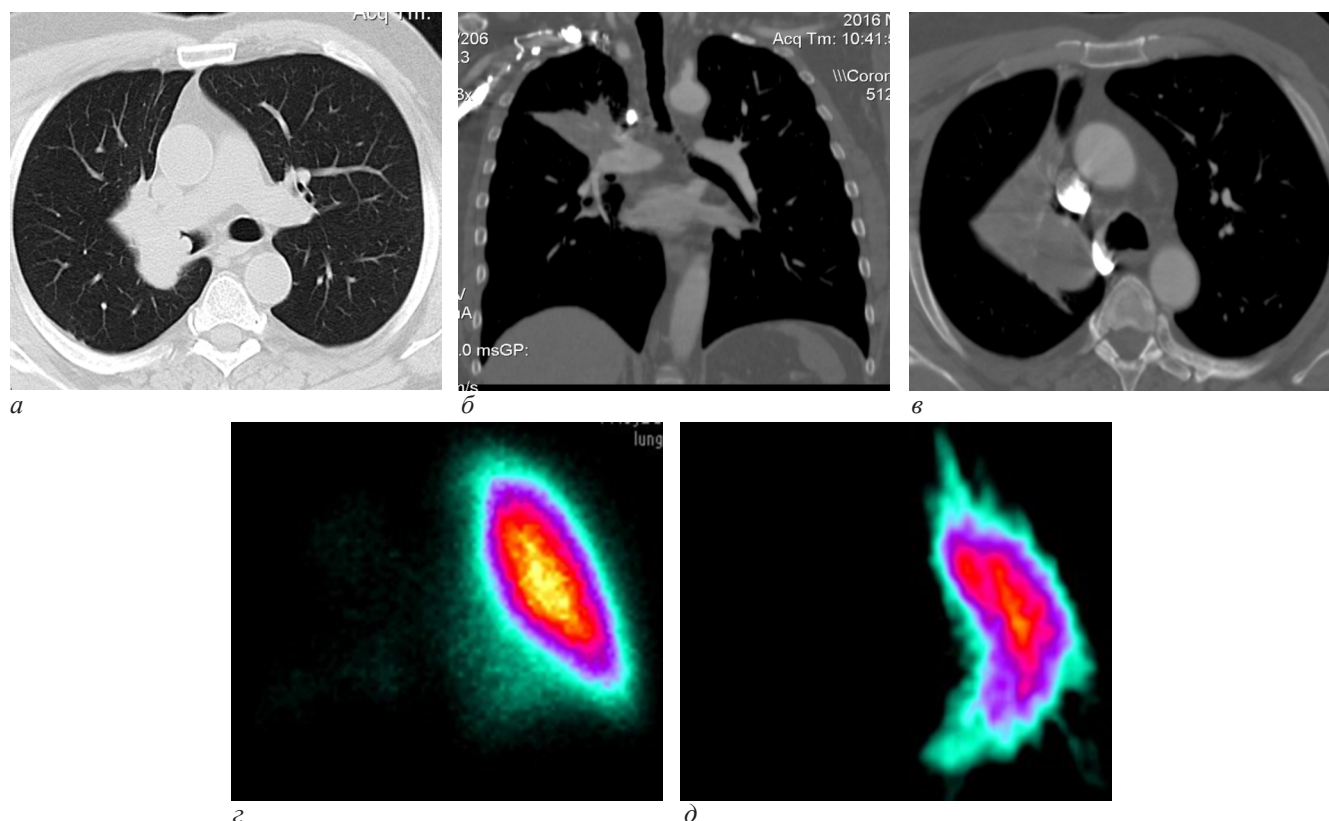


Рис. 2. МСКТ с болюсным контрастным усилением и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО. Пациент Б., 59 лет, плоскоклеточный рак правого верхнедолевого бронха.

По данным МСКТ с болюсным контрастным усилением, в легочном (а) и мягкотканном (б) окнах, в том числе на реконструкции в сагиттальной плоскости (в) в корне правого легкого определяется уплотнение легочной ткани округлой формы размерами до 3,7×4,3×5,0 см, прилежащее к верхней стенке правого главного бронха, прорастающее его и частично обтурирующее его просвет, в результате чего верхняя доля частично ателектазирована (S3). При выполнении ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО в коронарной (г) и аксиальной плоскостях (д) отмечается отсутствие перфузии в правом легком

Fig. 2. Contrast-enhanced MDCT and ^{99m}Tc -MAA SPECT, patient B, 59 years old, squamous cell carcinoma of the right upper lobe bronchus. Contrast-enhanced MDCT scan in the pulmonary (a) and soft-tissue (б) windows, including the reconstruction in the sagittal plane (в) shows round shape lung tissue consolidation at the root of the right lung measuring 3,7×4,3×5,0 cm, which is adjacent to the upper wall of the right main bronchus, sprouting it and partially obstructing its lumen, resulting in the upper lobe partial atelectasis. SPECT with ^{99m}Tc -MAA scan in the coronal (г) and axial planes (д) shows the lack of perfusion in the right lung

плоскоклеточной карциномы при выполнении МСКТ чаще всего визуализируется солидный очаг или образование с неровными краями (рис. 3).

В ряде случаев (у 5 пациентов) на фоне неспецифической клинической картины (появление общей слабости, анемии, ощущение перебоев в работе сердца) либо при отсутствии клинических симптомов данные МСКТ требовали динамического наблюдения в связи со сходством КТ-картины ТЭЛА и рака легкого (рис. 3; 4).

Трудности интерпретации результатов рентгенологического исследования возникают у пациентов с отягощенным анамнезом (курильщики, вредные условия труда, туберкулез, ВИЧ и т. д.), когда поражается вся бронхолегочная система, появляются многочисленные узелки, имеющие разный размер и плотность (рис. 5). Пациент поступил в районную больницу с высокой температурой, в посевах мокроты – стрептококк, был поставлен диагноз стрептококковой пневмонии, однако длительное лечение антибиотикотерапией не оказало положительного результата. Больной поступает на обследование в специализированный центр. Из анамнеза известно, что больной в детстве перенес туберкулез, длительное время работал газосварщиком и злостный курильщик (2 пачки/день, в течение 51 года). В дифференциально диагностическом ряду:

пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, казеозная пневмония, организуемая пневмония, пневмоцистная пневмония, аденокарцинома.

Был осмотрен фтизиатром, в анализах мокроты кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. При проведении иммуноферментного анализа сыворотки крови антител к ВИЧ типов 1 и 2 и антигена р24 ВИЧ не было выявлено, что позволило исключить казеозную и пневмоцистную пневмонии из спектра предполагаемых диагнозов.

Учитывая длительное воздействие токсичных газов, предположительный диагноз: «Организуемая пневмония». Однако при выполнении ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО были выявлены локальные изменения кровотока, занимающие объем сегментов и субсегментов обоих легких, что не соответствует изменениям микроциркуляции, возникающим при развитии интерстициальных пневмоний. Предположительный диагноз после проведения радионуклидного исследования: «Аденокарцинома», что в последующем было подтверждено результатами гистологического исследования.

ОФЭКТ с ^{67}Ga -цитратом позволил оценить метаболическую активность в случае недостатка данных по КТ (для большинства злокачественных новообразований характерно интенсивное накопление цитрата

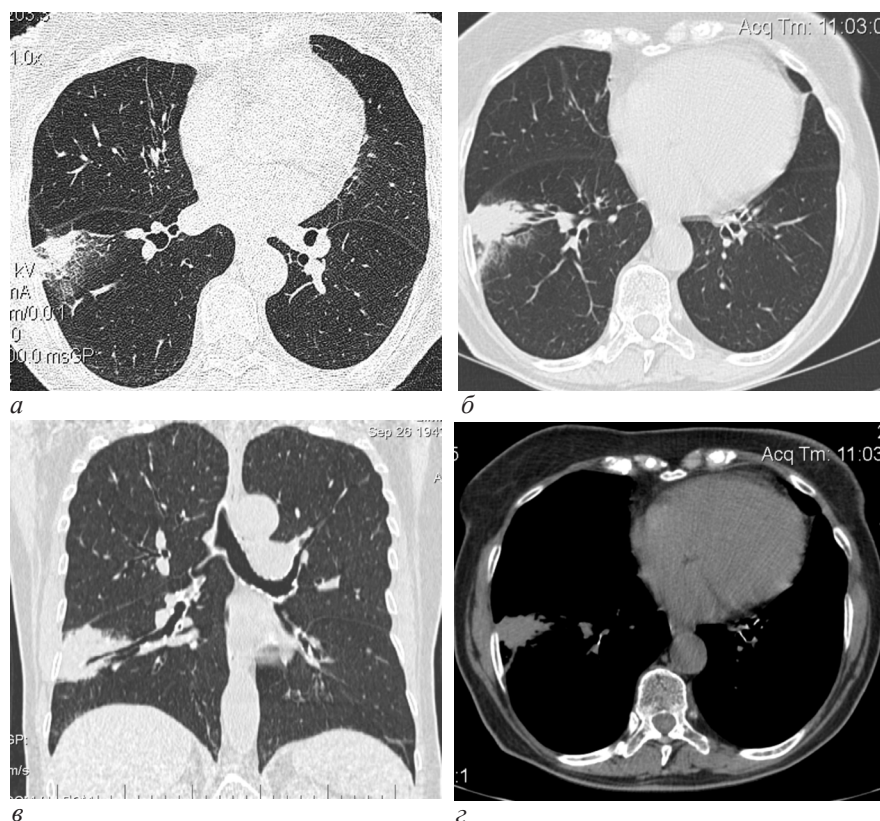


Рис. 3. МСКТ-наблюдение в динамике. Пациентка З., 74 лет, аденокарцинома нижней доли правого легкого.

При нативной КТ при обращении в поликлинику в легочном окне (а) выявлено образование 8 сегмента правого легкого, после которого новообразование нижней доли правого легкого было расценено как ТЭЛА, была выписана на амбулаторное лечение для динамического наблюдения. При контрольной нативной КТ через 3 месяца в легочном (б) и мягкотканном (в) окнах в S8 нижней доли правого легкого определяется участок инфильтрации легочной ткани неправильной формы, неоднородного характера, смешанного строения (альвеолярного характера в центре, интерстициального характера по периферии) размером 3,5×4,1 см. В нижних отделах легких с обеих сторон имеются дисковидные ателектазы. При нативной КТ на реконструкции в корональной плоскости в легочном окне (г) определяется втяжение прилежащей к образованию плевры, обрыв части бронхов, подходящих к инфильтрату

Fig. 3. MDCT observation, patient Z., 74 years old, adenocarcinoma of the lower lobe of the right lung.

Native CT at the time of admission to the clinic in the pulmonary window (a) shows a neoplasm of the 8th segment of the right lung was revealed, after which the neoplasm of the lower lobe of the right lung was regarded as PE, was discharged for outpatient treatment for dynamic follow-up. Control CT scan after 3 months in the pulmonary (б) and soft-tissue (в) windows is showing in S8 of the lower lobe of the right lung, the infiltration area of the pulmonary tissue of irregular shape, heterogeneous nature, mixed structure, measuring 3,5×4,1 cm. There are discoid atelectases in the lower parts of the lungs on both sides. Native CT in the reconstruction in the coronal plane in the lung window (г) shows pleural retraction next to the formation; the break of a part of the bronchial tubes approaching infiltrate is visualized

Ga-67) с целью выявления патологических участков, подходящих для проведения биопсии. При этом данный метод позволяет оценить также патологически измененные лимфатические узлы, в том числе не увеличенные, по данным КТ (рис. 6, д).

Сложности определения и анализа результатов рентгенорадиологических методов исследования больных раком легкого обусловлены не только различной лучевой картиной, но и неспецифическими жалобами больных с бронхолегочной патологией: кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье. Для рака легкого с централизацией характерно появление симптомов, связанных с бронхообструкцией и ее последствиями, такими как ателектаз и пневмония. В полученных нами результатах исследования у части больных (в 28,4 % случаев) нарушения микроциркуляторного русла были более

существенными, чем полученные данные после выполнения КТ-ангиографии, что мы связывали с развитием *trombosis in situ*. Известно, что при развитии опухолевого процесса возникает травматическое повреждение сосуда, при котором происходит инвазия опухолевых клеток через сосудистую стенку, затем злокачественные клетки попадают в системный венозный кровоток и артериальную систему легких, где они задерживаются, пролиферируют и активируют тромбоцитарную систему, приводя к образованию опухолевых эмболов [14–16]. Этому способствует увеличение активности свертывающей системы и образование фибрина, позволяющего опухолевым клеткам присоединяться к сосудистой стенке. Следующим этапом является повреждение сосудистого эндотелия с возникающим локальным воспалением, что приводит к артериальной гиперемии и в дальней-

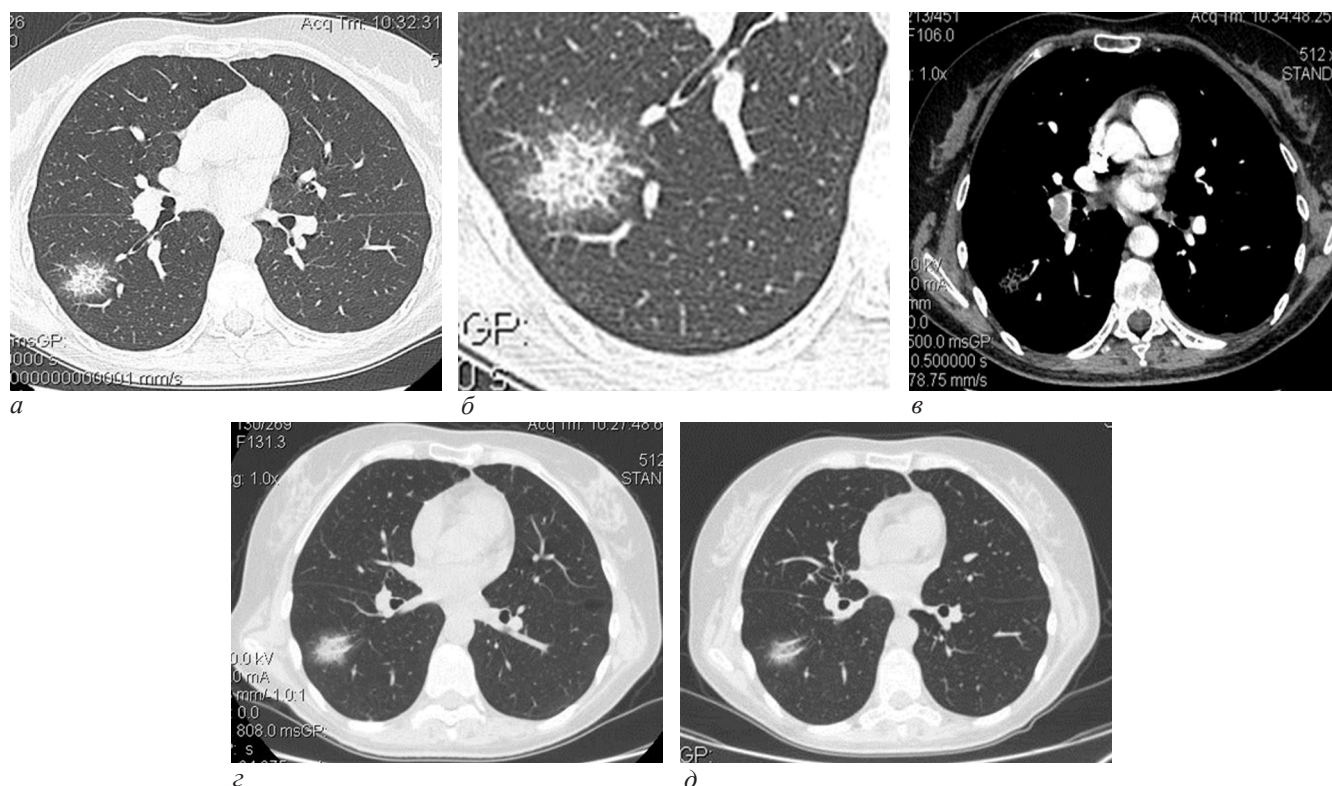


Рис. 4. МСКТ-наблюдение в динамике. Пациентка С., 55 лет. ТЭЛА с формированием округлого ателектаза в S6 правого легкого.

При нативной КТ в легочном окне (а) и при МСКТ-ангиографии (с) в S6 нижней доли правого легкого выявляется интерстициальный инфильтрат, размером 30×26 мм, без наличия солидной части. Преставлен увеличенный КТ-скан инфильтрата (б). КТ-картина трактована как соответствующая аденокарциноме *leipedic*. При контрольной КТ через 3 (д) и 5 (е) месяцев в легочном окне отмечается частичный регресс инфильтрации в S6 правого легкого – изменения наиболее характерны для последствий инфаркта легкого с формированием округлого ателектаза в S6 правого легкого

Fig. 4. MDCT observation, patient S., 55 years old, Pulmonary embolism with the formation of rounded atelectasis in S6 of the right lung.

CT scan in the pulmonary window (a) and in MSCT angiography (c) show in S6 of the lower lobe of the right lung, interstitial infiltration is detected, 30x26mm in size, without the presence of a solid portion. There is Increased CT scan of the infiltrate (b). The CT scan is interpreted as corresponding to leipedic adenocarcinoma. Control CT scan, after 3 (d) and 5 (e) months in the pulmonary window shows partial regression of infiltration in S6 of the right lung – changes are most characteristic of the effects of lung infarction with the formation of a rounded atelectasis in S6 of the right lung

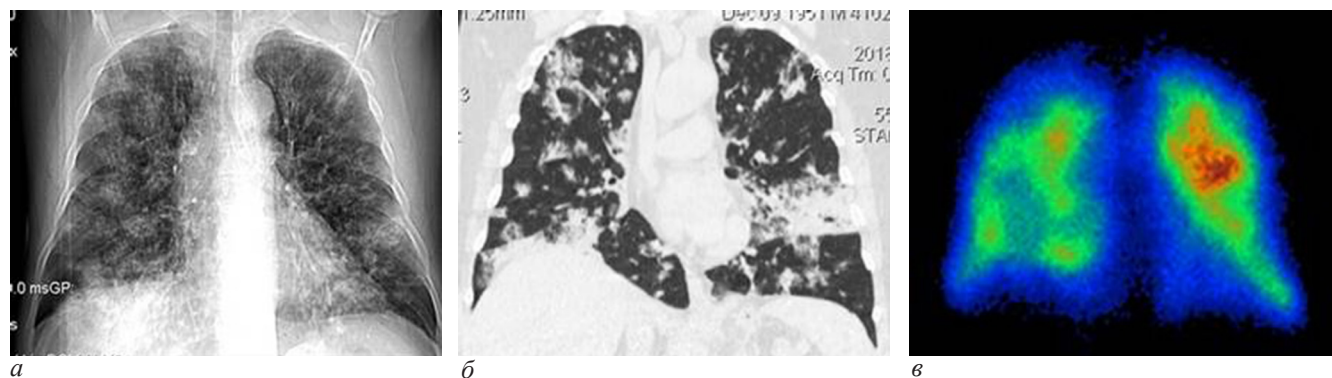


Рис. 5. МСКТ с болюсным контрастным усилением и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО. Пациент А., 66 лет. Низкодифференцированная аденокарцинома IV стадии.

По данным рентгенологического исследования (а), определяются значительные двусторонние изменения в виде диссеминированного процесса с множественными очаговыми образованиями в обоих легких. При выполнении МСКТ (б) в обоих легких определяется картина диффузных полиморфных изменений в виде двухсторонних солидных и субсолидных очагов, размером от 2–3 мм до 11–15 мм, округлой и неправильной формы; очагов уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», с выраженными ретикулярными изменениями на этом фоне (преимущественно за счет внутридолевых перегородок); полисегментарных участков неоднородного альвеолярно-интерстициального уплотнения, с выраженными ретикулярными изменениями на фоне интерстициального компонента. На фоне описываемых изменений визуализируются представленные в достаточном количестве воздухосодержащие структуры, неправильной и округлой формы, размером от 3 до 8×5 мм – вероятно, полости распада.

По данным ОФЭКТ (с), определяются множественные дефекты перфузии, диффузно расположенные в обоих легочных полях

Fig. 5. MDCT and ^{99m}Tc -MAA SPECT, patient A., 66 years old, low-grade adenocarcinoma stage 4.

X-ray (a) shows significant bilateral changes in the form of a disseminated process with multiple focal lesions in both lungs. CT scan shows in both lungs, a pattern of diffuse polymorphic changes in the form: both-sided mosaic-located nodules of consolidation of the lung tissue, represented by solid and subsolid nodules, ranging from 2–3 to 11–15 mm, round and irregular in shape; nodules of consolidation of the lung tissue of the «GGO» type, with pronounced reticular changes on this background (mainly due to intralobular partitions); polysegmental areas of heterogeneous alveolar-interstitial consolidation, with pronounced reticular changes on the background of the interstitial component. Against the background of the described changes, there are air-containing structures of irregular and rounded shape, ranging in size from 3mm to 8x5 mm – probably decay cavities. SPECT scan shows multiple perfusion defects, diffusely located in both lung fields

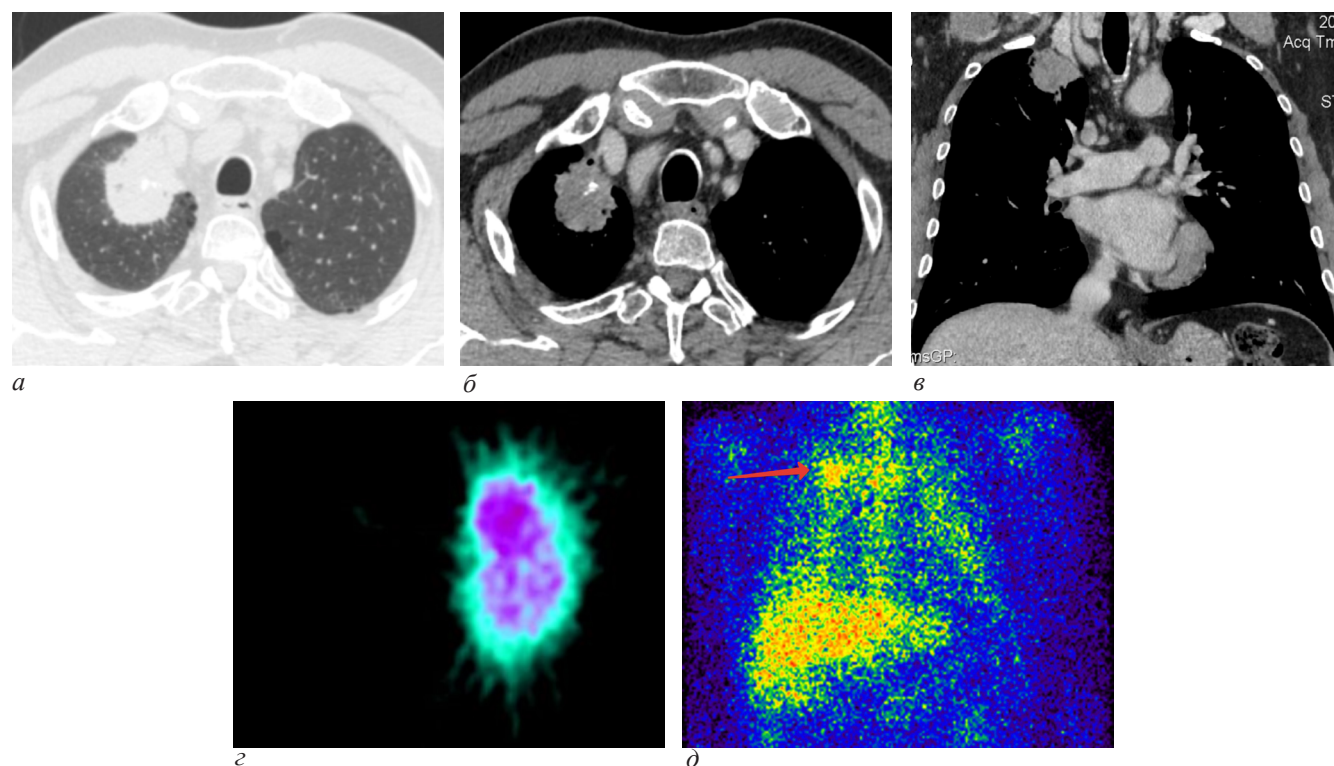


Рис. 6. Сочетанное наблюдение МСКТ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО и цитратом Ga-67. Пациент В., 60 лет.
Инфильтративная карцинома смешанного строения верхней доли правого легкого.

При нативной КТ в аксиальной проекции в легочном (а) и мягкотканном (б) окнах в верхней доле правого легкого определяется образование размерами 3,4×3,3×3,3 см. Имеет структуру с наличием воздухосодержащих пузырьков, обезжиренный, с нечеткими лучистыми контурами. При КТ-ангиографии на корональной реконструкции (в) отмечается сохранение жировой клетчатки, отделяющей брахиоцефальную вену от структур образования. По данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МАО в аксиальной проекции (д), определяется отсутствие перфузии в верхних отделах правого легкого. По данным с Ga-67-цитратом в корональной проекции (е), в верхних отделах правого легкого определяется очаг повышенной фиксации РФП с градиентом 1:2,5, а также более мелкие в области л/узлов средостения с градиентом 1:1,3

Fig. 6. MDCT, ^{99m}Tc -MAA SPECT and Ga-67 citrate SPECT, patient V., 60 years old, infiltrative carcinoma of a mixed structure of the upper lobe of the right lung.

Native CT in the axial projection in the lung (a) and soft tissue (b) windows shows the formation of 3.4×3.3×3.3 cm in the upper lobe of the right lung. It has a structure with the presence of air-containing bubbles, dehydration, with fuzzy radiant contours. CT angiography in the coronal reconstruction (c) shows the preservation of fatty tissue separating the brahecephalic vein from the structures of the formation. SPECT with ^{99m}Tc -MAA scan in the axial projection (d) shows the lack of perfusion in the right lung. SPECT with Ga-67 scan in the coronal projection (e) shows nodules of increased radiopharmaceutical fixation with gradient 1:2,5, and smaller nodules in the mediastinal lymph nodes with gradient 1:1,3

шем к замедлению кровотока до полной его остановки. Но дифференциация между прорастанием опухоли вдоль просвета сосуда и тромбозом *in situ* может быть невозможна на основе визуализации в один момент времени. Патологически они часто соседствуют.

Метод ОФЭКТ с применением активных веществ, меченных изотопами, такими как ^{99m}Tc -МАО и цитрат Ga-67, может претендовать на место альтернативы ПЭТ, в связи с его большей экономичностью и распространенностью в клиниках. Возможность использования ^{99m}Tc -МАО при перфузионной ОФЭКТ позволяет оценить тяжесть поражения легких: после получения изображений происходит их анализ с оценкой равномерности распределения РФП по всем полям легких, возможна визуальная оценка зон с полным отсутствием или частичным снижением накопления РФП с определением их локализации и размеров. В дальнейшем протокол исследования возможно дополнить с использованием методики количественного анализа перфузии с помощью программ для ЭВМ.

Механизм накопления галлия в опухолевых тканях (на чем основан метод ОФЭКТ с Ga-67 цитра-

том) до конца сих пор не изучен. Считается, что применение ОФЭКТ с цитратом Ga-67 для диагностики и определения степени распространенности рака легкого на предоперационном этапе возможно благодаря его аффинитету к рецепторам трансферрина, когда после внутривенного введения цитрата Ga-67 он переносится трансферрином в ткани опухоли с высокой пролиферационной активностью, активно экспрессирующей на своей поверхности CD-71-рецепторы трансферрина. Посредством инвагинации цитоплазматической мембраны Ga-67-трансферрин попадает внутрь опухоли и, образовав комплекс с лактоферрином, накапливается в ней [17]. Также описан механизм интеграции Ga-67-цитрата за счет пониженной pH внутри опухолевых клеток вследствие повышенной гликолитической активности опухолевой ткани.

Наличие ложноположительных результатов при проведении исследования с цитратом Ga-67 мы объясняем накоплением препарата не только в первичных и метастатических злокачественных новообразованиях, а также в очагах неспецифического воспалительного процесса и в очагах острого воспалительного поражения, в том числе при присоеди-

нении воспаления в органах дыхательной системы. Локализация цитрата Ga-67 в воспалительных тканях обеспечивается лактоферрином, повышенная концентрация рецепторов которого имеется на поверхности лейкоцитов, внутри клеток он накапливается в лизосомах и лизосомоподобных структурах, а также в митохондриях, кроме этого, на процесс накопления препарата в очагах воспаления влияют усиление кровоснабжения и повышение проницаемости капиллярного эндотелия [10, 12].

Выводы

МСКТ на этапе выбора тактики оперативного вмешательства у пациентов с раком легкого в большинстве случаев позволяет верно определить Т-стадию процесса, визуализировать инвазию в окружающие ткани и сосуды. При этом дополнительное ОФЭКТ-исследование с ^{99m}Tc-МАО позволяет уточнить степень нарушения микроциркуляторного русла. Оценку регионарного метастазирования возможно дополнить выполнением ОФЭКТ с цитратом Ga-67, однако необходимо учитывать воспалительный характер изменений лимфатических узлов как причины ложноположительных данных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Трахтенберг А. Х., Колбанов К. И. Рак легкого / под ред. В. И. Чиссова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 160 с. [Trakhtenberg AKh, Kolbanov KI. Lung Cancer; by ed. V. I. Chissov. Moscow, GEOTAR-Media, 2014:160. (In Russ.)].
2. Рак легкого: клиника, диагностика, лечение / Н. В. Чернеховская, Е. В. Кизжаев, А. В. Столбовой, В. И. Борисов. – М.: Бином, 2015. – 144 с. [Chernekhovskaya NV, Kizhaev EV, Stolbovoi AV, Borisov VI. Lung cancer. Clinic, diagnosis, treatment. Moscow, Beanom, 2015:144. (In Russ.)].
3. Ганцев Ш. Х., Моисеенко В. М., Арсеньев А. И. Рак легкого : руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 224 с. [Gantsev ShH, Moiseevnko VM, Arsenyev AI. Lung cancer. Guide. Moscow, GEOTAR-Media, 2017:224. (In Russ.)].
4. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. (by ed.) Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow, Herzen Moscow Oncology Research Institute of Healthcare Ministry of the Russian Federation - branch of National Medical Research Radiology Center, 2018:250. (In Russ.)].
5. Тюрин И. Е. Дифференциальная диагностика одичных очагов в легких // Поликлиника. – 2014. – № 3–1. – С. 38–32. [Tyurin IYe. Differential diagnosis of single focuses in the lungs Polyclinic. 2014;(3-1):38–32. (In Russ.)].
6. Тюрин И. Е. Компьютерная томография органов грудной полости. – СПб.: Элби-СПб., 2003. – 371 с. [Tyurin IYe. Computed tomography of the torax. SPb., Elbi-SPb, 2003:371. (In Russ.)].

7. Кутаев В. М., Белова И. Б., Кутаев С. В. Компьютерная томография в пульмонологии. М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 144 с. [Kitaev VM, Belova IB, Kitaev SV. Computed tomography in pulmonology. Moscow, MEDpress-Inform, 2017:144. (In Russ.)].

8. Розадо-де-Кристенсон М. Л., Картер Б. В. Лучевая диагностика. Опухоли органов грудной клетки / пер. с англ. – М.: Изд-во Панфилова, 2018. – 608 с. [Rosado de Christenson M. L., Carter B. V. Specialty Imaging: Thoracic Neoplasms. M., Panfilov's Publishing, 2018:608. (In Russ.)].

9. Труфанов Г. Е., Рязанов В. В., Дергунова Н. И. и др. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии. – СПб.: Элби-СПб., 2005. – 212 с. [Trufanov GE, Ryazanov VV, Dergunova NI, Dmitrashenko AA, Mikhailovskaya EM. PET-CT in oncology. SPb., Elbi-SPb, 2005. 212 p. (In Russ.)].

10. Agrawal A, Rangarajan V. PET/CT in Lung Cancer. Springer, 2018. 106 p. Doi: 10.1007/978-3-319-72661-8.

11. Beheshti M, Langsteger W, Rezaee A. PET/CT in Cancer: An Interdisciplinary Approach to Individualized Imaging. Elsevier, 2018:276.

12. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Nuclear Medicine: The Requisites. 4 ed. Saunders, 2014:464.

13. Kradin RL. Understanding Pulmonary Pathology. Academic Press, 2016:356.

14. Walker AJ, Baldwin DR, Card TR, Powell HA, Hubbard RB, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data. Br J Cancer. 2017. Mar 14;116(6):e1. Doi: 10.1038/bjc.2016.364.

15. Chen Z, Song H, Yu Y, Wang L, Zhou L. Lung cancers combined with venous thromboembolism: a case report. Int J Clin Exp Med. 2016;9(7):13222–13226.

16. Cha S, Shin K, Lim J, Yoo S, Lee S, Lee J. et al. Pulmonary embolism concurrent with lung cancer and central emboli predict mortality in patients with lung cancer and pulmonary embolism. J Thorac Dis. 2018 Jan; 10(1):262–272. Doi: 10.21037/jtd.2017.12.32.

17. Pauwels E, McCready V, Stoot J, van Deuzen D. The mechanism of accumulation of tumour-localising radiopharmaceuticals Eur. J. Nucl. Med. 1998;25:277–305. Doi: 10.1007/s002590050229.

Информация об авторах

Агафонов Андрей Олегович – аспирант кафедры рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: agafonov@spbgmu.ru.

Амосов Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru.

Золотницкая Валентина Петровна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru.

Author information

Agafonov Andrey O. – Candidate of Sciences degree seeking applicant in radiology of Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: agafonov@spbgmu.ru.

Amosov Viktor I. – MD, professor of radiology and radiation medicine department of Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru.

Zolotnitskaia Valentina P. – PhD, Senior Scientific Researcher and Scientific Institute of Pulmonology of Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru.

УДК 616.5-004.1-07:616.24-008.331.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-48-54

Н. А. КЛЯУС, М. А. СИМАКОВА, А. Л. МАСЛЯНСКИЙ,
О. М. МОИСЕЕВА

Выявление системной склеродермии у пациентов с легочной гипертензией

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
e-mail: klyausn@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.02.19; принята к печати 15.02.19

Резюме

Введение. Проблема своевременного выявления легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) тесно связана с вопросами диагностики системной склеродермии (ССД). Это особенно важно при маломанифестных формах заболевания, затрудняющих верификацию диагноза до появления картины правожелудочковой сердечной недостаточности, и низкой информированности врачей общей практики об имеющихся диагностических возможностях.

Цель – выявить наиболее ранние клинические признаки ЛАГ, ассоциированной с ССД, для своевременной ее диагностики.

Материал и методы. В исследование был включен 51 пациент с лимитированной формой ССД. Оценены степень поражения кожи, уровни N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и мочевой кислоты, тип свечения и титр антинуклеарного фактора. Всем пациентам проведены эхокардиографическое исследование, капилляроскопия ногтевого ложа, исследование функций внешнего дыхания. При выявлении симптомов ЛАГ для ее подтверждения выполнялась катетеризация правых камер сердца.

Результаты. ЛАГ обнаружена у 19 из 51 пациента, включенного в исследование. Пациенты с ЛАГ оказались значительно старше больных без ЛАГ: (60 ± 8) и (54 ± 7) лет соответственно ($p=0,02$); между этими группами установлены различия по наличию признаков ремоделирования правых камер сердца ($p<0,05$) в показателях, оцениваемых в тесте с 6-минутной ходьбой ($p<0,05$), в оценке диффузионной способности легких ($p<0,001$), в уровнях NT-proBNP и мочевой кислоты ($p<0,001$), в плотности капилляров ногтевого ложа ($p=0,009$); в полуколичественной оценке альтераций капилляров ногтевого ложа ($p=0,022$). Среди пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ССД, 7 пациентам диагноз ССД впервые выставлен после обращения к кардиологам и верификации генеза ЛАГ, тогда как остальные 12 пациентов ранее наблюдались ревматологами. Больные ЛАГ характеризовались более длительным периодом до постановки диагноза ССД ($p=0,043$).

Заключение. В исследовании продемонстрирована взаимосвязь между тяжестью поражения капилляров ногтевого ложа и ЛАГ. Таким образом, капилляроскопия ногтевого ложа, наряду с модифицированным кожным счетом G. Rodnan, при лимитированной форме ССД может использоваться для оценки вероятности наличия ЛАГ. Четкое выполнение алгоритмов диагностики позволит своевременно верифицировать диагноз и будет способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: легочная гипертензия, системная склеродермия, антинуклеарный фактор, капилляроскопия

Для цитирования: Кляус Н. А., Симакова М. А., Маслянский А. Л., Моисеева О. М. Выявление системной склеродермии у пациентов с легочной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 18(1):48–54. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-48-54

UDC 616.5-004.1-07:616.24-008.331.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-48-54

N. A. KLYAUS, M. A. SIMAKOVA, A. L. MASLYANSKIY,
O. M. MOISEEVA

Detection of systemic sclerosis in patients with pulmonary hypertension

Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg
197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2
e-mail: klyausn@mail.ru

Received 01.02.19; accepted 15.02.19

Summary

Introduction. The problem of early detection of pulmonary arterial hypertension (PAH) is closely related to the diagnosis of systemic sclerosis (SSc). It is especially important in patients with slight manifestations of the disease, making it difficult

to verify the diagnosis before the clinic of right ventricular heart failure, and low knowledge of the general practitioners of the available diagnostic opportunities.

The aim of the work was to identify the earliest clinical signs of PAH associated with SSc for its early diagnosis.

Material and methods. The study included 51 patients with limited SSc. The investigators evaluated the extent of skin lesion, levels of the level of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and uric acid, the fluorescent pattern and titer of antinuclear factor. All patients underwent an echocardiography, nailfold videocapillaroscopy, a comprehensive assessment of external respiratory functions. When there were symptoms of PAH, right heart catheterization was performed to confirm it.

Results. PAH was detected in 19 of the 51 patients included in the study. Patients with PAH were significantly older than those without PAH: (60 ± 8) and (54 ± 7) years, respectively ($p=0.02$); there were also differences between these groups in the signs of right cardiac remodeling ($p<0.05$), in the indices estimated in the six-minute walk test ($p<0.05$), in the assessment of lung diffusing capacity ($p<0.001$), in levels of NT-proBNP and uric acid ($p<0.001$), in the density of the nailfold capillaries ($p=0.009$); in a semiquantitative assessment of nailfold capillary alterations ($p=0.022$). Among patients with PAH associated with SSc, seven patients were diagnosed with SSc for the first time after referring to cardiologists and verifying the genesis of PAH, while other 12 patients were previously observed by rheumatologists. Differences in the duration of the period from the onset of symptoms to the diagnosis of SSc ($p=0.043$) were revealed between these groups.

Conclusion. The study shows the probability of the presence of SSc in patients with suspected idiopathic PAH, that determines the necessity of additional immunological and instrumental examinations in such patients.

Keywords: pulmonary hypertension, systemic sclerosis, antinuclear factor, capillaroscopy

For citation: Klyaus N. A., Simakova M. A., Maslyanskiy A. L., Moiseeva O. M. Detection of systemic sclerosis in patients with pulmonary hypertension. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(1):48–54. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-48-54

Введение

В структуре легочной гипертензии (ЛГ) отдельным вариантом выделяют легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), для которой характерно ремоделирование артерий и артериол малого круга кровообращения. Гемодинамическая характеристика такого варианта ЛГ: давление заклинивания легочных капилляров ≤ 15 мм рт. ст. и повышенное среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., измеренные при проведении катетеризации правых камер сердца [1]. Среди ЛАГ важное место занимает ЛАГ, ассоциированная с диффузными заболеваниями соединительной ткани (ДЗСТ) и, прежде всего, с системной склеродермией (ССД). Интерес к этому варианту ЛАГ обусловлен тем, что ее наличие ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом у пациентов с ДЗСТ, даже при проведении эффективной базисной терапии основного заболевания [2]. Согласно имеющимся данным, в структуре ЛАГ эта патология занимает 24 % [3]. По данным различных авторов [4, 5], встречаемость ЛАГ у пациентов с ССД составляет 5–12 %, с системной красной волчанкой (СКВ) – 14 % [6], со смешанным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ) – 21–29 % [6]. Говоря об актуальности обсуждаемой проблемы, следует отметить, что, по данным французского регистра 2009 г., 3-летняя выживаемость пациентов с ССД в среднем достигает 91,1 %, но развитие ЛАГ приводит к снижению выживаемости до 56,3 % [2]. В регистре PHAROS 1-, 3-, 5- и 8-летняя выживаемость пациентов с ЛГ, ассоциированной с ССД, составила 95, 75, 63 и 49 %, соответственно [7]. Аналогичного мнения придерживаются и китайские исследователи, показавшие, что ведущей причиной смертности пациентов с ССД является ЛАГ [8].

Проблема своевременного выявления ЛАГ тесно связана с актуальными на сегодняшний день вопросами диагностики ДЗСТ. Это особенно важно при маломанифестных с клинической точки зрения формах заболевания, затрудняющих верификацию диагноза до появления развернутой картины правожелудочковой сердечной недостаточности, и низкой информированности врачей общей практики об имеющихся

возможностях обследования и лечения.

Согласно рекомендациям ACR/EULAR 2013 г. [9], обнаружение ЛАГ является одним из классификационных критериев диагноза ССД. ЛАГ развивается преимущественно у больных лимитированной формой ССД и является следствием обструктивной гипертрофической васкулопатии артерий среднего и мелкого калибра. Помимо обнаружения ЛАГ, в классификационные критерии диагноза ССД ACR/EULAR 2013 г. входят такие показатели, как утолщение кожи, телеангиэктазии, наличие феномена Рейно, дигитальные изменения, аномальная капилляроскопическая картина ногтевого ложа, наличие ССД-специфических антител [9]. Развитие ЛАГ преимущественно ассоциировано с лимитированной формой ССД, которая характеризуется менее выраженным фиброзом кожи и скудностью других симптомов. В таком случае ранняя диагностика ССД крайне затруднена. И лишь симптомы такого осложнения ССД, как ЛАГ, в частности, одышка, синкопальные состояния, снижение толерантности к физическим нагрузкам, становятся причиной первого обращения пациента за медицинской помощью, что происходит на достаточно поздних стадиях заболевания.

В связи с этим **цель** настоящего исследования – изучить наиболее ранние клинические признаки ЛАГ, ассоциированной с ССД, для своевременной ее диагностики.

Материал и методы исследования

В исследование включен 51 пациент с лимитированной формой ССД. Диагноз ССД устанавливался в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR (2013). Лимитированная форма ССД оценивалась на основании локализации кожных изменений согласно классификации T. Medsger.

В работе использовали данные регистра больных ЛАГ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, которые были обследованы в течение 2015–2018 гг. Для верификации диагноза ЛАГ применены рекомендации ESC/ERS 2015 г. [1].

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Table 1

Clinical characteristics of patients

Показатель	ССДл без ЛАГ, n=32 (63 %)	ССДл с ЛАГ, n=19 (37 %)	p
Возраст, лет	54±7	60±8	0,02
ИМТ, кг/м ²	26,2±5,3	25,7±4,5	0,82
Время до постановки диагноза ССД, месяцы	163±135	174±126	0,57
Модифицированный кожный счет G. Rodnan, баллы	8±5	13±10	0,07
<i>Лабораторные исследования</i>			
NT-proBNP, пг/мл	163±228	2430±2405	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	316±122	509±140	<0,001
Титр АНФ, Ме (Q25; Q75)	1:1000 (1:1000; 1:3200)	1:3200 (1:1000; 1:3200)	0,35
Тип АНФ, % (n):			0,078
не выявлено	0,0 (0)	0,0 (0)	
гомогенный	3,1 (1)	5,3 (1)	
цитоплазматический	6,2 (2)	0,0 (0)	
гранулярный	31,3 (10)	5,3 (1)	
ядрышковый	12,5 (4)	5,3 (1)	
центромерный	46,9 (15)	84,1 (16)	
<i>Капилляроскопия ногтевого ложа</i>			
Плотность капилляров, кап/мм	7±1	6±1	0,009
Счет числа капилляров, % (n):			0,165
9–14 капилляров/мм	19,3 (5)	6,7 (1)	
7–8 капилляров/мм	50,0 (13)	26,6 (4)	
5–6 капилляров/мм	26,9 (7)	60,0 (9)	
≤4 капилляров/мм	3,8 (1)	6,7 (1)	
Счет количества альтераций, % (n):			0,022
нет изменений	0,0 (0)	0,0 (0)	
<33 % изменений	40,7 (11)	6,7 (1)	
33–66 % изменений	40,7 (11)	40,0 (6)	
>66 % изменений	18,6 (5)	53,3 (8)	
Паттерн, % (n):			0,281
нормальный	11,1 (3)	0,0 (0)	
«ранний»	48,1 (13)	56,2 (9)	
«активный»	18,5 (5)	6,3 (1)	
«поздний»	22,3 (6)	37,5 (6)	
<i>Бодиплетизмография</i>			
ОФВ1, %	100±20	94±14	0,2
ЖЕЛ, %	103±19	98±12	0,3
ОЕЛ, %	103±19	92±11	0,07
ДЛсо, %	63±15	40±11	<0,001
<i>Эхокардиография</i>			
иОЛП, мл/м ²	31±7	26±5	0,03
КДР ЛЖ, мм	47±4	41±6	<0,001
ПЖ в парастернальном сечении, мм	29±4	35±7	<0,001
Диаметр ЛА, мм	22±3	30±5	<0,001
АТ на ПК, мс	121±14	76±16	<0,001
ФВ ЛЖ (по Simpson), %	63±4	63±7	0,58
Площадь ПП, см ²	16±3	26±7	<0,001
TAPSE, мм	21±4	16±5	0,002
TAS'V, см/с	13±2	10±3	<0,001
РСДЛА, мм рт. ст.	33±7	92±21	<0,001
VTR, м/с	2,5±0,2	4,4±0,7	<0,001
<i>Тест 6-минутной ходьбы</i>			
SpO ₂ до теста, %	96,6±3,6	92,2±9,9	0,06
SpO ₂ после теста, %	97,2±2,4	92,2±19,4	0,002
Дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, м	443±103	275±118	<0,001
Оценка одышки по шкале Борга, баллы	3±2	5±3	0,009

Примечание: здесь и далее ССДл – лимитированная форма системной склеродермии; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду маневра форсированного выдоха; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ДЛсо – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; TAPSE – амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; VTR – скорость регургитации на трикуспидальном клапане; РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии.

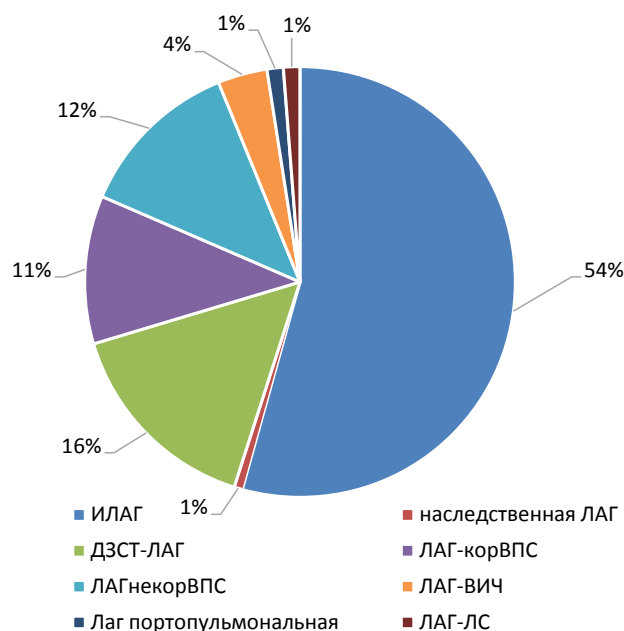
Для оценки концентрации N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) использовались тест-системы для электрохемилюминесцентного метода на анализаторе Elecsys (RocheDiagnostics). Проводилось исследование уровня мочевой кислоты. Исследование антинуклеарного фактора (АНФ) проведено при помощи метода непрямой иммунофлюоресценции на Hep2-клетках, определялся титр и тип свечения. Для оценки степени поражения кожи использован модифицированный кожный счет G. Rodnan. Капилляроскопия ногтевого ложа проводилась на аппарате Levenhuk DTX90 при комнатной температуре. Оценивались капилляроскопический паттерн и плотность капиллярных петель. Произведена полуколичественная оценка капиллярной плотности и их альтераций. Под нормальным паттерном понимали наличие сформированных, регулярно расположенных капилляров, имеющих нормальную форму и диаметр. Под «ранним» паттерном понимали наличие нескольких гомогенно расширенных капиллярных петель с сохранным распределением. Под «активным» паттерном понимали наличие большого числа гомогенно увеличенных капиллярных петель, микрогеморрагий, небольшой дезорганизации структуры капилляроскопической картины; под «поздним» – наличие значимой дезорганизации структуры капилляров, признаков неангиогенеза, аваскулярных зон.

Эхокардиографическое исследование выполняли согласно стандартному протоколу оценки правых камер сердца на аппарате VIVID 7D (GeneralElectric, США). Бодиплетизмография проведена на аппарате MasterScreen (VIASYSHealthcareGmbH, Германия). Всем пациентам выполнялась катетеризация правых камер сердца термодилуционным баллонным катетером (7FSwan-Ganzcatheter, Corodyn TD, B.BraunMedicalLtd., Германия).

Статистический анализ данных проведен с использованием статистической программы «Statistica 10.0» для Windows (StatSoftInc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Медиана возраста в исследуемой группе составила 58 [49; 62] лет. Пациенты с ЛАГ были значительно старше пациентов без ЛАГ, что согласуется с данными, опубликованными ранее [10, 11]. Больные двух исследуемых групп не различались по длительности существования симптомов ССД и по времени от момента появления симптомов до установления указанного диагноза. В группах не было различий в модифицированном кожном счете G. Rodnan, в частоте обнаружения разных типов капилляроскопических паттернов. Однако были выявлены признаки более значимого поражения капиллярного русла: установлены различия в полуколичественной оценке альтераций, а также в плотности капилляров ногтевого ложа. Различий в титре и типе свечения АНФ между группами не обнаружено. Установлена более высокая концентрация NT-proBNP и мочевой кислоты у пациентов с ЛАГ. Отмечена тенденция к наличию более высокого кожного счета G. Rodnan у пациентов с ЛАГ.



Распределение пациентов с ЛАГ, включенных в регистр НМИЦ им. В. А. Алмазова, по нозологическим формам

Distribution of patients with PAH included in the register of the V. A. Almazov NMRC, on nosological forms

Закономерными представляются наличие более выраженных эхокардиографических изменений, отражающих процесс ремоделирования правых камер, у пациентов с ЛАГ, а также снижение диффузионной способности легких, толерантности к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой в сочетании с более значимой десатурацией после завершения теста.

Анализируя данные регистра больных ЛАГ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» (n=162), следует отметить, что доля больных с ДЗСТ составили 15,4 % (n=25) (рисунок).

Среди пациентов ЛАГ, ассоциированной с ССД, 7 пациентам ревматологический диагноз установлен после обследования в экспертном центре по поводу ЛГ, тогда как остальные пациенты ранее наблюдались ревматологами по месту жительства (табл. 2).

Пациенты обеих групп не различались по наличию клинических проявлений сердечной недостаточности, синкопальных состояний и телеангиэктазий. Не установлено различий и в полуколичественной оценке капиллярной плотности и альтераций. Также не было выявлено различий в типе склеродермического паттерна: все виды паттернов встречались с равной частотой в обеих группах.

ЛАГ в структуре ССД, в отличие от идиопатической ЛАГ, является менее благоприятной в отношении выживаемости, что наглядно продемонстрировано при анализе данных Российского национального регистра [12]. Раннее обнаружение ЛАГ у таких пациентов может значительно улучшить прогноз, в связи с чем необходимо делать упор на раннюю диагностику ЛАГ. Установленные различия в тяжести капиллярного русла (в полуколичественной оценке альтераций, в плотности капилляров ногтевого ложа) подтверждают опубликованные ранее данные о взаи-

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ССД, при разделении на группы по первичному диагнозу

Table 2

Clinical characteristics of patients with PAH associated with SSc divided into groups by primary diagnosis

Показатель	Первичный диагноз ССД, n=12 (63 %)	Первичный диагноз ЛАГ, n=7 (37 %)	p
Возраст, лет	59±8	60±9	0,9
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,2	24,8±4,6	0,24
Время до постановки диагноза ЛГ, месяцы	25±16	38±21	0,190
Время до постановки диагноза ССД, месяцы	253±128	129±105	0,043
Модифицированный кожный счет G. Rodnan, баллы	13±10	14±10	0,927
<i>Лабораторные исследования</i>			
NT-proBNP, пг/мл	3239±3196	1865±1616	0,626
Мочевая кислота, мкмоль/л	472±136	526±145	0,533
Титр АНФ, Me (Q25; Q75)	1:3200 (1:1000; 1:3200)	1:1280 (1:1000; 1:3200)	0,855
<i>Капилляроскопия ногтевого ложа</i>			
Плотность капилляров, кап./мм	5±1	6±1	0,764
<i>Бодиплетизмография</i>			
ОФВ1, %	95±12	93±15	0,574
ОЕЛ, %	91±9	93±12	0,574
Индекс Тиффно, %	85±6	79±7	0,043
ДЛсо, %	42±9	39±13	0,557
<i>Эхокардиография</i>			
иОЛП, мл/м ²	28±5	25±5	0,348
КДР ЛЖ, мм	40±6	42±5	0,608
ПЖ в парастернальном сечении, мм	37±7	34±7	0,239
Диаметр ЛА, мм	31±6	30±6	0,551
АТ на ПК, мс	73±12	78±19	0,733
ФВ ЛЖ (по Simpson), %	62±8	64±6	0,961
Площадь ПП, см ²	28±7	25±7	0,556
TAPSE, мм	18±5	15±4	0,347
TAS'V, см/с	10±2	9±3	0,669
РСДЛА, мм рт. ст.	98±23	88±20	0,331
VTR, м/с		4,5±0,8	4,3±0,6
<i>Тест 6-минутной ходьбы</i>			
SpO ₂ до теста, %	94,3±2,5	91,4±11,6	0,838
SpO ₂ после теста, %	87,5±0,7	93,6±22,1	0,770
Дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, м	308±77	257±134	0,420
Оценка одышки по шкале Борга, баллы	5±3	6±2	0,475
<i>Катетеризация правых камер сердца</i>			
ДЛА среднее, мм рт. ст.	49±13	52±13	0,472
ДЗЛК, мм рт. ст.	13±6	11±7	0,451
ЦВД, мм рт. ст.	7±6	8±6	0,513
СИ, л/(мин·м ²)	2,28±0,82	2,33±0,500	0,960
ЛСС, дин·с·см ⁻⁵	991±791	800±344	0,933
SvO ₂ , %	62±5	66±10	0,450

мосвязи между этими параметрами и наличием ЛАГ у пациентов [11]. Также ранее были опубликованы данные о наличии корреляции между кожным счетом G. Rodnan и рядом эхокардиографических изменений, отражающих процесс ремоделирования правых камер [11]. В настоящем исследовании также отмечена тенденция к более высокому кожному счету у пациентов с ЛАГ.

Необходимость назначения пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ССД, комбинированной терапии

ЛАГ и ССД, а также крайне неблагоприятный прогноз диктуют необходимость более ранней диагностики ССД и ее осложненных форм. В 37 % случаев ССД была верифицирована после уточнения генеза ЛГ в экспертном центре. Ранее иностранными авторами [3] была показана необходимость скрининга на ССД пациентов с предполагаемой идиопатической ЛАГ. В их исследовании ССД была подтверждена в качестве основного диагноза у 24 % пациентов с предположительной идиопатической ЛАГ. Согласно

но международным рекомендациям 2015 г. [13], пациентам с впервые выявленной идиопатической ЛАГ обязательно должен проводиться скрининг на ДЗСТ. У пациентов с ССД синдром Рейно может длительно предшествовать появлению других клинических признаков этого заболевания [14], к которым относится, в том числе, и ЛАГ. Согласно представленным ранее данным [15], встречаемость синдрома Рейно у пациентов с идиопатической ЛАГ составляет 5 %, что должно наталкивать на мысль о возможном наличии ССД у таких пациентов и о необходимости консультации ревматолога и проведения дополнительных диагностических манипуляций, таких как капилляроскопия ногтевого ложа и определение титра АНФ с последующим скринингом антинуклеарных антител в иммуноблоте при превышении титра АНФ более 1/160. В нашем исследовании пациенты с первично установленным диагнозом ЛАГ и пациенты с первично установленным диагнозом ССД не отличались друг от друга по полу, возрасту и основным клинико-анамнестическим, лабораторным и инструментальным показателям, что обусловлено одним и тем же механизмом развития заболевания вне зависимости от первой клинической манифестации.

В обследовании больных ЛАГ должна участвовать мультидисциплинарная команда, что позволит своевременно верифицировать диагноз. Маломанифестные формы ССД и отсутствие знаний специалистов неревматологического профиля об этой патологии приводит к поздней диагностике ССД и, соответственно, к более позднему старту патогенетической терапии. При обследовании пациента с симптомами ЛАГ врачом общей практики, прежде всего, следует обращать внимание на наличие ССД-специфического изменения пальцев (отека пальцев (puffy fingers), склеродактилии, дигитальных рубчиков, дигитальных язв), синдрома Рейно и телеангиэктазий. Такой подход позволит своевременно рекомендовать не только консультацию кардиолога, но и ревматолога для исключения ССД.

Заключение

В исследовании продемонстрирована взаимосвязь между тяжестью поражения капилляров ногтевого ложа и ЛАГ. Таким образом, капилляроскопия ногтевого ложа, наряду с модифицированным кожным счетом G. Rodnan, при лимитированной форме ССД может использоваться для оценки вероятности наличия ЛАГ. Четкое выполнение алгоритмов диагностики позволит своевременно верифицировать диагноз и будет способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Литература /References

1. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, 2015. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodermie study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):304–308. Doi: 10.1093/rheumatology/ken488a.
3. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, Scire CA, Guzzafame E, Scelsi L, Rossi S, Montecucco C, Caporali R. Undiagnosed connective tissue diseases. High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine*. 2016;95:39(e4827). Doi: 10.1097/md.0000000000004827.
4. Ahmed S, Palevsky H. Pulmonary Arterial Hypertension Related to Connective Tissue Disease: A Review. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(1):103–124. Doi: 10.1016/j.rdc.2013.10.001.
5. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L. Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(12):1285–1293. Doi: 10.1164/rccm.200909-1331pp.
6. Cottin V. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease. *Rev Mal Respir* 2006; 23:13S61–72. Doi: 10.1016/s0761-8425(06)71798-3.
7. Kolstad KD, Li S, Steen V, Chung L. PHAROS Investigators. Long-Term Outcomes in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension From the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Registry (PHAROS). *Chest*. 2018;154(4):862–871. Doi: 10.1016/j.chest.2018.05.002.
8. Hu S, Hou Y, Wang Q, Li M, Xu D, Zeng X. Prognostic profile of systemic sclerosis: analysis of the clinical EUSTAR cohort in China. *Arthritis Res Ther*. 2018;22;20(1):235. Doi: 10.1186/s13075-018-1735-4.
9. ACR/EULAR Classification Criteria for Scleroderma. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2013. Doi: 10.1177/155989771318003.
10. Chang B, Schachna L, White B et al. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*. 2006;33:269–274.
11. Поиск клинических предикторов легочной гипертензии у пациентов с системной склеродермией / Н. А. Кляус, М. А. Симакова, А. Л. Маслянский, О. М. Моисеева // Науч.-практ. ревматол. – 2018. – Т. 56, № 5. – С. 586–590. [Klyaus NA, Simakova MA, Maslyanskij AL, Moiseeva OM. Poisk klinicheskikh prediktorov legochnoj gipertenzii u pacientov s sistemoj sklerodermiej. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018;56(5):586–590. (In Russ.)].
12. Симакова М. А., Маслянский А. Л., Наймушин А. В. и др. Особенности диагностики легочной артериальной гипертензии у пациентов с системной склеродермией // Росс. кардиолог. журн. – 2016. – Т. 21, № 11. – С. 60–65. [Simakova MA, Maslyanskij AL, Najmushin AV, Klyaus NA, Moiseeva OM. Osobennosti diagnostiki legochnoj arterial'noj gipertenzii u pacientov s sistemoj sklerodermiej. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016;21(11):60–65. (In Russ.)].
13. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. authors/ Task Force Members 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung

Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2015;46:903–975. Doi: 10.1183/13993003.01032-2015.

14. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3902–3012. Doi: 10.1002/art.24038.

15. Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:249–252. Doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200265.

Информация об авторах

Кляус Наталия Андреевна – аспирант кафедры внутренних болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, e-mail: klyausn@mail.ru.

Симакова Мария Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, e-mail: maria.simakova@gmail.com.

Маслянский Алексей Леонидович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, e-mail: esc_4@mail.ru.

Моисеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, директор института сердца и сосудов Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

Author information

Klyaus Nataliya A. – MD, postgraduate student of the department of the internal diseases of Almazov National Medical Research Centre, e-mail: klyausn@mail.ru.

Simakova Maria A. – MD, PhD, senior researcher of the department of research laboratory of cardiomyopathies of Almazov National Medical Research Centre, e-mail: maria.simakova@gmail.com

Maslyanskiy Aleksey L. – MD, PhD, senior researcher of the department of research laboratory of rheumatology of Almazov National Medical Research Centre, e-mail: esc_4@mail.ru.

Moiseeva Olga M. – MD, DSc, director of the institute of heart and vessels of Almazov National Medical Research Centre, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

УДК 616.24-053.1:612.215.8-053.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-55-65

М. В. ГОЛУБЕВА¹, Н. А. ИЛЬИНА^{1, 2}, А. В. КАГАН^{1, 3}

Особенности кровообращения легких у детей с венолобарным синдромом

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург, Россия 198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
e-mail: zavolddgb1@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 28.01.19; принята к печати 22.02.19

Резюме

Введение. Несмотря на постоянное совершенствование методик пренатальной диагностики пороков плода, в настоящее время сохраняется ограничение возможностей внутриутробной верификации сосудистых аномалий легких и актуальность в постнатальном типировании всех компонентов патологической легочной гемодинамики, особенно в случае сложных, комбинированных сосудистых мальформаций. Детальная и экспертная оценка анатомии легочных сосудов, внутрилегочной гемодинамики необходима для минимизации сроков операционной коррекции порока во избежание развития необратимой легочной гипертензии.

Одной из наиболее редких и сложных для диагностики форм комбинации сосудистых аномалий является врожденный венолобарный синдром (ВВЛС), сочетающий в себе венозную, артериальную, легочную и сердечную патологию, в той или иной степени сосуществующие у одного пациента.

Цель – обобщение клинического материала и данных различных методов диагностики детей с ВВЛС с целью их оптимизации и выбора наиболее безопасной и информативной методики, позволяющей одновременно визуализировать весь комплекс сочетания бронхолегочных, сердечно-сосудистых проблем и особенностей гемодинамики легких, проводить их детальную дифференциальную диагностику, минимизировать все возможные риски и негативные последствия для организма пациента.

Материал и методы. Описаны собственные наблюдения 11 детей в возрасте от 14 дней до 17 лет с интраоперационной верификацией ВВЛС. Систематизированы все варианты сосудистых аномалий легких у детей с врожденным венолобарным синдромом, их сочетание между собой и с остальными компонентами порока. Проведено сравнение возможностей и диагностической значимости методик традиционной рентгенографии, эхокардиографии (ЭХО-КГ), селективной ангиографии (АГ) и компьютерно-томографической ангиографии (МСКТ-АГ) в выявлении особенностей кровообращения легких у детей с ВВЛС, а также в оценке вариантов сочетания всех компонентов синдрома.

Результаты. Антенатальная ЭХО-КГ, а также постнатальная диагностика методами ЭХО-КГ, традиционной рентгенографии и селективной АГ резко ограничена возможностями методик. Предложен алгоритм диагностики порока с доказательством наибольшей информативности – МСКТ-АГ. Выявлены обязательные компоненты ВВЛС – вариант гипогенезии правого легкого, частичный аномальный дренаж легочных вен (синдром ятагана) и непостоянные компоненты порока – аплазия/гипоплазия правой легочной артерии, частичное или полное артериальное кровоснабжение правого легкого из большого круга кровообращения без секвестрации, легочная секвестрация, сочетание с другими ВПС.

Выводы. ВВЛС является редким врожденным пороком развития. Антенатальная диагностика всех компонентов ВВЛС невозможна. Достоверно доказана эффективность МСКТ-АГ в постнатальном выявлении всех компонентов ВВЛС, как методики, не требующей дублирующей лучевой и инвазивной диагностики.

Ключевые слова: врожденный порок развития, легочный венолобарный синдром, синдром ятагана, частичный аномальный дренаж легочных вен, системное кровоснабжение легких, аортолегочная коллатераль, гипоплазия легочной артерии, легочная гипертензия, секвестрация легкого, мультиспиральная компьютерная томография

Для цитирования: Голубева М. В., Ильина Н. А., Каган А. В. Особенности кровообращения легких у детей с венолобарным синдромом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):55–65. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-55-65

UDC 616.24-053.1:612.215.8-053.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-55-65

M. V. GOLUBEVA¹, N. A. ILYINA^{1, 2}, A. V. KAGAN^{1, 3}

Features of pulmonary circulation in children with congenital pulmonary venolobar syndrome

¹ Children's City Hospital № 1, Russia, Saint-Petersburg 198205, Russia, Saint-Petersburg, Avangardnaya street, 14

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia, Saint-Petersburg 195067, Russia, Saint-Petersburg, Piskarevskii street, 47

³ Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia, Saint-Petersburg 197022, Russia, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8
e-mail: zavolddgb1@yandex.ru

Received 28.01.19; accepted 22.02.19

Summary

Introduction. Despite the continuous improvement of methods for prenatal diagnosis of fetal malformations, at present, the limitations of intrauterine verification of vascular lung anomalies and relevance in postnatal typing of all components of pathological pulmonary hemodynamic, especially in the case of complex, combined vascular malformations, remain. Detailed and expert assessment of the anatomy of the pulmonary vessels, intrapulmonary hemodynamic is necessary to minimize the time for the surgical correction of the defect in order to avoid the development of irreversible pulmonary hypertension. One of the most rare and difficult to diagnose forms of a combination of vascular abnormalities is congenital pulmonary venolobar syndrome (CPVS), which combines venous, arterial, pulmonary and cardiac pathology, to one degree or another coexisting in one patient.

Objective – analysis of clinical material and data of different diagnostic methods in children with CPVS. This everything will help to optimize diagnostics and choose the most safe and informative method to visualize combination of pulmonary and cardiovascular diseases and to determine the specificity of pulmonary circulation. Furthermore, it will allow to minimize all risks and negative consequences for patient's body.

Material and methods. We reviewed the records of 11 children (age from 14 days to 17 years old) with intraoperative verification of CPVS. We systematized all variants of vascular anomalies of lungs in children with CPVS, its possible combinations with other abnormalities. We performed the comparison of capability and diagnostic significance of plain radiography, echocardiography, selective angiography and CT-scan in determining the specificity of pulmonary circulation in children with CPVS and assessment of combination of the malformation components.

Results. Antenatal echocardiography and postnatal diagnostics using echocardiography, plain radiography and selective angiography is extremely limited. We suggested the diagnostic algorithm using CT-scan with the proof of the great representativeness. Obligatory components of CPVS were identified: reduction of the right lung volume, anomalous pulmonary venous drainage (scimitar syndrome) and non-obligate components of malformation: aplasia or hypoplasia of the right pulmonary artery, systemic pulmonary arterial supply with differential pulmonary perfusion, pulmonary sequestration, other congenital heart abnormalities.

Conclusion. CPVS is a rare congenital malformation. Antenatal diagnosis of all components of CVLS is impossible. MDCT-AG is the most effective diagnostic method that allows to identify all components of CPVS in postnatal period. This method does not require additional radiodiagnostics and invasive diagnostic procedures.

Keywords: congenital developmental defect, pulmonary venolobar syndrome, scimitar syndrome, anomalous drain of pulmonary veins, systemic blood supply of lungs, aortopulmonary collateral, hypoplasia pulmonary arteries, pulmonary hypertension, sequestration of a lung, MDCT

For citation: Golubeva M. V., Ilyina N. A., Kagan A. V. Features of pulmonary circulation in children with congenital pulmonary venolobar syndrome. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(1):55–65. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-55-65

Введение

Врожденный венолобарный синдром (ВВЛС) является достаточно редкой формой долевого гипоплазии легкого в сочетании с аномалиями легочных сосудов и составляет 0,4–0,7 % всех врожденных пороков легких. Встречается в 1–3 случаях на 1 000 000 новорожденных, составляет 3–5 % всех частичных аномальных дренажей легочных вен (ЧАДЛВ), в 98,6 % случаев выявляется порок правого легкого, в 1 % – левого легкого, и только в 0,4 % случаев – это двусторонние изменения [1].

George Cooper (Великобритания) и Raul Chassinat (Франция) [2, 3] впервые описали данную аномалию в медицинской литературе. В 1836 г. они индивидуально описали случаи редкого врожденного порока, который включал аномальный венозный дренаж от правого легкого ниже диафрагмы. В 1949 г. доктор Dotter et al. [4] сделал первое подробное рентгенографическое описание «знака ятагана» – присутствие вены ятагана на прямой рентгенограмме грудной клетки (рис. 1); они также были первыми, кто использовал ангиографию и зондирование сердца, чтобы детализировать данную аномалию. Первыми авторами, которые использовали термин «ятаган», были N. A. Halasz et al. в 1956 г. [5]. Они упомянули вертикаль-

ную криволинейную вену, напоминающую турецкую саблю ятаган, дренирующую все или часть правого легкого в нижнюю полую вену (НПВ). В 1960 г. Neill et al. впервые была описана комбинация аномального венозного дренажа правого легкого в сочетании с его гипоплазией и частичным системным артериальным кровоснабжением [6]. В 2003 г. доктором Ben Felson был введен термин – «врожденный венолобарный синдром» (Congenital Pulmonary Venolobar Syndrom, CVLS) [7].

Материал и методы исследования

В период с 2008 по 2018 г. в нашем стационаре были обследованы 134 ребенка в возрасте от 14 дней до 17 лет по поводу аномального дренажа легочных вен. У 11 (8,2 %) из них был диагностирован ВВЛС. Мальчики (7) преобладали над девочками (4). Новорожденные – 4, дети более старших возрастных групп – 7.

Все дети прошли комплексное обследование, в котором, помимо многосрезовой компьютерно-томографической ангиографии (МСКТ-АГ), проводились традиционная рентгенография грудной клетки, динамическая эхокардиография (ЭХО-КГ), фибробронхоскопическое исследование (ФБС), диагностическая киноангиокардиография.

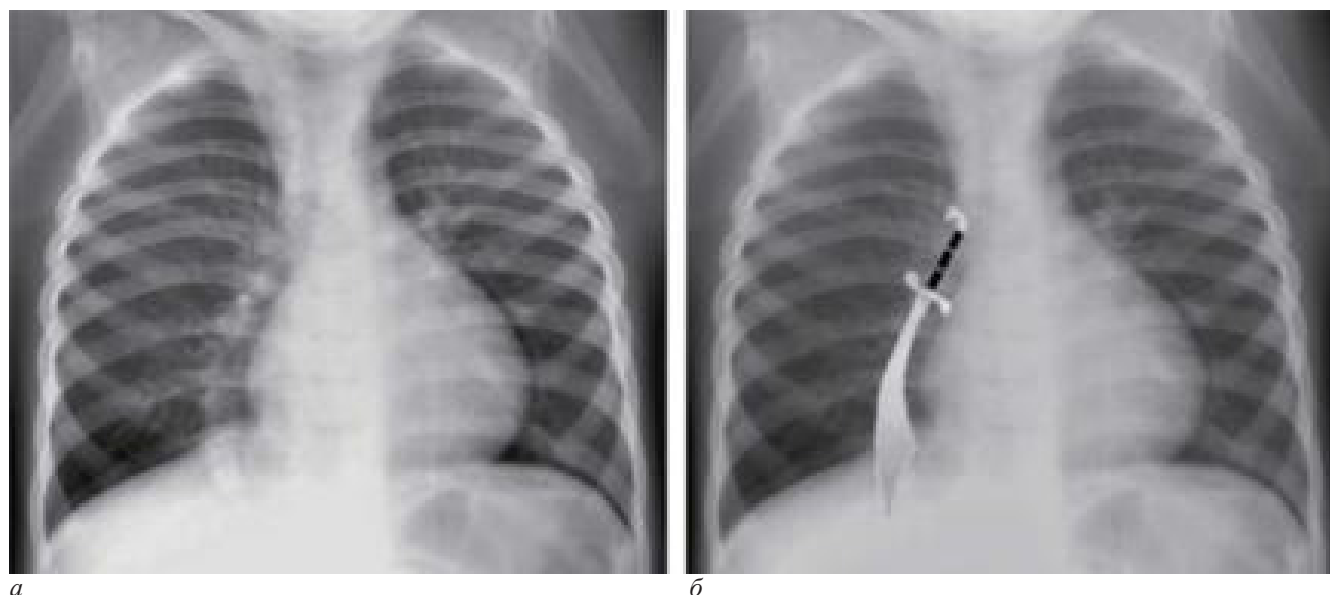


Рис. 1. Синдром ятагана. Рентгенограммы грудной клетки в прямой проекции:

а – визуализация крупной аномальной легочной вены, расположенной вдоль правого кардиального края, дренирующей в нижнюю полую вену; *б* – схематическое изображение турецкой сабли ятаган, наложенной на зону аномального сосуда, повторяющей его ход и дающей название данного синдрома (синдром ятагана)

Fig. 1. Scimitar syndrome. Radiographs of the chest in the direct projection:

a – visualization of a large abnormal pulmonary vein located along the right cardiac margin, draining into the vena cava inferior; *b* – schematic representation of the Turkish sword Yatagan, superimposed on the zone of the abnormal vessel, repeating its course and giving the name of the syndrome (scimitar syndrome)

МСКТ-АГ выполнялась на мультidetекторном 64-срезовом компьютерном томографе, с толщиной среза 3 мм, инкрементом реконструкции 0,6 мм, последующей постпроцессорной обработкой в MIP-, MinIP-режимах и построением MPR-, 3D-реформаций. Четыре исследования выполнялось в условиях масочного наркоза, все с внутривенным болюсным введением контрастного вещества из расчета 2 мл/кг веса с помощью автома-

тического шприца-инжектора со скоростью от 1,0 до 5,0 мл/с.

Результаты исследования и их обсуждение

Состояние 4 новорожденных детей при поступлении было крайне тяжелое, тяжесть обусловлена нарастающей легочной гипертензией и десатурацией. Остальные дети (7) более старшей возрастной группы – без клинических проявлений сердечной

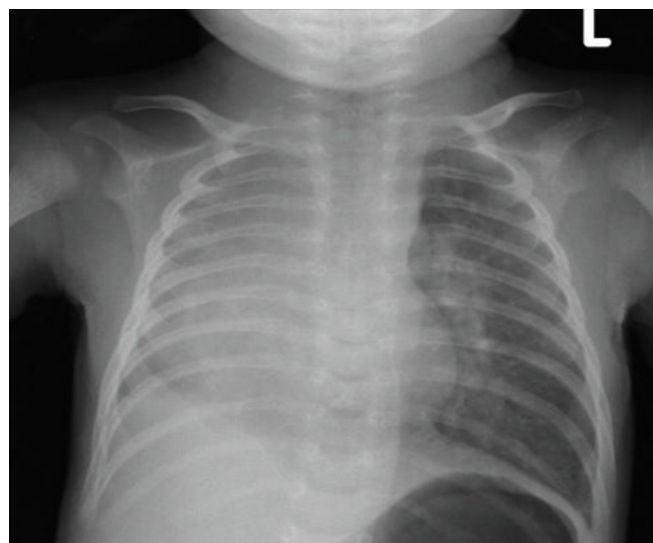


Рис. 2. Инfantильная форма ВВЛС. Рентгенограмма грудной клетки ребенка 8 месяцев: признаки гипоплазии правого легкого, резкое снижение его пневматизации, декстракардия, высокое расположение правой 1/2 купола диафрагмы

Fig. 2. Infant form of CVLS. Chest x-ray of the child 8 month: signs of hypoplasia of the right lung, a sharp decrease in its pneumatization, dextracardia, high location of the right 1/2 dome diaphragm

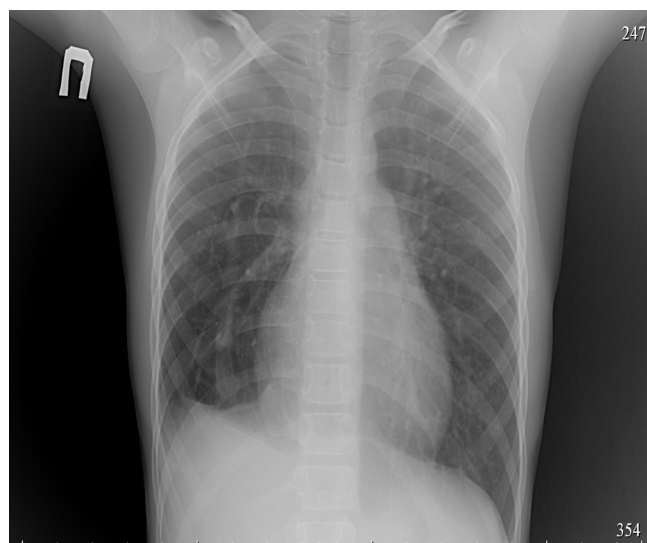


Рис. 3. Подростковая форма ВВЛС. Рентгенограмма грудной клетки ребенка 9 лет: признаки уменьшения объема правого легкого и визуализация аномальной вены «ятаган» вдоль правого кардиального края

Fig. 3. Teenage form of CVLS. Chest x-ray of the child 9 years: signs of a decrease in the volume of the right lung and visualization of the abnormal vein «chimitar» along the right cardiac margin



Рис. 4. Однодолевое строение правого легкого:

a – МСКТ, фронтальная МРР-реформация, уменьшение объема правого легкого с визуализацией единственного бронха с атипичным делением; *б* – МСКТ, аксиальный срез на уровне главных бронхов, резкое уменьшение объема правого легкого со смещением средостения вправо; визуализируется асимметрия бронхов правого и левого легкого с уменьшением калибра правого, отсутствие его дальнейшего долевого деления; *в* – МСКТ, MinIP-обработка в фронтальной плоскости, уменьшение объема правого легкого с дифференцировкой единственного деформированного правого бронха без типичной дифференцировки дихотомического хода более дистальных бронхиальных структур

Fig. 4. Single-lobed structure of the right lung:

a – MSCT, frontal MPR reformation, right lung volume reduction with visualization of a single bronchus with atypical division; *б* – MSCT, axial section at the level of the main bronchi, a sharp decrease in the volume of the right lung with the displacement of the mediastinum to the right; the asymmetry of the bronchi of the right and left lung is visualized with a decrease in the caliber of the right, the absence of its further shared division; *в* – MSCT, MinIP treatment in the frontal plane, reducing the volume of the right lung with the differentiation of a single deformed right bronchus without the typical differentiation of the dichotomous course of more distal bronchial structures

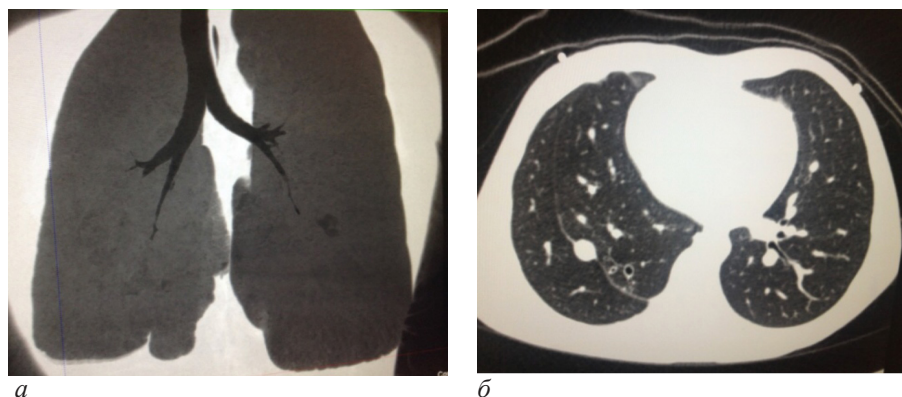


Рис. 5. Двухдолевое строение правого легкого:

a – МСКТ, MinIP-обработка в фронтальной плоскости. Дифференцируется симметричное деление главных бронхов с двухдолевым строением обоих легких; *б* – МСКТ, аксиальный срез на уровне верхних легочных вен слева, справа определяется атипичный ход междолевой плевры, разделяющей правое легкое на две доли, anomальная вена «ятаган» в проекции междолевой щели

Fig. 5. Double-lobed structure of the right lung:

a – MSCT, MinIP processing in the frontal plane. The symmetrical division of the main bronchi with a two-lobed structure of both lungs is differentiated; *б* – MSCT, axial section at the level of the upper pulmonary veins on the left, on the right is determined by the atypical course of the interlobular pleura dividing the right lung into two lobes, abnormal vein «chimer» in the projection of the interlobular slit

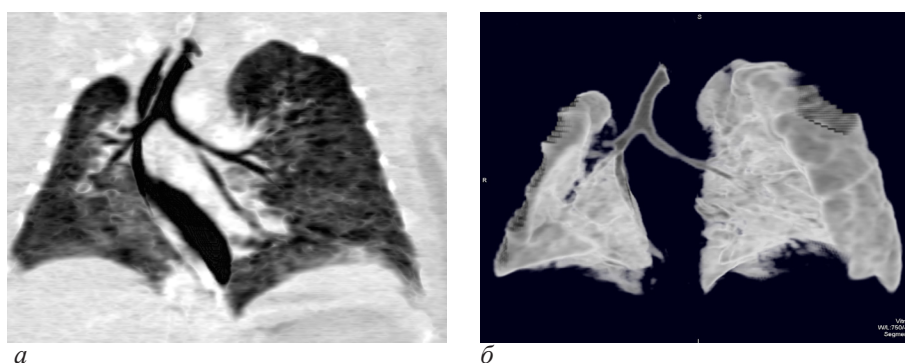


Рис. 6. Двухдолевое строение правого легкого с рудиментарным верхнедолевым бронхом:

a – МСКТ, MinIP-обработка в фронтальной плоскости. Отчетливое уменьшение объема правого легкого. Дифференцируется слепо заканчивающийся фрагмент правого верхнедолевого бронха по типу «пенка» на протяжении 5 мм от устья, дихотомическое деление промежуточного бронха; *б* – МСКТ, фронтальная 3D-реформация в легочном режиме. Рудимент верхнедолевого бронха без дифференцировки его воздушного просвета в более дистальных отделах

Fig. 6. Two-lobed structure of the right lung with rudimentary upper lobe bronchus:

a – MSCT, MinIP processing in the frontal plane. A distinct reduction in the volume of the right lung. Differentiated blindly ending fragment of the right upper lobe bronchus type «hemp» for 5mm from the mouth, dichotomous division of the intermediate bronchus; *б* – MSCT, front 3D reformation in pulmonary mode. Vestige of the upper lobe bronchus without differentiation of its air gap in the more distal parts

недостаточности, гипervолемии легких и признаков гипоксемии. Из анамнестических жалоб одышка и быстрая утомляемость отмечены у 3, бессимптомное течение – у 4 из них.

При анализе рентгенограмм грудной клетки: признаки гипогенезии правого легкого (10), без рентгенологических данных за гипоплазию легкого (1). Инфантильная форма порока выявлена у 4 детей: с признаками гипоплазии правого легкого, резким снижением его пневматизации, декстракардией, высоким расположением правого купола диафрагмы (рис. 2). Подростковая форма – у 7: с признаками уменьшения объема правого легкого у 7, визуализацией аномальной вены «ятаган» у 6 (рис. 3), без типичной для порока картины патологического сосуда в медиальных отделах правого легкого – у 1.

По данным МСКТ-АГ, порок развития правого легкого имел место у всех 11 пациентов и был представлен однодолевым строением правого легкого у 1 (рис. 4), двухдолевым строением правого легкого – у 2 (рис. 5), двухдолевым строением правого легкого с рудиментарным верхнедолевым бронхом – у 1 (рис. 6), простой гипоплазией правого легкого – у 6 (рис. 7), гипоплазией правого легкого и внутрилегочной секвестрацией – у 1 из них. Все данные томографии подтверждены бронхоскопическим исследованием.

У семи пациентов при МСКТ-АГ были обнаружены признаки различной степени гипоплазии и особенности ветвления правой легочной артерии (рис. 8), что было подтверждено на ангиопульмонограммах.

У десяти больных на компьютерных томограммах визуализировался частичный аномальный дренаж легочных вен (ЧАДЛВ) правого легкого в нижнюю полую вену (НПВ). При этом истинно централизованный тип венозного возврата с единым аномальным венозным коллектором встретился у 2 больных (рис. 9), децентрализованный тип – у 9 человек. При децентрализованном типе легочное венозное русло

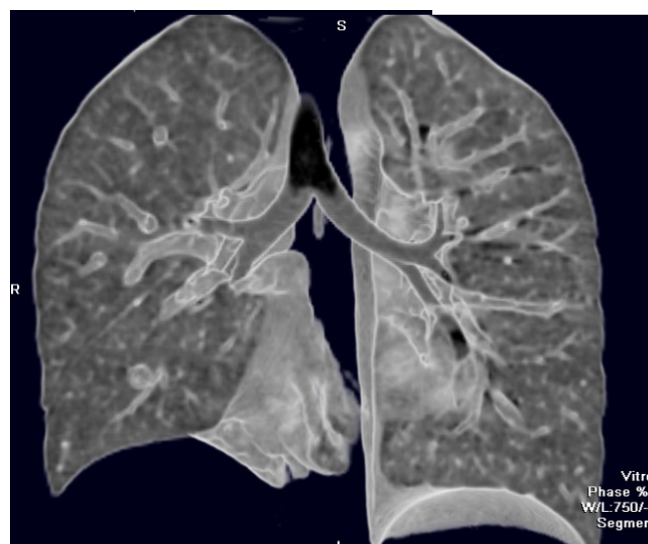


Рис. 7. Простая гипоплазия правого легкого. МСКТ, фронтальная 3D-реформация в легочном режиме. Определяется уменьшение объема правого легочного поля с сохранением типичного 3- долевого деления его трахеобронхиального дерева

Fig. 7. Simple hypoplasia of the right lung. MSCT, 3D front reformation in the lung mode. A decrease in the volume of the right pulmonary field with the preservation of a typical 3-share division of its tracheobronchial tree is determined

было представлено несколькими извитыми венозными стволами с различными вариантами дренирования: единый коллектор верхнедолевых, среднедолевых и нижнедолевых легочных вен (ЛВ), впадающий в НПВ, и единичная нижнедолевая вена с самостоятельным устьем (1) (рис. 10), верхнедолевые вены типично в левое предсердие (ЛП), вены средней и нижней доли в НПВ (3) (рис. 11); верхнедолевые и среднедолевые вены типично в ЛП, только вены нижней доли наддиафрагмально в НПВ (5); часть верхнедолевых вен в ЛП, все остальные вены правого легкого в НПВ – по рассыпному типу (2) (рис. 12). У 1 ребенка был выявлен аномальный дренаж ле-



Рис. 8. Варианты гипоплазии легочной артерии:

a – МСКТ-АГ, аксиальный срез на уровне бифуркации легочной артерии (ЛА). Отмечается отчетливая асимметрия ветвей ЛА с уменьшением в диаметре правой ветки; *б* – МСКТ-АГ, аксиальный срез на уровне бифуркации ЛА. Отмечается более выраженная асимметрия диаметров ветвей ЛА с уменьшением калибра правой ветки и ее извитостью; *в* – аксиальная 3D-реформация ЛА в сосудистом режиме (вид сверху). Гипоплазия и кинкинг правой ветки ЛА с отсутствием типичного деления в легочной ткани (однодолевое легкое)

Fig. 8. Variants of hypoplasia of the pulmonary artery:

a – MSCT-AG, axial section at the level of bifurcation of the pulmonary artery (PA). There is a distinct asymmetry of the branches of the PA with a decrease in the diameter of the right branch; *б* – MSCT-AG, axial section at the level of bifurcation of the pulmonary artery (PA). There is a more pronounced asymmetry of the diameters of the branches of the PA with a decrease in the caliber of the right branch and its tortuosity; *в* – axial 3D reformation of PA in vascular mode (top view). Hypoplasia and kinking of the right branch of the PA with the absence of a typical division in the pulmonary tissue (single-lobed lung)

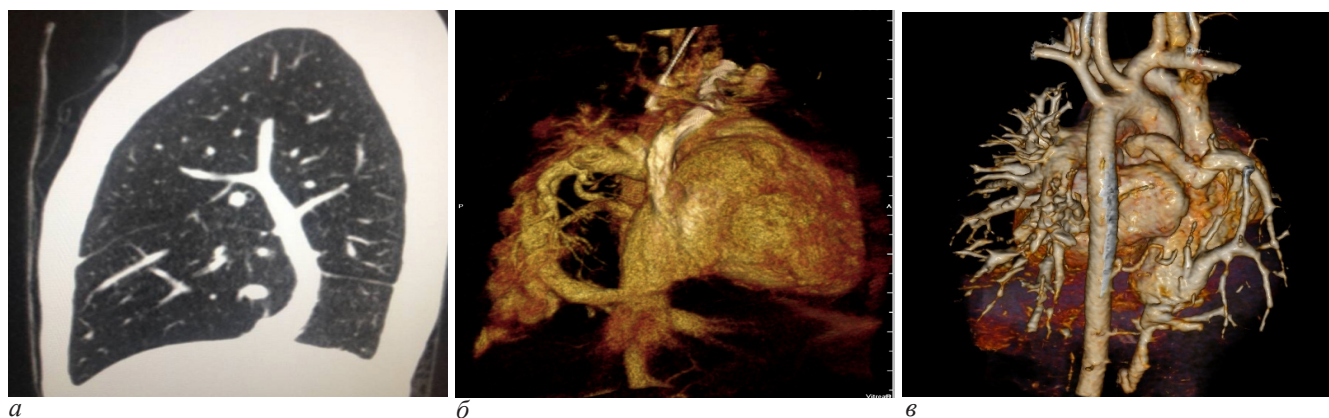


Рис. 9. Централизованный тип частичного аномального дренажа правых легочных вен:

a – МСКТ, МРР-реформация в сагиттальной плоскости. Дифференцируется единственный, крупного диаметра венозный коллектор легочных вен; *б* – МСКТ-АГ, фронтальная 3D-реформация в сосудистом режиме. Визуализируется единый аномальный венозный коллектор в правом легочном поле, дренирующийся в нижнюю полую вену; *в* – МСКТ-АГ, фронтальная 3D-реформация в сосудистом режиме (вид сзади). Визуализируется асимметрия ветвей ЛА с гипоплазией и извитостью правой ветки. Единый аномальный венозный коллектор в правом легочном поле, впадающий в нижнюю полую вену выше диафрагмы, с признаками гипоплазии

Fig. 9. Centralized type of partial abnormal return of the right pulmonary veins:

a – MSCT, MPR reformation in the sagittal plane. A single, large-diameter venous collector of pulmonary veins is differentiated; *б* – MSCT-AG, frontal 3D reformation in vascular mode. A single abnormal venous collector in the right pulmonary field draining into the Vena cava inferior is visualized; *в* – MSCT-AG, frontal 3D reformation in vascular mode (rear view). The asymmetry of PA branches with hypoplasia and kinking of the right branch is visualized. A single abnormal venous collector in the right pulmonary field, flowing into the Vena cava inferior above the diaphragm with signs of hypoplasia

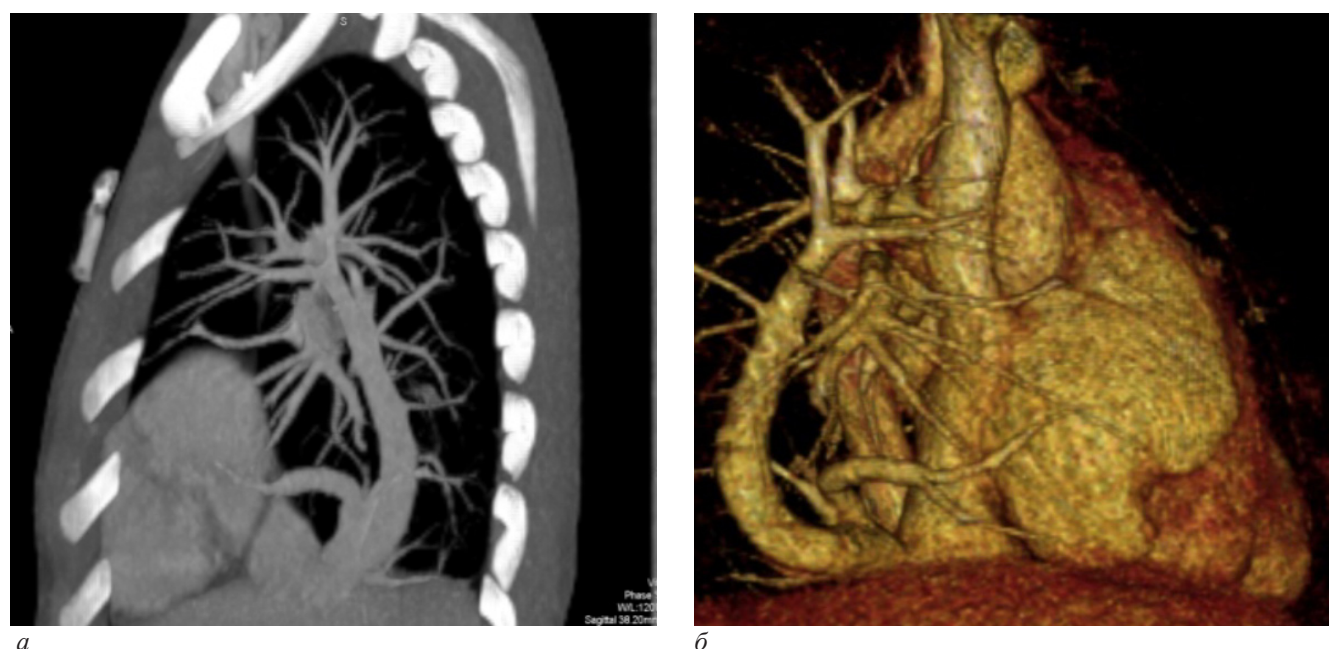


Рис. 10. Децентрализованный тип частичного аномального дренажа правых легочных вен:

a – МСКТ-АГ, МРР-реформация в сагиттальной плоскости. Дифференцируются две разнокалиберные аномальные вены, дренирующиеся отдельными стволами в НПВ; *б* – МСКТ-АГ, фронтальная 3D-реформация в сосудистом режиме, задняя полубоковая проекция. Дифференцируются две разнокалиберные аномальные вены, дренирующиеся отдельными стволами в НПВ

Fig. 10. Decentralized type of partial abnormal return of the right pulmonary veins:

a – MSCT-AG, MPR-reformation in the sagittal plane. Two different-caliber abnormal veins are differentiated, which are drained by separate trunks into the Vena cava inferior; *б* – MSCT-AG, front 3D-reformation in vascular mode, rear floor side projection. Two different-caliber abnormal veins are differentiated, which are drained by separate trunks into the Vena cava inferior

гочных вен правого и левого легкого, при котором единичная нижнедолевая вена справа аномально впадала в НПВ и все верхнедолевые вены левого легкого дренировались в вертикальную и ВПВ (рис. 13).

У всех больных при МСКТ-АГ выявлялись аномальные сосуды, отходящие от брюшного отдела аорты: аортолегочные коллатерали (10) (рис. 14), идущие к нормальной легочной ткани нижней доли правого легкого – у 9, и только 1 ребенок с aberrant-

ной артерией от аорты к внутрилегочному секвестру (рис. 15). При этом из всей группы больных у 4 при селективной ангиографии была диагностирована внутрилегочная секвестрация, опровергнутая по данным МСКТ (рис. 15) и подтвержденная лишь у 1 ребенка (рис. 16).

Диагностика сопутствующих врожденных пороков сердца осуществлялась во время ЭХО-КГ, МСКТ-АГ, зондирования полостей сердца: межпредсердное



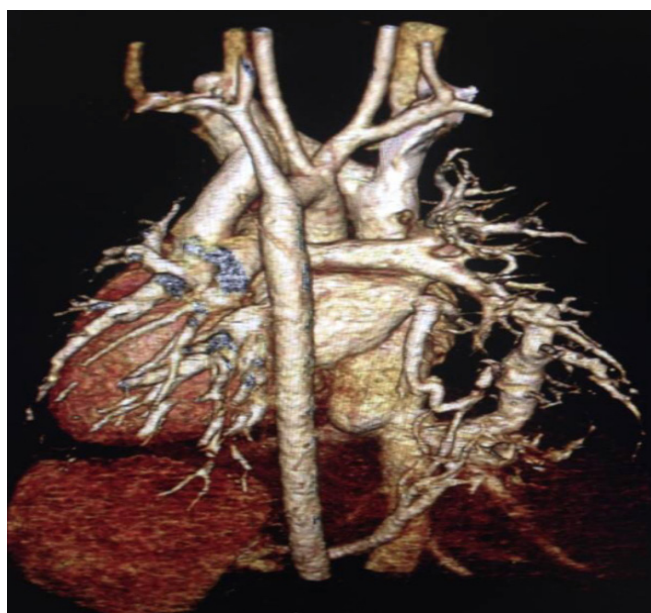
Рис. 11. Децентрализованный тип частичного аномального дренажа правых легочных вен. МСКТ-АГ, аксиальный срез на уровне единичной, типично дренирующей легочной вены в левое предсердие, также определяется аксиальный срез аномального венозного сосуда крупного диаметра на фоне правого легочного поля

Fig. 11. Decentralized type of partial abnormal return of the right pulmonary veins. MSCT-AG, an axial section at the level of a single, typically draining pulmonary vein into the left atrium, is also determined by the axial section of an abnormal venous vessel of large diameter against the background of the right pulmonary field

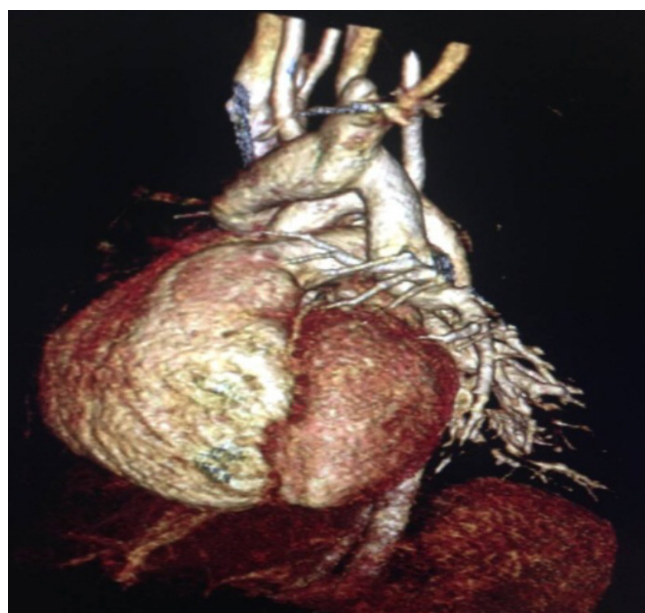


Рис. 12. Децентрализованный тип частичного аномального дренажа правых легочных вен. МСКТ-АГ, МIP-обработка аксиального среза на уровне наддиафрагмального аномального дренирования вен левого легкого в НПВ по рассыпному типу

Fig. 12. Decentralized type of partial abnormal return of the right pulmonary veins. MSCT-AG, MIP processing axial slice at the level of epiphrenic anomalous venous return of the left lung in the VCI at the loose type



а



б

Рис. 13. Частичный аномальный дренаж легочных вен обоих легких:

а – МСКТ-АГ, фронтальная 3D-реформация в сосудистом режиме, задняя проекция. Определяется частичное аномальное дренирование вен правого легкого в НПВ ниже уровня диафрагмы, единичная, извитая нижнедолевая вена с типичным дренированием в ЛП. Верхнедолевые вены левого легкого в вертикальную и ВПВ; б – МСКТ-АГ, фронтальная 3D-реформация в сосудистом режиме, передняя полубоковая проекция. Хорошо дифференцируется частичное аномальное дренирование верхнедолевых вен левого легкого в вертикальную вену

Fig. 13. Partial abnormal return of the pulmonary veins of both lungs:

а – MSCT-AG, frontal 3D-reformation in vascular mode, rear projection. A partial abnormal return of the right lung veins into the Vena cava inferior below the diaphragm level, a single, convoluted inferior vein with a typical drainage in the LP, is determined. Vein upper lobe of the left lung in the vertical and VCI; б – MSCT-AG, front 3D-reformation in vascular mode, front half side projection. Partial abnormal return of the upper lobe veins of the left lung into the vertical vein is well differentiated

сообщение (4), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) в сочетании с открытым артериальным протоком (ОАП) (1), коарктация аорты (1).

Все выявленные компоненты ВВЛС у исследуемой группы больных приведены в таблице.

Оперативное лечение проводилось всем пациентам: лобэктомия нижней доли, сегментарная резекция средней доли правого легкого по поводу интра-лобарной секвестрации, лигирование аномальных вен и артерий с окклюзией ОАП спиралью Гиантур-

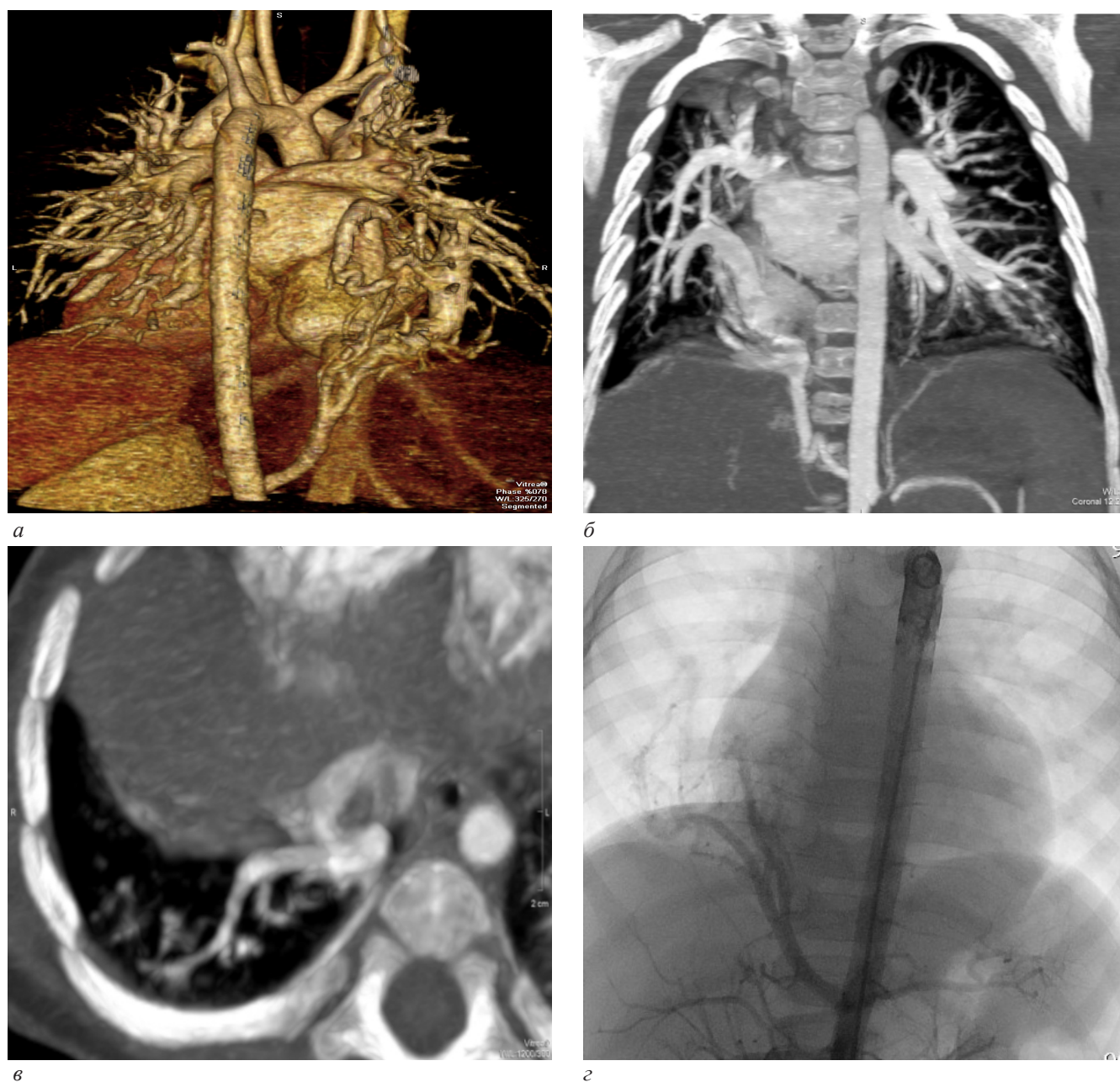


Рис. 14. Системное кровоснабжение легких:

a – МСКТ-АГ, фронтальная 3D-реформация в сосудистом режиме, задняя проекция. Выявляется аномальная артерия от брюшного отдела аорты – большая аортолегочная коллатераль (БАЛКА) к правому легкому; *б* – МIP-обработка фронтальной MPR-реконструкции. БАЛКА от брюшной Ао к правому легкому; *в* – МСКТ-АГ, МIP-обработка аксиального среза на уровне диафрагмы. Определяется большая аортолегочная коллатераль к правому легкому, идущая к нормальной, полностью воздушной легочной ткани; *г* – селективная аортография. Контрастируется большого диаметра аномальный артериальный сосуд, отходящий от брюшной аорты на уровне чревного ствола, с внутрилегочным делением на ветки в проекции нижней доли правого легкого

Fig. 14. Systemic blood supply to the lungs:

a – MSCT-AG, frontal 3D-reformation in vascular mode, rear projection. An abnormal artery from the abdominal aorta - a large aorto-pulmonary collateral (BALC) to the right lung-is revealed; *б* – MIP-processing of frontal MPR-reconstruction. Beam from the abdominal Ao to the right light; *в* – MSCT-AG, MIP-processing axial slice at the level of the diaphragm. Determined by a large aorto-pulmonary collateral to the right lung, going to a normal, fully air lung tissue; *г* – Selective aortography. Contrasted large diameter abnormal arterial vessel, departing from the abdominal aorta at the level of the celiac trunk with intra-pulmonary division into branches in the projection of the lower lobe of the right lung

ко (1); создание тоннеля между венозным коллектором и левым предсердием с закрытием ДМПП (5), создание внутрипредсердного тоннеля из коллектора ЛВ в левое предсердие (4), диагностическая торакотомия; данных за легочную секвестрацию не получено (1).

Оценка отдаленных результатов оперативного лечения проводилась в сроки от 1 года до 7 лет. У 2 пациентов были выявлены гемодинамически незначимые осложнения в виде умеренного стеноза

проксимального участка внутрипредсердного тоннеля (1), устьевого стеноза правой верхнедолевой легочной вены (1), не требующие повторной оперативной коррекции.

На основании литературных данных [8–10], подтвержденных результатами нашего исследования, ВВЛС – это достаточно редкий комплексный порок развития, встретившийся нам у 0,37 % больных с врожденными сердечно-легочными ано-

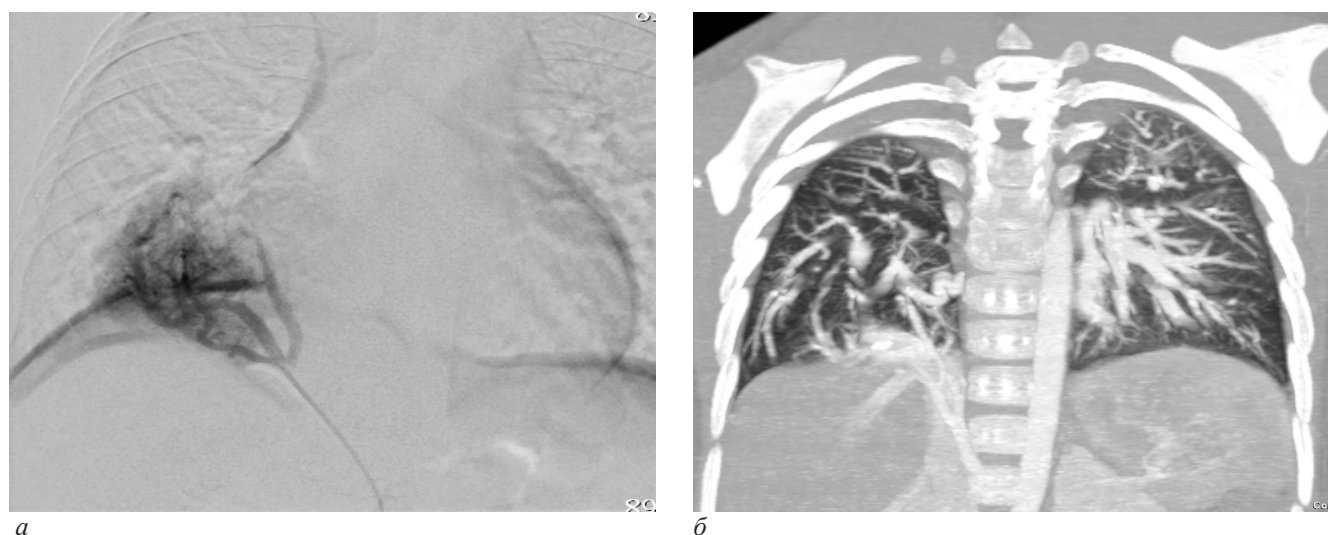


Рис. 15. Аортолегочная коллатераль:

a – селективная аортография, фронтальная проекция. Частично контрастируются артериальные сосуды с образованием патологической сети с высокой интенсивностью в проекции нижней доли правого легкого по типу интралобарного секвестра; *б* – МСКТ-АГ, фронтальная МРР-реконструкция. Определяется системная артерия от аорты, идущая к нормальной легочной ткани. Данных за интралобарную секвестрацию нет

Fig. 15. The aorta is a pulmonary collateral:

a – selective aortography, frontal projection. Arterial vessels are partially contrasted with the formation of a pathological network with high intensity in the projection of the lower lobe of the right lung by the type of intralobar sequester; *б* – MSCT-AG, front MPR-reconstruction. The systemic artery from the aorta to the normal pulmonary tissue is determined. There is no data for intralobar sequestration

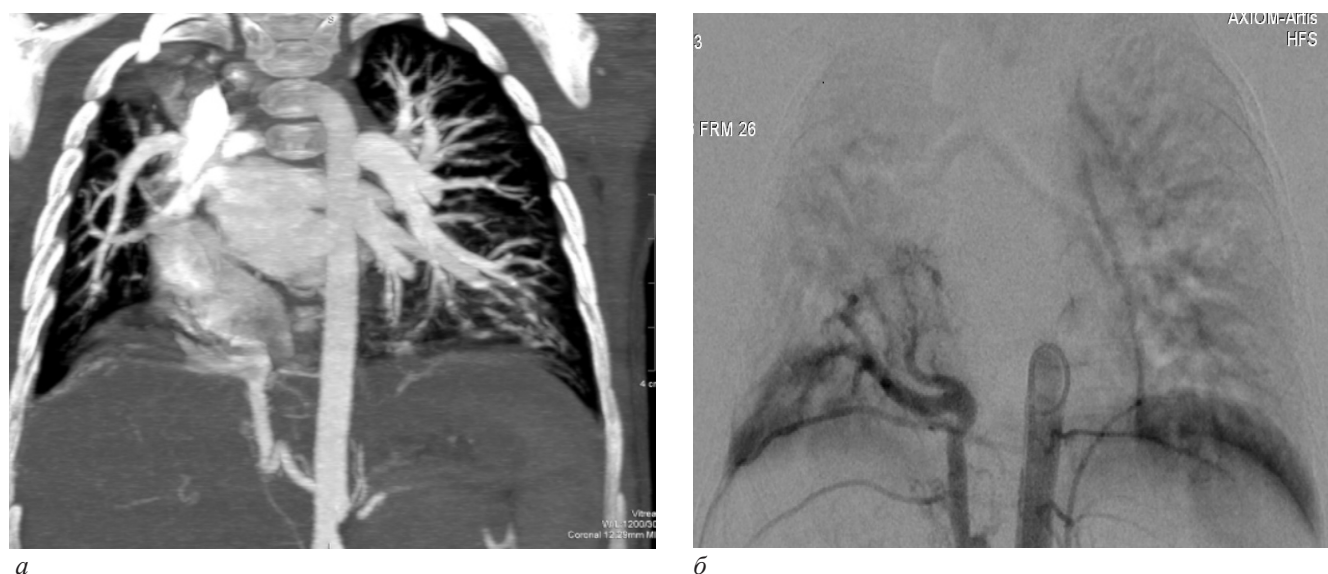


Рис. 16. Интралобарная секвестрация:

a – МСКТ-АГ, МРР-обработка фронтального среза. Определяется aberrantная артерия от аорты, идущая к участку патологической, безвоздушной легочной ткани; *б* – селективная аортография. Определяется патологическая артерия от брюшной аорты, идущая к нижней доли правого легкого с внутрилегочным делением на более мелкие ветви

Fig. 16. Extralobar sequestration:

a – MSCT-AG, MIP-processing of the front cut. The aberrant artery from the aorta, going to the site of pathological, airless pulmonary tissue, is determined; *б* – selective aortography. The pathological artery from the abdominal aorta, going to the lower lobe of the right lung with intra-pulmonary division into smaller branches, is determined

малиями за 10-летний период наблюдения. Порок включает варианты гипогенезии правого легкого в сочетании с различными аномалиями легочных сосудов, магистральных сосудов и камер сердца [11]. Обязательным и основным компонентом ВВЛС является сочетание гипогенезии правого легкого (лобарная агенезия, аплазия, гипоплазия) с частичным аномальным дренажем легочных вен, так называемый синдром ятагана, или «scimitar»-синдром [12, 13], что подтверждено нами у всех пациентов в исследуемой группе. К переменным

компонентам ВВЛС зарубежные авторы относят варианты аномального формирования легочной артерии (аплазия, гипоплазия), системное артериальное кровоснабжение легких, легочную секвестрацию [14], аномалии сердца и магистральных сосудов, такие как дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, ОАП, коарктация аорты, тетрада Фалло, гипоплазия левых отделов сердца и эндокарда, перерыв НПВ [1, 11], что в различных сочетаниях встречалось у всех пациентов в исследуемой группе.

Компоненты ВВЛС по данным МСКТ-АГ (n=11)

Components of the CVLS according to MDCT-AG (n=11)

Номер, пол, возраст (дней)	Гипогенезия легкого		ЧАДЛВ		Гипогенезия ЛА	Внутрилегочная секвестрация	Аортолегочное кровоснабжение	ВВПС
	есть/нет	R/L	есть/нет	R/L				
1, Ж, 14 дней	+	R	+	R	+	+	–	+
2, Ж, 12 дней	+	R	+	R	+	–	+	–
3, Ж, 18 дней	+	R	+	R	+	–	+	+
4, М, 14 дней	+	R	+	R	+	–	+	–
5, Ж, 16 дней	+	R	+	R	–	–	+	+
6, М, 13 дней	+	R	+	R	+	–	+	–
7, М, 4 года 2 месяца	+	R	+	R+L	–	–	+	+
8, М, 4 месяца	+	R	+	R	–	–	+	+
9, М, 6 лет	+	R	+	R	+	–	+	–
10, М, 11 лет	+	R	+	R	+	–	+	–
11, М, 21 день	+	R	+	R	–	–	+	+

Из описанных форм синдрома ятаган инфантильная форма была выявлена нами в 36,4 %, с наличием у этой группы полного комплекса как основных, так и переменных компонентов ВВЛС, гемодинамически выраженного лево-правого сброса с ранней клиникой персистирующей легочной гипертензии (ЛГ), что сопоставимо с данными мировой литературы [10, 12, 13, 15] о тяжести течения порока у новорожденных. Подростковая форма ВВЛС с умеренными клиническими проявлениями в пропорциональной

зависимости от степени гипоплазии правого легкого диагностирована у 63,6 % от общего числа больных в данном исследовании.

Наиболее редко встречающиеся сочетания с добавочной диафрагмой (дупликация), диафрагмальными грыжами, аномалиями костного каркаса и мягких тканей грудной стенки [16–18] не зарегистрированы нами в исследуемой группе больных.

На этапах диагностики ни у одного ребенка при первичном скрининге по ЭХО-КГ не был выявлен полный комплекс сосудистых аномалий синдрома и особенностей кровоснабжения легких, особенно у больных с децентрализованным типом ЧАДЛВ, коллатеральным кровоснабжением правого легкого. У 1 ребенка, по данным ЭХО-КГ, порок был полностью пропущен. У 3 детей старшей возрастной группы ВВЛС был диагностирован на основании проверочной рентгенографии грудной клетки на догоспитальном этапе. В целом рентгенологически подтверждены признаки порока у 10 из 11 пациентов исследуемой группы. На селективной аортографии у 3 детей ложно диагностирована внутрилегочная секвестрация, в дальнейшем не подтвержденная как на МСКТ-АГ, так и интраоперационно. К недостаткам данного метода также следует отнести слабое контрастирование полостей и невозможность заполнения всей системы аномального венозного возврата.

На основании полученных клинко-диагностических данных выявлены обязательные составляющие компоненты ВВЛС, которыми являются вариант гипогенезии правого легкого и частичный аномальный дренаж легочных вен, т. е. синдром ятагана (рис. 17).

Все остальные компоненты ВВЛС, к которым относятся аплазия/гипоплазия правой ЛА, частичное или полное артериальное кровоснабжение правого легкого из большого круга кровообращения без секвестрации, легочная секвестрация, сочетание с другими ВПС, являются непостоянными компонентами порока, и возможны их различные вариации (рис. 18).

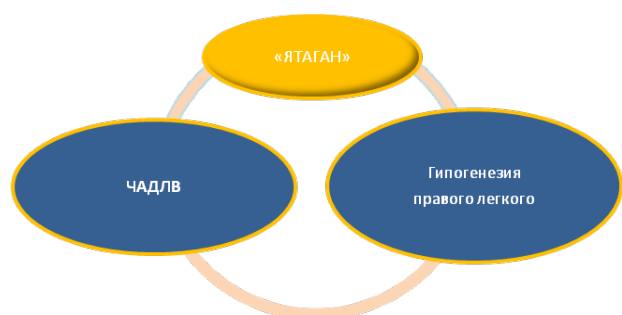


Рис. 17. Компоненты синдрома ятаган
Fig. 17. Components of chimitar syndrome



Рис. 18. Компоненты врожденного венолобарного синдрома
Fig. 18. Components of congenital pulmonary venolobar syndrome

Выводы

Врожденный венолобарный синдром – это сложный и достаточно редкий порок развития с комбинацией аномалий, как венозного, так и артериального легочного кровоснабжения, и самой легочной ткани. Выявить особенности кровообращения легких, а также другие компоненты этого порока возможно только на основании МСКТ-АГ, что влияет на выбор адекватных методов хирургического вмешательства. Современные томографы с использованием пакета постпроцессорной обработки, 3D-реформаций, низкодозных педиатрических протоколов позволяют детально оценить картину порока даже у новорожденных, избежать необоснованной инвазивности и избыточной дозы ионизирующего излучения на маленького пациента.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

Литература /References

1. Woodring JH, Howard TA, Kanga JF. Congenital pulmonary venolobar syndrome revisited. *Radiographics*. 1994;14:349–369. Doi: <https://doi.org/10.1148/radiographics.14.2.8190958>.
2. Cooper G. Case of malformation of the thoracic viscera: Consisting of imperfect development of the right lung and transposition of the heart. *London Med Gazette*. 1836;18:600–601. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)54850-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)54850-9).
3. Chassinat R. Observation d'anomalies anatomiques remarquables de l'appareil circulatoire, avec hepatocèle congeniale, n'ayant donne lieu pendant la vie a aucun symptom particulier. *Arch Gen Med*. 1836;11:80–84. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1025385>.
4. Dotter CT, Hardisty NM, Steinberg I. Anomalous right pulmonary vein entering the inferior vena cava: two cases diagnosed during life by angiography and cardiac catheterization. *Am J Med Sci*. 1949;218:31–36. Doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-194907000-00004>.
5. Halasz NA, Halloran KH, Liebow AA. Bronchial and arterial anomalies with drainage of the right lung into the inferior vena cava. *Circulation*. 1956;14:826–846. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.14.5.826>.
6. Theodoridis V. Surgical treatment of anomalous pulmonary venous drainage of right lung to inferior vena cava (Scimitar syndrome), *Journal Article published Sep 1997 in Cardiovascular Surgery volume 5 on pages 25 to 26*. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0967-2109\(97\)89830-4](https://doi.org/10.1016/s0967-2109(97)89830-4).
7. Konen E, Raviv-Zilka L, Cohen RA et al. Congenital pulmonary venolobar syndrome: Spectrum of helical CT findings with emphasis on computerized reformatting. *Radiographics*. 2003;23:1175–84. Doi: <https://doi.org/10.1148/rg.235035004>.
8. Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM. *Imaging of Diseases of the Chest*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Mosby, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0811>.
9. Dillman JR, Yarram SG, Hernandez RJ. Imaging of pulmonary venous developmental anomalies. *Am J Roentgenol* 2009;192:1272–1285. Doi: <https://doi.org/10.2214/aqr.08.1526>.

10. Huddleston CB, Exil V, Canter CE, Mendeloff EN. Scimitar syndrome presenting in infancy. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:154–159. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)01227-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)01227-2).

11. Najm HK, Williams WG, Coles JG, Rebeyka IM, Freedom RM. Scimitar syndrome: twenty years' experience and results of repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:1161–1168. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70129-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70129-0).

12. Dupuis C, Charaf LA, Breviere GM, Abou P. 'Infantile' form of the scimitar syndrome with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1993;71:1326–1330. Doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90549-r](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90549-r).

13. Gao YA, Burrows PE, Benson LN, Rabinovitch M, Freedom RM. Scimitar syndrome in infancy. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:873–882. Doi: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90206-g](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90206-g).

14. Lee EY, Boiselle PM, Cleveland RH. Multidetector CT evaluation of congenital lung anomalies. *Radiology*. 2008;247(3):632–648. <https://doi.org/10.1148/radiol.2473062124>

15. Dickinson DF, Galloway RW, Massey R, Sankey R, Arnold R. Scimitar syndrome in infancy. Role of embolisation of systemic arterial supply to right lung. *Br Heart J*. 1982;47:468–72. Doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.47.5.468>.

16. Cairns RA, Culham JA, Stringer DA, Murphy JJ. Pediatric case of the

day. Hypogenetic lung syndrome (scimitar syndrome) with rightsided congenital diaphragmatic hernia. *Radiographics*. 1995;15:496–469. <https://doi.org/10.1148/radiographics.15.2.7761655>. Doi: <https://doi.org/10.1148/radiographics.15.2.7761655>.

17. Donald R. Kirks. Practical techniques for pediatric chest computed tomography. *Journal Article published Feb 1983 in Journal of Computed Tomography*. 2006;7(1):31–39. Doi: [https://doi.org/10.1016/0149-936x\(83\)90020-6](https://doi.org/10.1016/0149-936x(83)90020-6).

18. Lucaya J, Strife JL, Baert AL. *Pediatric Chest Imaging*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-540-32676-2>.

Информация об авторах

Голубева Мария Владиславовна – зав. отделением лучевой диагностики Детской городской больницы № 1, e-mail: zavolddgb1@yandex.ru.

Ильина Наталья Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Детской городской больницы № 1, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

Каган Анатолий Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детской хирургии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, главный врач Детской городской больницы № 1, e-mail: kagan50@mail.ru.

Author information

Golubeva Mariya V. – Head of Radiology Department of Children's City Hospital № 1, e-mail: zavolddgb1@yandex.ru.

Ilyina Nataliya A. – MD, PhD, Radiologist, Associate Professor of Radiology Department «I. I. Mechnikov North-Western State Medical University», Radiology Department of Children's City Hospital № 1, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

Kagan Anatoliy V. – Head of Children's City Hospital № 1, Professor, MD, Head of the Department of Pediatric Surgery «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University», e-mail: kagan50@mail.ru.

УДК 616.24:615.2-06:616.1-07

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-66-76

Н. С. ЯКОВЛЕВА, А. А. СПЕРАНСКАЯ,
В. П. ЗОЛОТНИЦКАЯ, Г. П. ОРЛОВА

Диагностика и динамический контроль сосудистых нарушений у пациентов с амиодарон-индуцированной легочной токсичностью (АИЛТ)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
e-mail: nataljayakovleva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 29.01.19; принята к печати 15.02.19

Резюме

Введение. В структуре интерстициальных заболеваний легких лекарственно-индуцированные поражения легких встречаются приблизительно в 3 % случаев. Одним из наиболее пневмотоксичных препаратов, применяемых в кардиологии, является Амиодарон. Его токсическое действие многокомпонентно и влияет на все структуры бронхо-легочной системы.

Цель – рентгенорадиологическая диагностика и динамическое наблюдение сосудистых нарушений в легких у пациентов с амиодарон-индуцированной легочной токсичностью (АИЛТ).

Материал и методы. Проанализированы результаты комплексного клиничко-рентгенорадиологического исследования 110 пациентов, имевших прием Амиодарона в анамнезе. По данным комплексного исследования – диагноз АИЛТ был подтвержден у 90 пациентов. Средний возраст больных составил 71 год (ж/м – 21/69). Период наблюдения – от 1 месяца до 10 лет. МСКТ выполнена всем пациентам, в 81 % случаев – в динамике, от 2 (34 %) до 5 и более раз (20 %). ОФЭКТ – у 52,2 % пациентов, из них в 38,8 % случаев в динамике (от 2 до 4 раз).

Результаты. Были выделены три клиничко-рентгенологические формы заболевания: острые, подострые и хронические. Острая форма наблюдалась в 3 % случаев, подострая – в 68 %, хроническая форма наблюдалась как при первичном обращении (23 %), так и при переходе из подострой формы АИЛТ (38 %). По данным ОФЭКТ, 70 % пациентов имели выраженные диффузные нарушения микроциркуляции, 30 % перфузионные нарушения умеренной выраженности, с сохранением или нарастанием степени выраженности выявленных изменений при динамическом наблюдении – в 71,4 % случаях и присоединением тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии – в 20 % случаев.

Выводы. При приеме Амиодарона происходит поражение всех структур бронхолегочной системы. При динамическом рентгенорадиологическом исследовании выявленные изменения носят стойкий и необратимый характер, имеется склонность к фиброзированию и рецидивированию, перфузионные нарушения в легких на фоне лечения полностью не восстанавливаются. При подозрении на ТЭЛА наиболее информативным методом диагностики является ОФЭКТ.

Ключевые слова: амиодарон-индуцированная легочная токсичность, нарушения перфузии, тромбоэмболия легочной артерии

Для цитирования: Яковлева Н. С., Сперанская А. А., Золотницкая В. П., Орлова Г. П. Диагностика и динамический контроль сосудистых нарушений у пациентов с амиодарон-индуцированной легочной токсичностью (АИЛТ). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):66–76. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-66-76

UDC 616.24:615.2-06:616.1-07

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-66-76

N. S. YAKOVLEVA, A. A. SPERANSKAIA,
V. P. ZOLOTNITSKAIA, G. P. ORLOVA

Diagnosis and dynamic control of vascular disorders in patients with amiodarone-induced pulmonary toxicity (AIPT)

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia, Saint-Petersburg
197022, Russia, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8
e-mail: nataljayakovleva@yandex.ru

Received 29.01.19; accepted 15.02.19

Summary

Introduction. In the structure of interstitial lung diseases, drug-induced lung lesions occur in approximately 3 % of cases. One of the most pneumotoxic drugs used in cardiology is amiodarone. Its toxic effect is multicomponent and affects all structures of the bronchopulmonary system.

Objective of the study was to estimate radiologic features and to follow up vascular disorders in the lungs in patients with amiodarone-induced pulmonary toxicity (AILT)

Material and methods. We included 214 CT exams of 110 patients with history of amiodaron use. AILT was confirmed in 90 cases. In 81 % of patients we repeated CT exams 2–5 times, with observation period from 1 month up to 10 years. The mean age of patients was 71 years (21 females, 69 – males). In 52 % of patients lung scintigraphy was performed, in 34 % with follow up (from 2 to 4 times). We included functional lung test and cardiac ultrasound in diagnostic plan.

Results. Three clinical and radiological forms of the disease were identified: acute, subacute, and chronic. The acute form was observed in 3 % of cases, the subacute (in 68 %), the chronic form was determined during the first examination (23 %) and during the transformation from the subacute form (38 %). According to SPECT-CT data 70 % of patients had pronounced diffuse microcirculation disorders, 30 % of patients developed perfusion disorders of moderate severity.

Conclusion. There are persistent and irreversible changes in the lungs with AILT in dynamic radiological examination, there is a tendency to fibrosis and recurrence and perfusion disorders in the lungs during treatment are not fully recovered. For suspected pulmonary embolism most informative diagnostic method is SPECT.

Keywords: amiodarone-induced pulmonary toxicity (AILT), perfusion disorders, PE

For citation: Yakovleva N. S., Speranskaia A. A., Zolotitskaia V. P., Orlova G. P. Diagnosis and dynamic control of vascular disorders in patients with amiodarone-induced pulmonary toxicity (AILT). Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(1):66–76. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-66-76

Введение

Лекарственно-индуцированное поражение легких встречается приблизительно в 3 % случаев в структуре интерстициальных заболеваний легких, и, по мнению многих авторов, будет только увеличиваться в связи с развитием фармпромышленности и появлением новых препаратов, способных вызвать поражение легких [1]. В настоящее время количество таких лекарственных средств уже более 500, для сравнения – в 1972 г. их было всего 19. Одним из наиболее пневмотоксичных препаратов, применяемых в кардиологии, является Амиодарон. Пневмотоксичность Амиодарона и его другие нежелательные побочные реакции доказаны и изучаются уже достаточно длительное время. Первые сообщения о пневмотоксичном эффекте Амиодарона появляются с 1980 г. и в настоящий момент описаны различными авторами [2–5]. По оценкам опубликованных в руководстве по использованию Амиодарона Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (NASPE) в 2000 г., распространенность побочных эффектов в первый год применения препарата достигала 15 %, а в случае длительной терапии – 50 % [6]. По данным других авторов [7–9], пневмотоксический эффект Амиодарона из всех возможных токсических эффектов занимает от 11,4 до 17 %. Для сравнения, токсическое действие на щитовидную железу в виде гипотиреоза и гипертиреоза составляет 6 и 2 % соответственно, поражение печени – около 1 %. Механизм пневмотоксического эффекта амиодарона широко изучается долгое время, однако и на данный момент не существует единственной теории, объясняющей весь полиморфизм возможных изменений в легких. Токсическое действие многокомпонентно и включает следующие механизмы: поражение капиллярного русла вследствие некроза эндотелия капилляров; нарушение диффузии газов через альвеоларно-капиллярную мембрану вследствие интерстициального отека, а также уплотнения и утолщения межальвеоларных перегородок за счет гиперпродукции ретикулиновых и коллагеновых волокон; нарушение

аэрогематического барьера вследствие массивного некроза альвеолоцитов I типа; спадение альвеол вследствие метаплазии альвеолоцитов II типа и потери ими способности вырабатывать сурфактант.

В работе G. M. Akoun, J. L. Cadranet et al. [10] при исследовании БАЛ пациентов с установленной Амиодарон-индуцированной легочной токсичности (АИЛТ) полученные результаты очень напоминали результаты, выявленные у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом в результате вдыхания органической пыли и косвенно свидетельствуют о том, что иммунологический клеточно-опосредованный механизм может играть определенную роль у пациентов с лекарственной легочной токсичностью. Таким образом, обобщенно можно выделить следующие амиодарон-индуцированные изменения: с вовлечением в патологический процесс бронхов (астмоподобный синдром и кашель), мелких дыхательных путей (бронхиальная обструкция), интерстиция (интерстициальные пневмонии), сосудов (перфузионные нарушения).

Диагностика поражения легких лекарственными средствами затруднительна, так как симптоматика сходна с заболеваниями вирусно-бактериальной природы, и зачастую врачи недооценивают токсическое влияние лекарственных средств на все структуры бронхолегочной системы (паренхиму, интерстициальное пространство, сосуды, плевру, дыхательную мускулатуру и бронхи). Вопрос лабораторной диагностики и такого метода, как бронхоскопия с выполнением бронхоальвеолярных смывов и исследования лаважной жидкости, достаточно хорошо освещен в мировой литературе. Проанализировав многие данные, можно сделать вывод о том, что интраальвеолярное накопление макрофагов, наблюдаемое при цитологическом исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости или при гистологическом исследовании образцов биоптата легких, не является специфичным для Амиодарона и также характерно для реакций, например, на Метотрексат, Митомицин, Циклофосфамид, Нитрофуран и Блеомицин. Присутствие «пенистых» макрофагов может соответствовать

диагнозу, однако эти клетки можно также увидеть при исследовании половины пациентов, получающих Амиодарон, но без каких-либо признаков АИЛТ [11, 12]. Поэтому большинство авторов приходят к мнению, что выполнение бронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярной жидкости целесообразно у данной группы пациентов с целью исключения дифференциальной диагностики и выявления других причин изменений в легких [13], таких как воспалительные и неопластические изменения.

Морфологическая верификация у пациентов данной группы, имеющих низкий функциональный ресурс ввиду тяжелого соматического статуса, крайне опасна из-за высокой летальности в послеоперационном периоде, в том числе при проведении ВТС-биопсии. Кроме того, это обусловлено применением наркоза как дополнительного фактора повреждения в виде окислительного стресса, снижением послеоперационных параметров ДСЛ, ФЖЕЛ [14].

Работы, посвященные лучевой оценке сосудистых нарушений у пациентов с ИЗЛ, немногочисленны [15–17]. Изменения микроциркуляции связаны с поражением сосудистого русла (токсическое воздействие на эндотелий сосудов, развитие *thrombosis in situ*), и с развитием интерстициального отека с некрозом альвеолярных клеток, последующим формированием интерстициального фиброза легких, также приводящих к нарушению микроциркуляции. Остается не до конца изученным вопрос о степени поражения капиллярного русла легких, нет сопоставления изменений, выявляемых при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и компьютерной томографии (КТ), а также не проведена оценка изменений микроциркуляции в динамике и на фоне терапии.

Основное кардиологическое заболевание пациентов данной группы в виде нарушений ритма и сердечной недостаточности ведет к развитию легочной гипертензии; в то же время любое токсическое воздействие сопровождается повреждением эндотелия сосудов и приводит к развитию вторичной легочной гипертензии [18, 24]. Необходимо упомянуть о антикоагулянтной терапии, которая широко используется у пациентов с легочной гипертензией для снижения риска развития тромбоэмболических осложнений, которая зачастую может являться неадекватной. В свою очередь, известно, что Амиодарон влияет на фармакодинамику применяемых в терапии тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) антикоагулянтов (варфарин) и существенно усиливает их действие, а гормональная терапия, применяющаяся у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (в том числе при АИЛТ), по данным различных авторов, повышает риск развития ТЭЛА. Таким образом, все вышеперечисленные факторы, взаимодействуя и усиливая друг друга, создают «порочный круг» для формирования выраженной легочной гипертензии, жизнеугрожающей ТЭЛА и ее ветвей, диагностика которой на фоне полиморфизма рентгенологических изменений в легких и стертой клинической симптоматики затруднена.

На данный момент ни в зарубежной, ни в отечественной кардиологической практике официально не

урегулированы рекомендации по мониторингу пациентов, принимающих Амиодарон, а также динамическому наблюдению пациентов с установленным диагнозом АИЛТ.

Цель исследования – рентгенорадиологическая диагностика и динамическое наблюдение сосудистых нарушений в легких у пациентов с амиодарон-индуцированной легочной токсичностью.

Материал и методы исследования

Нами были обследованы и проанализированы ретро и проспективно клинико-рентгенологические данные 110 пациентов, наблюдавшихся в НИИ орфанных и интерстициальных заболеваний ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 2006 по 2018 г. с подозрением на диагноз «АИЛТ». В исследование были включены пациенты с известным эпизодом приема Амиодарона в анамнезе и наличием двусторонних интерстициальных изменений в легких по данным компьютерной томографии. Диагноз «АИЛТ» был установлен в 90 случаях.

При статистической обработке данных использовали программу/статистический пакет «Statistica 6.0».

Средний возраст пациентов на момент обращения составил 71 (55–82) год; 69 мужчин, 21 женщина.

Период наблюдения данных пациентов, в который выполнялись контрольные лучевые и инструментальные исследования, составил 0,1–10 лет.

67,8 % пациентов обратились в стационар после использования низкодозовых (так называемых, поддерживающих) схем применения Амиодарона, которые применяются с целью предупреждения тахикардий (200 мг/день 5 дней в неделю).

24,4 % пациентов в начальный период лечения Амиодароном получали более высокие дозы препарата (400 мг/день), с последующим (через 3–6 месяцев) снижением дозы.

7,8 % пациентов имели данные в анамнезе о внутривенном введении высоких доз (900 мг) Амиодарона.

В исследование включены результаты компьютерной томографии, выполнявшейся на базе ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (Asteion Multi 4, Toshiba, Япония, «Optima 660» «General Electric», с выполнением ВРКТ, при необходимости функционального КТ-исследования «на выдохе» и проведения КТ-ангиографии), а также результаты компьютерной томографии, выполнявшейся в других медицинских учреждениях.

21,3 % пациентам было выполнена компьютерно-томографическая ангиография с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного вещества при подозрении на присоединение сосудистых осложнений (ТЭЛА) по данным клинико-лабораторных исследований и нативного КТ-исследования.

Наряду с КТ, ВРКТ, при подозрении на бронхообструктивные изменения в легких (по данным ФВД или сомнительных результатах ФВД) проводилась функциональная КТ (респираторная КТ) для выявления компьютерно-томографических признаков бронхиальной обструкции.



Рис. 1. Данные КТ органов грудной клетки пациента З., 79 лет, с диагнозом «Острая форма АИЛТ».

Поступил в клинику с нарастающей одышкой и кровохарканием, в анамнезе – длительный прием Амиодарона в насыщающей (высокодозной) схеме. КТ-паттерн двусторонних интерстициальных изменений с мозаичным характером распределения по типу «булыжной мостовой», двусторонний плевральный выпот, кардиомегалия, признаки легочной гипертензии в сочетании с клинической картиной ОРДС

Fig. 1. Acute form of AILT. Patient Z., 79 years old.

He was admitted to the clinic with increasing dyspnea and hemoptysis, with a history of long-term administration of amiodarone in a saturating (high-dose) regimen. CT pattern of bilateral interstitial changes with a mosaic pattern of distribution according to the «cobblestone» type, bilateral pleural effusion, cardiomegaly, signs of pulmonary hypertension in combination with the clinical picture of ARDS

52,2 % пациентам с диагнозом АИЛТ было выполнено радиоизотопное исследование (ОФЭКТ, перфузионная сцинтиграфия с Тс-99-МАА), которое у 38,8 % пациентов выполнялось в динамике на фоне проводимой терапии. Целью данных исследований было выявить динамику перфузионных изменений в легких на фоне проводимой терапии и исключить тромбоэмболические осложнения.

Всем пациентам проводили ЭХО-кардиографию и исследование функции внешнего дыхания (ФВД, КиФВД). При статистической обработке данных использовали программу/статистический пакет «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

При комплексном клиничко-лучевом обследовании 110 пациентов, имевших прием Амиодарона в анамнезе и изменения в легких по данным первичного КТ-исследования, диагноз АИЛТ был подтвержден у 90 пациентов. Были выделены три клиничко-рентгенологические формы заболевания: острые, подострые и хронические. Пациенты с острой формой (3 %) АИЛТ клинически имели проявления респираторного дистресс-синдрома с рентгенологической

картиной диффузных изменений в легких по типу ДАК, ДАП, ОсИП и наблюдались в условиях реанимационных отделений. Данной группе пациентов радиоизотопное исследование не проводилось (рис. 1).

В остальных случаях наблюдалось подострое (68 %) или хроническое течение процесса. Хроническая форма наблюдалась как при первичном обращении (23 %), так и при переходе из подострой формы АИЛТ (38 %).

Подострые и хронические формы характеризовались стертой клинической картиной и неспецифическими жалобами (одышка – 79 % и слабость – 67 %), что существенно затрудняло клиническую диагностику эпизода манифестации заболевания. Все пациенты имели в анамнезе низкодозовые (поддерживающие) схемы приема Амиодарона, продолжительность приема значительно варьировала, корреляции между формой интерстициальных изменений в легких и длительностью приема Амиодарона не выявлено.

Подострые формы АИЛТ в период манифестации характеризовались различными видами текущего альвеолита: двусторонними инфильтративными из-

Таблица 1

Сосудистые нарушения в легких по данным динамического ОФЭКТ-наблюдения

Table 1

Vascular disorders in the lungs according to the dynamic SPECT observation

Результаты ОФЭКТ	Абс.	%
Умеренные диффузные нарушения микроциркуляции с наличием локальных дефектов перфузии	33	70
Выраженные диффузные нарушения микроциркуляции	14	30
Положительная динамика	3	8,6
Без существенной динамики	20	62,8
Отрицательная динамика в виде ухудшения нарушений микроциркуляции	3	8,6
Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии	12	25,5

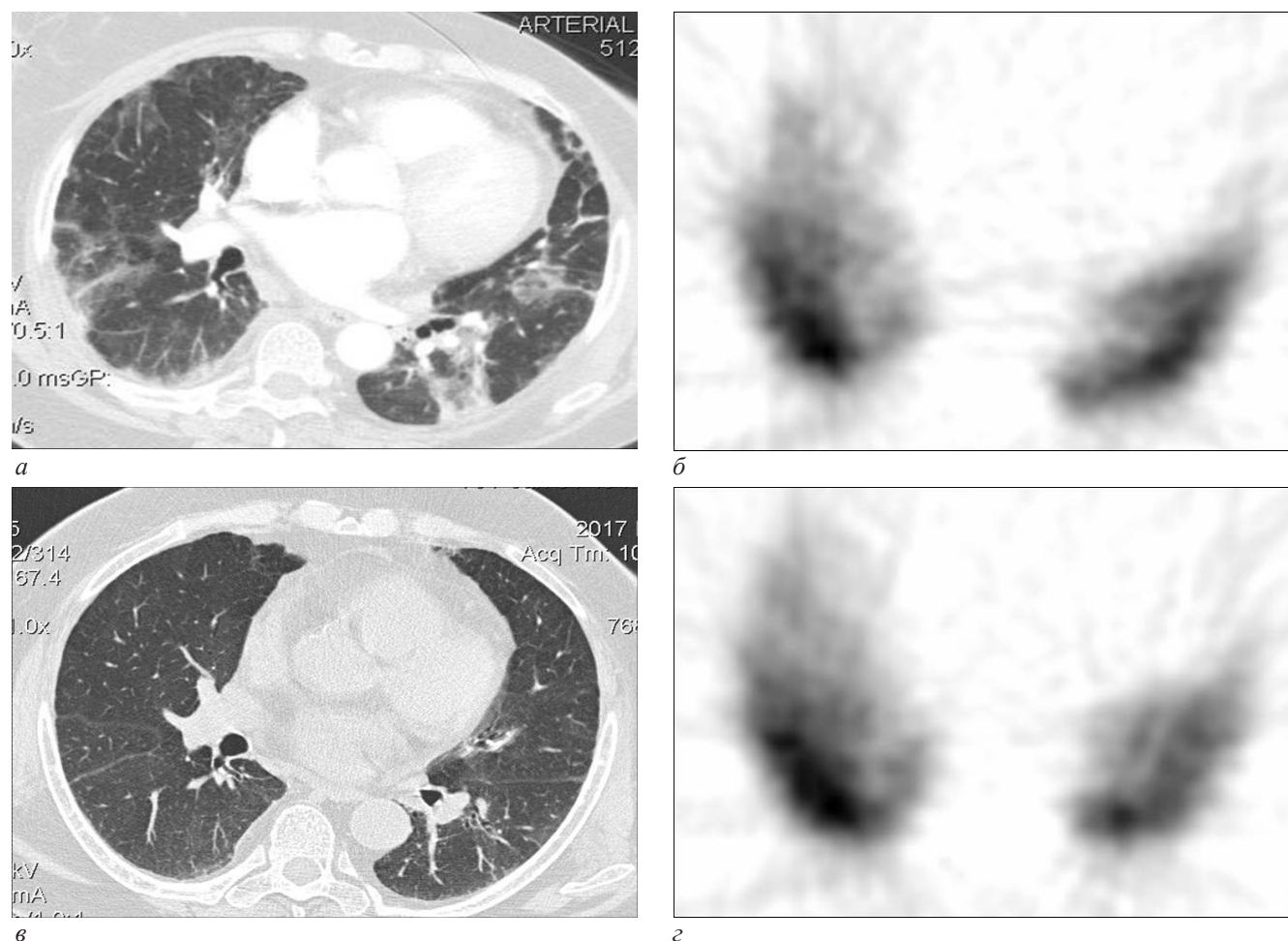


Рис. 2. Данные КТ и ОФЭКТ органов грудной клетки пациентки Л., 74 лет, с диагнозом «Подострая форма АИЛТ»; на фоне лечения положительная динамика по данным КТ без выраженной динамики по данным ОФЭКТ:

а, в – по данным КТ выявлен регресс двусторонних инфильтративных изменений в легких; б, г – сохраняются нарушения перфузии в легочной ткани, без выраженного изменения их степени в динамике

Fig. 2. Subacute form AILT. Patient L., 74 years, against the background of treatment, positive dynamics according to CT data without pronounced dynamics according to SPECT:

а, в – according to CT data, regression of bilateral infiltrative changes in the lungs; б, г – violations of perfusion in the lung tissue persist, without a pronounced change in their degree over time

менениями в легких, альвеолярного (52,4 %) или смешанного альвеолярно-интерстициального (42,6 %) характера, преимущественным перибронховаскулярным распределением инфильтративных изменений (47,5 %) (рис. 2, а; рис. 3, а, б; рис. 5, а–в, рис. 7, а, б). Наряду с инфильтративными изменениями, в 21,3 % наблюдались участки изменения легочного рисунка по типу организующейся пневмонии и субплевральные участки консолидации легочной ткани (31,1 %), подозрительные на присоединение тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Медиастинальная лимфаденопатия (40,9 %) и плевральный выпот (27,8 %) являлись частыми лучевыми симптомами подострых форм АИЛТ.

При хронической форме АИЛТ основным и обязательным лучевым симптомом являлись фиброзные изменения локального (59,3 %) и выраженного диффузного характера (40,6 %) (рис. 4).

52 % пациентам было выполнена ОФЭКТ, данные которой, наряду с выявлением сосудистых осложнений в виде ТЭЛА, тромбоза *in situ*, позволили оценить наличие и степень диффузных перфузионных нарушений в легких, а также их динамику на фоне

проводимого лечения в 38,8 % случаев (табл. 1). По данным нашего исследования, 70 % пациентов имели выраженные диффузные нарушения микроциркуляции, 30 % – перфузионные нарушения умеренной выраженности. Необходимо отметить, что большая часть (80,8 %) ОФЭКТ-исследований выполнялась пациентам не в активную фазу текущего альвеолита, а на стадии частичного регресса рентгенологических изменений в легких или в период формирования фиброзных изменений.

При динамическом ОФЭКТ исследовании положительная динамика наблюдалась в 8,6 % случаев и включала в себя полный клинико-рентгенологический регресс выявляемых изменений на фоне терапии, а также улучшение диффузных нарушений микроциркуляции в легких по данным ОФЭКТ.

Самую значительную группу (62,8 %) составили пациенты со стойкими нарушениями перфузионных изменений в легких без изменения их степени выраженности (умеренные, диффузные) в динамике (рис. 2).

Отрицательная динамика в виде ухудшения микроциркуляторных нарушений в легких наблюдалась в

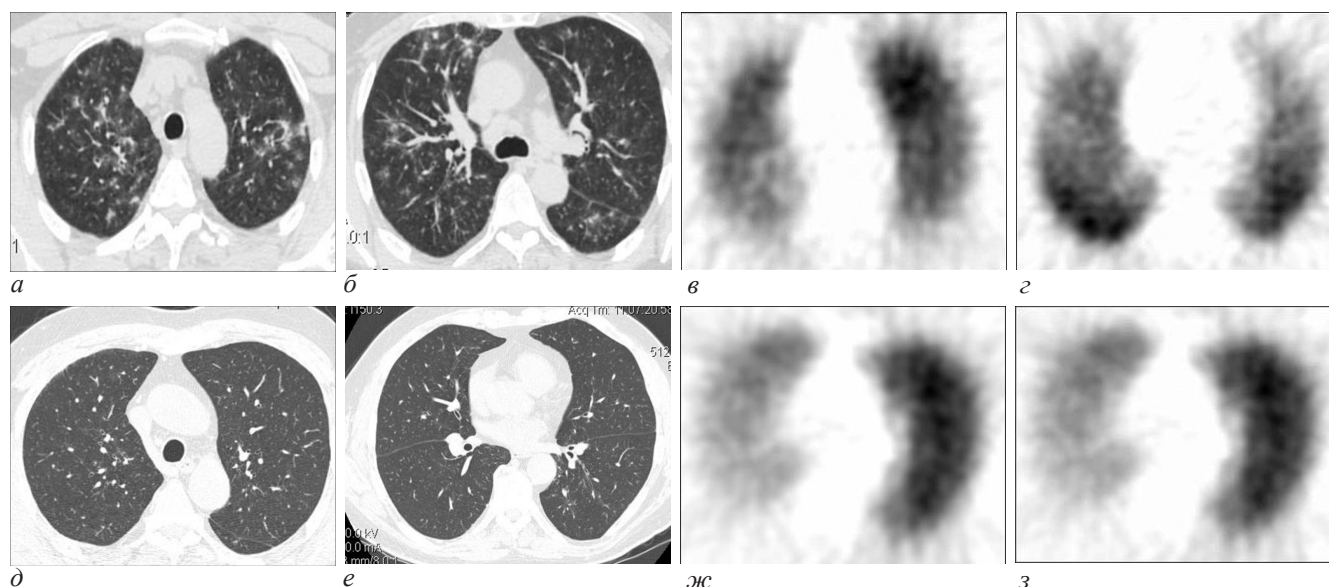


Рис. 3. Данные КТ и ОФЭКТ органов грудной клетки пациента Б., 63 лет, с диагнозом «Подострая форма АИЛТ»; положительная динамика по данным КТ с нарастанием перфузионных нарушений в легочной ткани при динамическом ОФЭКТ-наблюдении:

а, б, д, е – по данным КТ в динамике полный регресс рентгенологических проявлений текущего альвеолита, без формирования фиброзных изменений в легочной ткани; в, г, ж, з – по данным ОФЭКТ отрицательная динамика, увеличение диффузных и локальных изменений в верхней доле правого легкого, появление дефекта перфузии, близкого к треугольной форме в проекции S8

Fig. 3. Subacute form of AILT. Patient B., 63 years old, Positive dynamics according to CT data with an increase in perfusion disorders in the lung tissue with dynamic SPECT observation:

а, б, д, е – according to CT data in the dynamics of a complete regression of radiological manifestations of the current alveolitis, without the formation of fibrous changes in the lung tissue; в, г, ж, з – according to SPECT negative dynamics, an increase in diffuse and local changes in the upper lobe of the right lung, the appearance of a perfusion defect of a close triangular shape in the projection S8

8,6 % случаев. По данным нашего исследования, отсутствовала корреляция степени выраженности нарушений перфузии с выраженностью фиброзных изменений в легочной ткани по данным КТ. Это, более вероятно, связано с прямым токсическим воздействием Амиодарона на эндотелий сосудов, а не опосредованной облитерацией сосудов при прогрессировании фиброза в легочной ткани (рис. 3; 4).

Пациенты с осложненным течением АИЛТ за счет сосудистой коморбидной патологии, по данным нашего исследования, составили 16,7 %. Тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии была выявлена в 3,3 % случаев, компьютерно-томографическим признаком которой являлись распространенные дефекты контрастирования ветвей легочной артерии, что не представляло диагностической сложности (табл. 2; рис. 6).

В большинстве же случаев (13,4 %) мы наблюдали тромбоэмболию мелких ветвей ЛА, диагностика которой по данным компьютерной томографии была затруднена на фоне текущего альвеолита или распространенных фиброзных изменений, и диагноз мог быть предположен с учетом клинической картины и косвенных КТ-признаков (табл. 2; рис. 7). Таким пациентам выполнялась ОФЭКТ, которая имеет ведущее значение в диагностике мелких ветвей легочной артерии.

У 31,1 % пациентов при проведении КТ-исследования в нативном режиме выявляли различной степени участки консолидации легочной ткани близкой к треугольной форме и субплевральной локализацией. Однако ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии по данным ОФЭКТ была подтверждена у $\frac{1}{3}$ из этой группы пациентов (рис. 5–7).

В 100 % случаев по данным КТ выявлялось расширение легочной артерии различной степени: от 30–35 мм – в 72 % случаев, свыше 35 мм – в 28 % случаев. Необходимо отметить, что у пациентов с сочетанием АИЛТ и сопутствующей патологией легких, такой как ХОБЛ, ИЗЛ, определялись более высокие цифры СДЛА по данным Эхо-КТ (до 50–70 мм рт. ст.), что обусловлено многофакторным воздействием на механизмы формирования вторичной легочной гипертензии.

В 3 случаях мы наблюдали рецидивирование тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (рис. 7).

При клинико-лучевом анализе наиболее многочисленной группы пациентов с подострыми/хроническими формами АИЛТ были выявлены различные рентгенологические изменения в легких, широкий диапазон времени манифестации симптомов от начала терапии, возникновение симптомов после применения различных доз препарата, а также различные варианты течения АИЛТ от полного клинико-лучевого благополучия до формирования распространенных фиброзных изменений, склонности к рецидивированию и клинико-лучевой прогрессии, несмотря на проводимую терапию. Эта вариабельность выявленных форм и изменений косвенно доказывает многофакторный механизм воздействия Амиодарона на легочную ткань и наличие не только прямого повреждающего пневмотоксического действия на альвеолоциты, но и возможный механизм иммуноопосредованной гиперсенситивности, а также поражение бронхиального дерева различной степени выраженности и нарушения микроциркуляции легочной ткани [19–23].

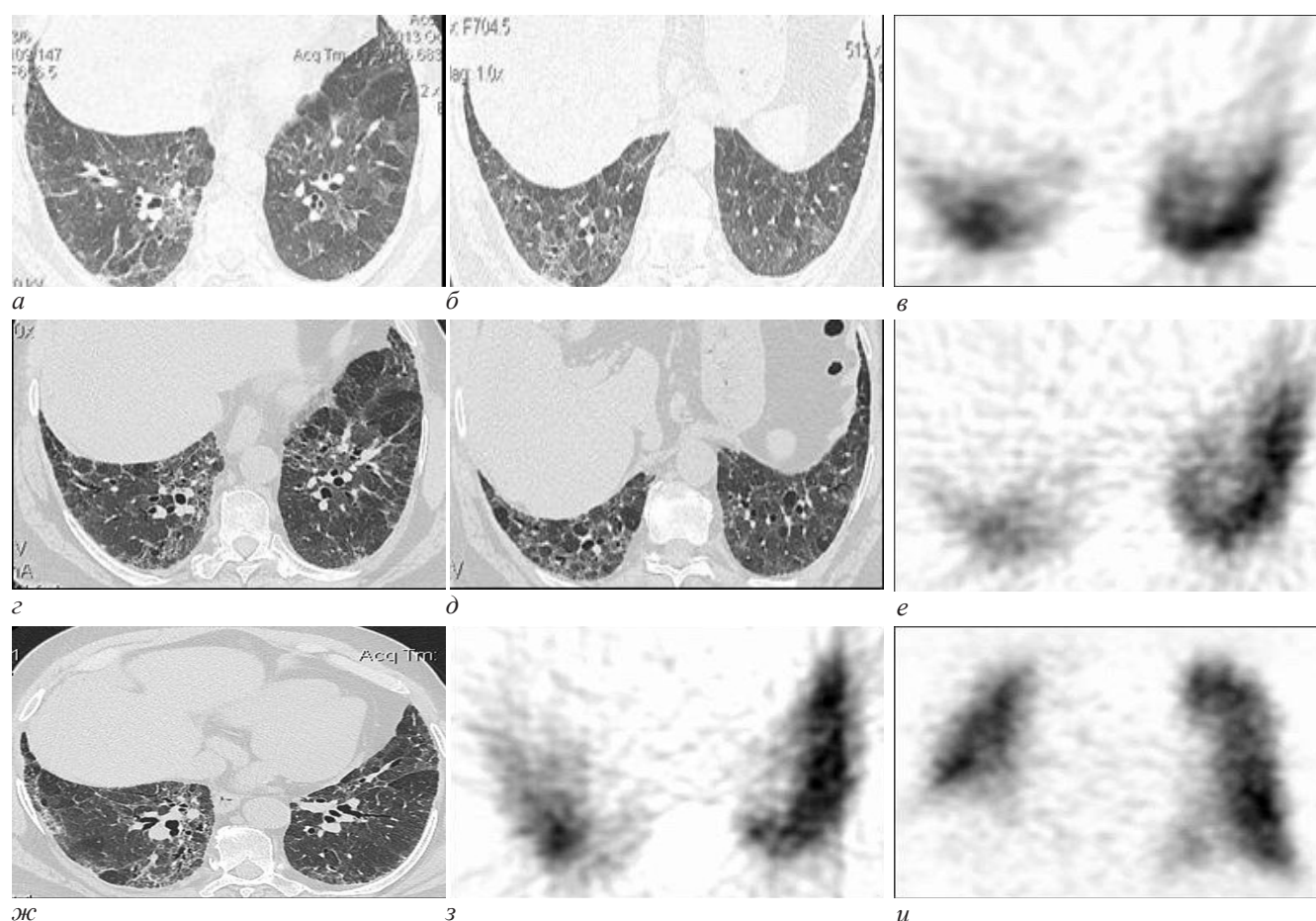


Рис. 4. Данные КТ и ОФЭКТ органов грудной клетки пациента Г., 75 лет, с диагнозом «Хроническая форма АИЛТ»; на фоне проводимой терапии – прогрессирование фиброзных изменений в легочной ткани по данным КТ в сочетании с ухудшением перфузионных нарушений в процессе динамического наблюдения:

а, б – 2015 г., двусторонние интерстициальные изменения в легких с признаками фиброзирования процесса и формированием тракционной деформации просветов бронхов в зонах фиброза; в – по данным ОФЭКТ в наддиафрагмальном отделе легких микроциркуляция диффузно неравномерно снижена; г, д – 2017 г., нарастание степени фиброзной деформации легочной ткани в динамике на фоне проводимой терапии; е – по данным ОФЭКТ, отрицательная динамика, в нижних отделах легких на фоне выраженных диффузных изменений появляются локальные дефекты перфузии; ж – 2018 г., данные контрольной КТ без выраженной динамики; з, и – прогрессирующее снижение микроциркуляции по данным ОФЭКТ в нижних долях легких за счет фиброза, спаек, осложнение – тромбозы на месте (*thrombosis in situ*)

Fig. 4. Chronic form of AILT. Patient G., 75 years old, AILT, against the background of therapy, the progression of fibrotic changes in the lung tissue according to CT in combination with the deterioration of perfusion disorders in the process of dynamic observation:

а, б – 2015, bilateral interstitial changes in the lungs with signs of fibrosis of the process and the formation of traction deformity of the bronchial gaps in the areas of fibrosis; в – according to SPECT data in the supraphrenic part of the lungs, microcirculation is diffusely unevenly reduced; г, д – 2017, the increase in the degree of fibrous deformity of the lung tissue in the dynamics against the background of the therapy; е – according to the SPECT negative dynamics, in the lower parts of the lungs, local perfusion defects appear on the background of pronounced diffuse changes; ж – 2018, data of the control CT scan without pronounced dynamics; з, и – progressive reduction of microcirculation according to SPECT in the lower lobes of the lungs due to fibrosis, adhesions, complication – *in situ* thrombosis (*thrombosis in situ*)

Таблица 2

КТ-признаки вероятной или возможной тромбоэмболии легочной артерии (крупных и мелких ветвей)

Table 2

CT signs of probable or possible pulmonary thromboembolism (large and small branches)

КТ-признак	Абс.	%
Расширение ствола легочной артерии	15	100
Участки уплотнения, близкие к треугольной форме, широким основанием прилегающие к плевре	10	66,7
Дисковидные ателектазы	8	53,3
Локальные интерстициально-альвеолярные изменения небольшой протяженности, неправильной формы (последствия легочного кровотечения и кровохарканья)	2	13,3
Мозаичность легочного рисунка за счет нарушения перфузии	5	33,3
Плевральный выпот	11	73,3
Дефекты контрастирования (тромбы) при КТ-АГ	3	3,3

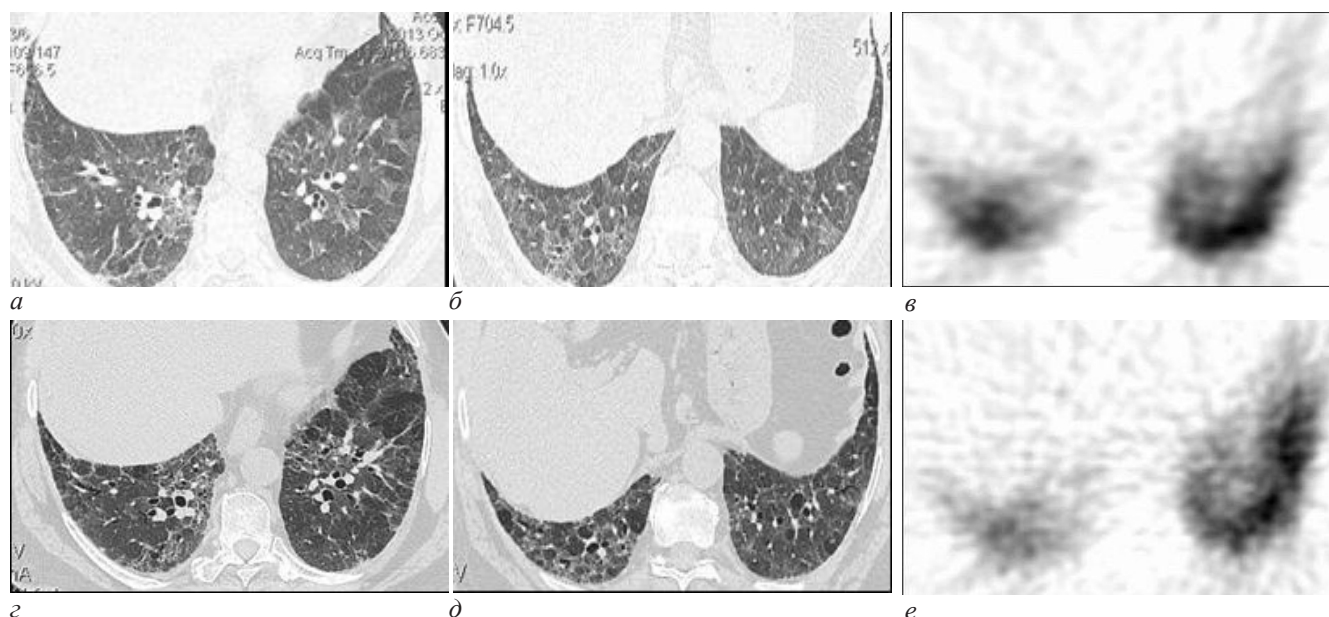


Рис. 5. Данные КТ органов грудной клетки пациента Я., 59 лет, с диагнозом «Подострая форма АИЛТ»; прогрессирующее клиническое ухудшение с возникновением резко усилившейся одышки на фоне приема поддерживающей схемы Амиодарона: а–в – в легочном электронном окне визуализируются двусторонние участки преимущественно интерстициальной инфильтрации, с небольшими двусторонними фокусами альвеолярного характера. Классические участки субплевральных участков уплотнения легочной ткани не выявлены; г–е – в мягкотканном электронном окне при проведении КТ-ангиографии отчетливо выявляются тромбы на уровне проксимального отдела главной ветви, долевыми и сегментарными ветвями справа

Fig. 5. Subacute form of AILT. Patient I., 59 years old, progressive clinical deterioration with the occurrence of sharply increased shortness of breath in patients receiving amiodarone maintenance regimen:

а–в – bilateral sections of interstitial infiltration are visualized in the pulmonary electronic window, with small bilateral foci of alveolar character. Classical areas of subpleural of lung tissue consolidation were not detected; г–е – in a soft-tissue electronic window during CT angiography, thrombi are clearly detected at the level of the proximal part of the main branch, lobar and segmental branches on the right

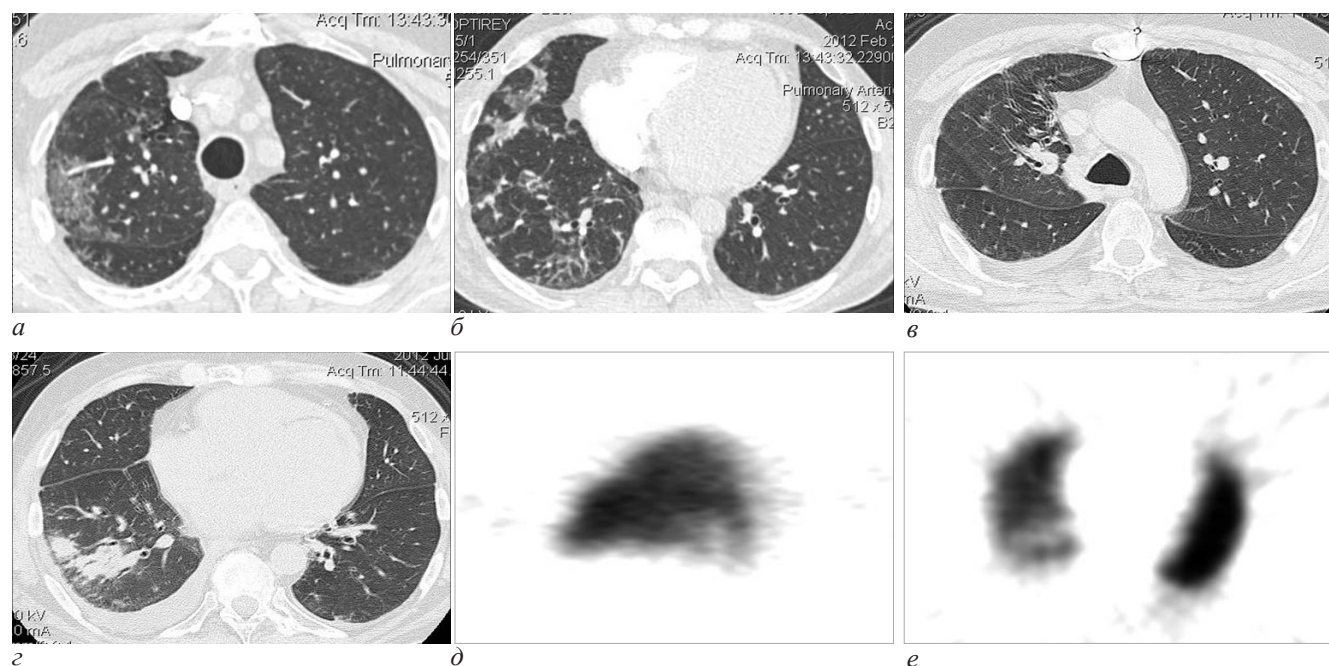


Рис. 6. Данные КТ и ОФЭКТ органов грудной клетки пациента Б., 62 лет, с диагнозом «Подострая форма АИЛТ»; регресс явлений альвеолита на фоне лечения, в динамике на фоне снижения дозы гормонов развитие тромбоэмболии ветвей легочной артерии, подтвержденной данными ОФЭКТ:

а, б – на КТ двусторонние участки смешанной альвеолярно-интерстициальной инфильтрации, с преобладанием в правом легком, с субплевральным и перибронховаскулярным распределением изменений; в, г – при контрольной КТ на фоне терапии определяется регресс выявляемых ранее проявлений альвеолита и появление в нижней доле правого легкого зоны консолидации легочной ткани, выпот в правой плевральной полости; д, е – по данным ОФЭКТ, дефект перфузии сегментарного уровня треугольной формы в S9 правого легкого

Fig. 6. Patient B., 62 years old, regression of the phenomena of alveolitis during treatment, in the dynamics against the reduction of the dose of hormones, development of thromboembolism of the branches of the pulmonary artery, confirmed by SPECT data:

а, б – on CT, bilateral areas of mixed alveolar-interstitial infiltration, with a predominance in the right lung, subpleural and peribronchovascular distribution of changes; в, г – in the control CT scan during therapy, the regression of previously detected manifestations of alveolitis and the appearance of lung tissue consolidation in the lower lobe of the right lung, effusion in the right pleural cavity are determined; д, е – according to SPECT, the perfusion defect of the segmental level is triangular in S9 of the right lung

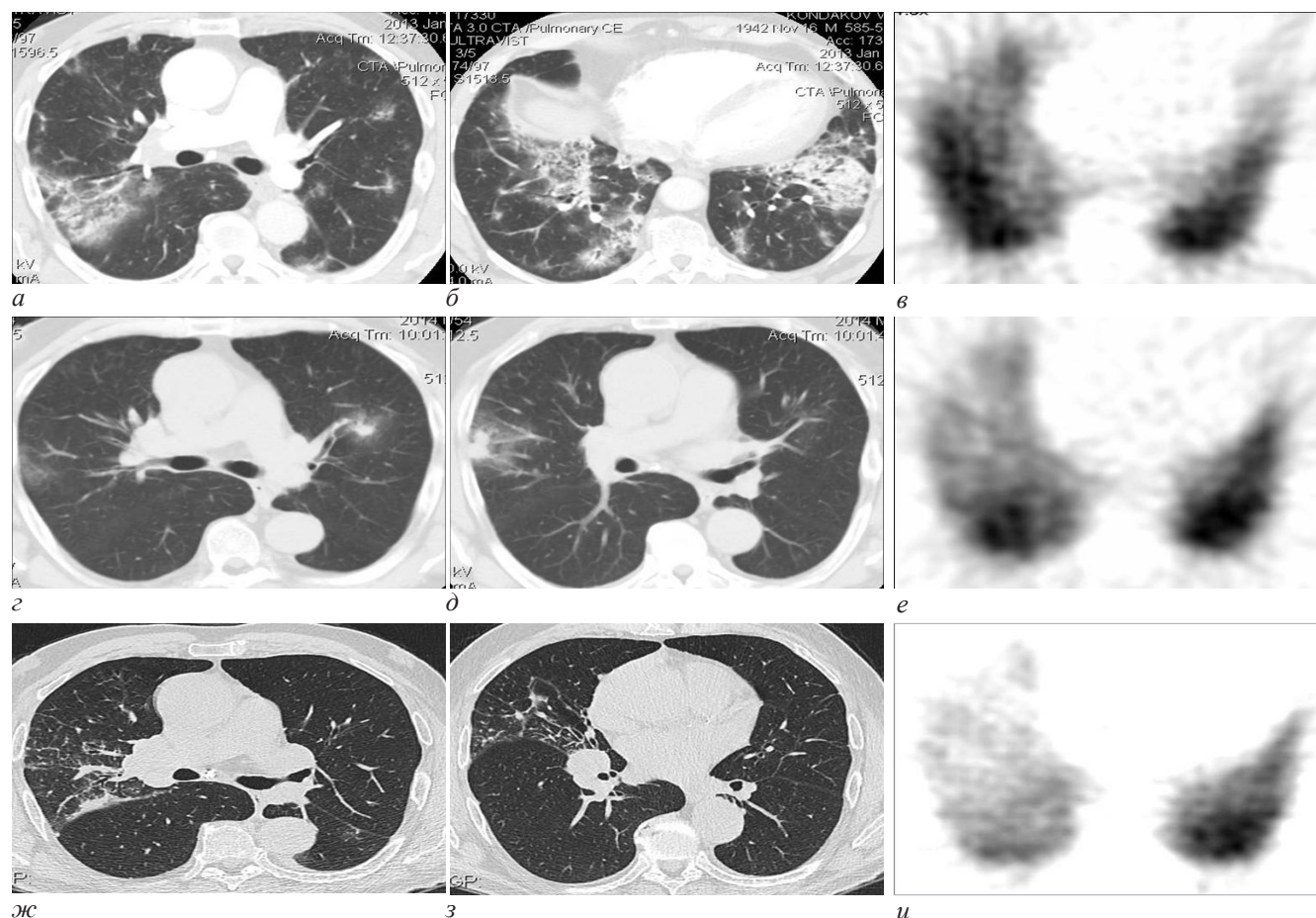


Рис. 7. Данные КТ и ОФЭКТ органов грудной клетки пациента К., 71 года, с диагнозом «Подострая форма АИЛТ»; с 2011 г. принимал таблетированную форму Амиодарона в поддерживающей дозировке (400 мг – 2 недели, 300 мг – 1 месяц, 200 мг – около 1,5 лет, с 2013 г. – по 100 мг):

а–в – 2013 г., по данным КТ, двусторонние инфильтративные изменения в легких смешанного альвеолярно-интерстициального характера; по данным ОФЭКТ, диффузные изменения в нижних отделах легких, дефект перфузии треугольной формы субсегментарного уровня в S8 слева; г–е – 2014 г. (через 6 месяцев), по данным КТ, регресс двусторонних проявлений альвеолита в легких с появлением единичных участков неоднородного уплотнения легочной ткани (консолидация в центральных отделах с перифокальной зоной по типу «матового стекла» – тромбоза *in situ*?); по данным ОФЭКТ, положительная динамика слева; дефект перфузии справа в S8; ж–и – 2018 г., по данным КТ, отрицательная динамика в виде появления стойких ретикулярных изменений в верхней и средней долях справа, с участками субплевральной консолидации легочной ткани небольшой протяженности; по данным ОФЭКТ – множественные субсегментарного уровня дефекты перфузии справа, близкие к треугольной форме, в нижней и средней долях

Fig. 7. Subacute form of AILT. Patient K., 71 years old, from 2011 took a tablet form of amiodarone in a maintenance dosage (400 mg – 2 weeks, 300 mg – 1 month, 200 mg – about 1.5 years, from 2013 to 100 mg):

а–в – 2013, according to CT, bilateral infiltrative changes in the lungs of mixed alveolar-interstitial character; according to SPECT diffuse changes in the lower parts of the lungs, the perfusion defect is a triangular sub-segment level in S8 left; г–е – 2014 (after 6 months), according to CT, the regression of bilateral alveolitis manifestations in the lungs with the emergence of single areas of inhomogeneous compaction of the lung tissue (consolidation in the central regions with a perifocal area of «matte glass» – thrombosis *in situ*?); according to SPECT positive dynamics on the left, in the perfusion defect on the right in S8; ж–и – 2018, according to CT, negative dynamics in the upper and middle lobes on the right, with areas of subpleural consolidation of lung tissue of small extent; according to SPECT – multiple subsegmentary level perfusion defects on the right close to the triangular shape in the lower lobe

Высокий процент выявленных перфузионных изменений в легких значительной степени выраженности без регресса изменений при динамическом наблюдении, несмотря на проводимую терапию, свидетельствует о необратимом или частично обратимом характере поражения микрососудистого русла в результате токсического воздействия Амиодарона. Это подтверждает теорию раннего вовлечения сосудистого звена в патологический процесс, непосредственного токсического действия на эндотелий легочных капилляров и влияния иммунных комплексов на проницаемость сосудистой стенки [25].

Диагностика и лечение сосудистых изменений у пациентов с АИЛТ затруднена, в том числе за счет

полиморфизма рентгенологических изменений в легких. КТ-ангиография является «золотым стандартом» в диагностике тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии, обладающим доступностью, удобством выполнения методики исследования, безопасностью. Однако оценка таких изменений, как тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии и тромбозов *in situ* на фоне АИЛТ, протекающей в виде различных групп альвеолитов, затруднена, и поэтому диагностика сосудистых осложнений должна проводиться с помощью перфузионной скintiграфии.

Выводы

Морфофункциональные изменения в легких, обусловленные приемом Амиодарона, характеризу-

ются поражением паренхимы легкого (вследствие прямого токсического действия на альвеолоциты), бронхиального дерева (вследствие опосредованного продуктивного воспаления, фиброзного ремоделирования бронхиол и более крупных бронхов), а также повреждением капиллярного русла в виде диффузных и локальных нарушений микроциркуляции. По данным динамического рентгено-радиологического исследования, выявленные изменения носят преимущественно стойкий и необратимый характер, склонность к фиброзированию и рецидивированию, перфузионные нарушения в легких на фоне лечения полностью не восстанавливаются.

При подозрении на ТЭЛА при АИЛТ наиболее информативным методом диагностики является ОФЭКТ. Применение ОФЭКТ также показано при динамическом наблюдении пациентов для оценки изменений микроциркуляции при прогрессировании заболевания, оценке эффективности проводимого лечения и диагностики жизнеугрожающих сосудистых осложнений в виде тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / М. М. Илькович. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 560 с. [Ilkovich MM. Interstitial and orthopedic lung diseases. Library specialist doctor. Geotar. 2016;560. (In Russ.)].
2. Ward DE, Camm AJ & Spurrell RA. Clinical antiarrhythmic effects of amiodarone in patients with resistant paroxysmal tachycardias. *J. Br Heart J.* 1980;44:91–95. Doi: 10.1136/hrt.44.1.91.
3. Berghaus T, Haackel T. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? *Schwaiblmair Clin Res Cardiol.* 2010;99:693–700. Doi: /10.1007/s00392-010-0181-3.
4. Raymond E Dushman, Marshall S Stanton, William M Miles, Lawrence S. Klein, Douglas P Zipes, Naomi S Fineberg, and James J Heger. Clinical Features of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity. *Circulation.* 1990;82:51–59. Doi:10.1161/01.cir.82.1.51.
5. Van Mieghem W, Coolen L, Malysse I et al. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest.* 1994;105:1642–1645. Doi: 10.1378/chest.105.6.1642.
6. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Singh Arch Intern Med.* 2000;160(12):1741. Doi: 10.1001/archinte.160.12.1741.
7. Lyle A, Siddoway MD. Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring. *Am Fam Physician* 2003;68:2189–2196. Doi: 10.1016/0002-8703 (83) 90021-2.
8. Jessurun GA, Crijns HJ. Amiodarone pulmonary toxicity. Physicians' desk reference. 56th ed. Montvale, N. J. Medical Economics, BMJ. 1997;314:1831. Doi:10.1136/bmj.314.7081.619.
9. Desak Ketut Ernawati, Leanne Stafford and Jeffery David Hughes. Br. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *J Clin Pharmacol.* 2008;66(1):82–87. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03177.x.
10. Akoun GM, Cadrane JL, Blanchette G, Milleron BJ, Mayaud CM., Blanchette G, Milleron BJ, Mayaud CM. Bronchoalveolar lavage cell data in amiodarone-associated pneumonitis. Evaluation in 22 patients. *Chest.* 1991;99(5):1177–1182. Doi: 10.1378/chest.99.5.1177.
11. Mankikian J, Favelle O, Guillon A, Guillemainault L, Cormier B. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respiratory Medicine.* 2014;108(4):638–646. Doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.014.
12. Kennedy JJ, Myers JL, Plumb VJ, Fulmer JD. Amiodarone Pulmonary Toxicity: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations. *Archives of Internal Medicine.* 1987;147(1):50–55. Doi: 10.1001/archinte.147.1.50.
13. Vasić RN et al. Drug induced lung disease – amiodarone in focus. *Drug induced lung disease – 334.* Doi: 10.2298/mpns1410334v.
14. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN et al. Complication of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2007;83:1140–1144. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.002.
15. Elikowski W, Cofta S, Nowicki A et al. Recurrent hemoptysis following thienopyridines and amiodarone administration. Therapeutic dilemma. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005;114(2):773–778.
16. Makinodan K, Itoh T, Tomoda K, Tamaki S, Koyama N, Yoshikawa M, Hamada K, Kimura H. Acute pulmonary thromboembolism associated with interstitial pneumonia. *Intern Med.* 2008;47:647–650. Doi: 10.2169/internalmedicine.47.0588.
17. McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48:25–31. Doi: 10.1093/rheumatology/kep107.
18. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension from 4th World symposium (Dana Point, 2008). Doi: 10.1093/med/9780199572564.003.003.
19. A Mechanistic Study on the Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity. Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016;6265853:10. Doi: 10.1155/2016/6265853.
20. Vereckei A, Blazovics A, Gyorgy I et al. The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 1993;4(2):161–177. Doi: 10.1111/j.1540-8167.1993.tb01220.x.
21. Nicolescu AC, Comeau JL, Hill BC et al. Aryl radical involvement in amiodarone-induced pulmonary toxicity: investigation of protection by spin-trapping nitrones. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2007;220(1):60–71. Doi: 10.1016/j.taap.2006.12.031.
22. Chung WH, Bennett BM, Racz WJ, Brien JF, Massey TE. Induction of c-jun and TGF-β1 in Fischer 344 rats during amiodarone-induced pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology–Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2001;281(5):1180–1188. Doi: 10.1152/ajplung.2001.281.5.1180.
23. Mahavadi P, Knudsen L, Venkatesan S, Henneke I. Regulation of macroautophagy in amiodarone-induced pulmonary fibrosis. *J Pathol. Clin Res.* 2015;1(4):252–263. Doi: 10.1002/cjp2.20.
24. Kachel DL, Moyer TP, Martin WJ. Amiodarone-induced injury of human pulmonary artery endothelial cells: protection by alpha-tocopherol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1990;254(3):1107–1112. Doi: 10.1016/0041-008x(90)90271-u.

Информация об авторах

Яковлева Наталья Сергеевна – врач отделения РКТ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: nataljayakovleva@yandex.ru.

Сперанская Александра Анатольевна – д-р мед. наук, профессор ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, член ESR, e-mail: a.spera@mail.ru.

Золотницкая Валентина Петровна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: zolotnitskaia68@yandex.ru.

Орлова Галина Павловна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: galorlova@mail.ru.

Authors information

Yakovleva Nataliya S. – doctor radiologist of the department CT, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: nataljayakovleva@yandex.ru.

Speranskaia Aleksandra A. – Dr. Sc. Med, prof., Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University member ERS, e-mail: a.spera@mail.ru.

Zolotnitskaia Valentina P. – Dr. Sc. Biol., Senior Researcher, academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: zolotnitskaia68@yandex.ru.

Orlova Galina P. – Dr. Sc. Med., Senior Researcher, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: galorlova@mail.ru.

УДК [616.132.2:615.472.5]-073.756.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-77-85

И. С. ТРУСОВ, Е. М. НИФОНТОВ, А. В. БИРЮКОВ,
Р. Д. ИВАНЧЕНКО, Е. И. МЕЛИОРАНСКАЯ,
В. В. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, Т. В. ГУЛЯЕВА, О. Э. ИВЛЕВА

Применение оптической когерентной томографии в визуализации сосудистой стенки коронарных артерий до и после стентирования

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
e-mail: trus-medic@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 11.01.19; принята к печати 08.02.19

Резюме

Введение. Оптическая когерентная томография (ОКТ) – метод внутрисосудистой визуализации, который позволяет оценить структуру сосудистой стенки, а также контролировать процесс установки и заживления стента.

Цель – выявить факторы, влияющие на неинтимальное сосудистое заживление после имплантации стентов с лекарственным покрытием.

Материал и методы. 35 пациентам с острым коронарным синдромом без элевации ST были установлены эверо-лимус-содержащие стенты с постоянным и биодеградируемым полимером. Через 6 месяцев пациентам выполнена контрольная коронарография вместе с ОКТ, проанализировано состояние неоинтимы ранее имплантированных стентов. Оценивались клинические, анамнестические и лабораторные показатели.

Результаты. Проанализировано 28 750 страт стентов, рассчитан показатель индекса заживления. Индекс заживления зависел от возраста пациента ($r=0,60710$; $p=0,0003$), наличия в анамнезе сахарного диабета ($p=0,0477$), текущего инфаркта миокарда ($p=0,0183$) и степени поражения коронарных артерий ($p=0,0355$). Индекс заживления достоверно ниже у пациентов со значением Syntax score <22 ($p=0,004$).

Выводы. Основными факторами, ухудшающими неоинтимальное заживление, являются возраст, наличие диабета, характер поражения коронарного русла, что может повлиять на длительность антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: коронарные артерии, стенты, оптическая когерентная томография, индекс заживления, потеря просвета, Syntax

Для цитирования: Трусов И. С., Нифонтов Е. М., Бирюков А. В., Иванченко Р. Д., Мелиоранская Е. И., Добровольский В. В., Гуляева Т. В., Ивлева О. Э. Применение оптической когерентной томографии в визуализации сосудистой стенки коронарных артерий до и после стентирования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):77–85. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-77-85

UDC [616.132.2:615.472.5]-073.756.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-77-85

I. S. TRUSOV, E. M. NIFONTOV, A. V. BIRYUKOV,
R. D. IVANCHENKO, E. I. MELIORANSKAIA,
V. V. DOBROVOLSKIY, T. V. GULYAEVA, O. E. IVLEVA

The use of optical coherence tomography imaging of the vascular wall of the coronary arteries before and after stenting

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia, Saint-Petersburg
197022, Russia, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8
e-mail: trus-medic@rambler.ru

Received 11.01.19; accepted 08.02.19

Summary

Introduction. Optical coherence tomography (OCT) is an intravascular imaging method that allows to evaluate the structure of the vascular wall, as well as to monitor the process of stent installation and healing.

The aim of this work was to identify factors affecting neointimal vascular healing after implantation of drug-eluting stents.

Material and methods. In 35 patients with acute coronary syndrome without ST elevation, everolimus-eluted stents with permanent and biodegradable polymer were installed. After 6 months patients underwent control coronary angiography with OCT, the state of neointima of previously implanted stents was analyzed. Clinical, anamnestic and laboratory parameters were evaluated.

Results. 28750 struts of stents were analyzed and the healing score was calculated. The healing score depended on the patient's age ($r=0.60710$, $p=0.0003$), a history of diabetes mellitus ($p=0.0477$), current myocardial infarction ($p=0.0183$), and the degree of coronary artery disease ($p=0.0355$). The healing score was significantly lower in patients with a Syntax score <22 ($p=0.004$).

Conclusion. The results of the research showed that main factors that impair neointimal healing are age, the presence of diabetes, the characteristics of the lesion of the coronary arteries; they may affect the duration of dual antiplatelet therapy.

Keywords: coronary arteries, stents, optical coherence tomography, healing score, lumen loss, Syntax score

For citation: Trusov I. S., Nifontov E. M., Biryukov A. V., Ivanchenko R. D., Melioranskaia E. I., Dobrovolskiy V. V., Gulyaeva T. V., Ivleva O. E. The use of optical coherence tomography imaging of the vascular wall of the coronary arteries before and after stenting. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(1):77–85. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-77-85

Введение

Болезни системы кровообращения в настоящий момент времени являются ведущей причиной инвалидности и смертности населения России и Европы [1]. Наибольший вклад вносит смертность от ишемической болезни сердца, в том числе от инфаркта миокарда. За последние 5 лет отмечается значимое снижение данного показателя в динамике, что, с одной стороны, связано с рядом организационных решений, а с другой – ассоциировано с активным внедрением в клиническую практику современных методов реваскуляризации миокарда [2]. Ведущим методом диагностики патологии коронарных артерий является инвазивная коронароангиография. Данный метод позволяет оценить проходимость артерий, выявить характер и степень поражения коронарного русла. Однако данный метод имеет определенный ряд ограничений. При выполнении коронарографии оператор получает двухмерное изображение, не позволяющее точно оценить степень стеноза коронарных артерий, и лишь при использовании нескольких проекций удастся получить адекватное представление об особенностях атеросклеротического поражения.

Одним из методов внутрисосудистой визуализации, позволяющим более точно оценить характер изменений сосудов, является оптическая когерентная томография (ОКТ).

Оптическая когерентная томография – метод светооптической визуализации сосудистой стенки со сверхвысокой разрешающей способностью (порядка 10–20 мкм), основанный на изменении времени задержки отраженного светового сигнала в инфракрасном диапазоне [3].

В основе метода лежит принцип интерференции двух лучей инфракрасного диапазона с длиной волны около 1,3 мкм. Источник света излучает два луча определенной длины волны, один из которых поступает на контрольное зеркало оптического волокна, а другой – в исследуемые ткани, где происходит его рассеивание, поглощение и отражение, что приводит к изменению светооптических характеристик отраженного сигнала, фиксируемое детектором. Интенсивность сигнала и время задержки отраженного света зависят от свойств тканей, что позволяет при построении изображения получить точные характеристики исследуемого сосуда. Количество обратнорассеянного света и, следова-

тельно, интенсивность ОКТ-изображения зависят от величины разности показателей преломления тканей. Для больших плоских структур с большими размерами по сравнению с длиной волны света, таких как страты стента, количество отраженного света выше, когда объект перпендикулярен направлению оптического луча. Интерференционная картина анализируется системой ОКТ, определяется величина обратного рассеяния как функции времени задержки или глубины в ткани (А-линия). Изображение ОКТ в поперечном сечении получают путем записи А-линий, когда луч анализируется по образцу путем вращения оптики в катетере. Проникающая способность такого луча обычно составляет от 4 до 6 мм, таким образом, при анализе среза можно получить изображение от 8 до 12 мм в диаметре [5].

Данный метод имеет определенные ограничения, связанные с физическими основами метода. Форменные элементы крови в просвете сосуда отражают инфракрасный сигнал, значимо уменьшая разрешение и проникающую способность светового луча. С целью улучшения качества изображения во время съемки в просвет сосуда вводятся либо рентгеноконтрастный препарат, либо физиологический раствор, основная цель которого – вытеснить форменные элементы крови и уменьшить количество артефактов при получении изображения.

Таким образом, ОКТ позволяет получить изображения высокого разрешения, сравнимые с результатами гистологического исследования сосудов [4].

Оптическая когерентная томография в визуализации стенки сосуда

Нормальная стенка сосуда характеризуется многоуровневым строением, включающим в себя тонкую интиму с высоким обратным рассеянием или интенсивным сигналом, медию, которая часто имеет низкое обратное рассеяние или слабый световой сигнал, и гетерогенную и часто далеко распространяющуюся адвентицию. Периадвентициальные ткани могут содержать ОКТ-признаки адипоцитов, характеризующиеся большими четкими структурами, напоминающими клетки и/или сосуды. При ОКТ внутренняя эластичная мембрана определяется как граница между интимой и медией, а внешняя эластичная мембрана определяется как граница между медией и адвентицией. Иногда эти

мембраны могут быть визуализированы как тонкие структуры с сильным обратным рассеянием, граничащие с зоной перехода «интима – медиа» или «медиа – адвентиция» соответственно (рис. 1).

Атеросклеротическая бляшка определяется как массовое поражение (очаговое утолщение) при потере слоистой структуры стенки сосуда. Для некоторых бляшек могут быть идентифицированы адвентиция, наружная пластинка, глубокий край интимы и/или внутренняя пластинка, тогда как для других эти структуры могут не быть видны из-за ослабления света тканью бляшки.

Фиброзная бляшка имеет высокое обратное рассеяние и относительно однородный сигнал ОКТ. Иногда ограниченная глубина проникновения инфракрасного луча не позволяет точно определить участки с низким уровнем сигнала, возможно, представляющие некротическое ядро или кальций за фиброзной тканью. ОКТ-визуализированные фиброзные бляшки могут состоять из коллагена или клеток гладких мышц. Хотя известно, что протеогликан и коллаген типа III имеют более низкую интенсивность сигнала ОКТ, связь между сигналом ОКТ и количеством коллагена типа III и протеогликана точно не установлена (рис. 2).

Некротическое ядро бляшки, по данным ОКТ, представляет собой область с низким уровнем сигнала в атеросклеротической бляшке с плохо очерченными границами, быстрым падением сигнала и незначительным обратным рассеянием ОКТ-сигнала (или без него) в пределах поражения, которое покрыто фиброзной покрывкой. Некротическое ядро также может содержать ОКТ-признаки кристаллов холестерина. Фиброатерома, как следует из предшествующего описания, представляет собой поражение с ОКТ-очерченной фиброзной покрывкой и некротическим ядром.

Тромб по данным ОКТ выглядит как масса, прикрепленная к поверхности стенки сосуда или нахо-

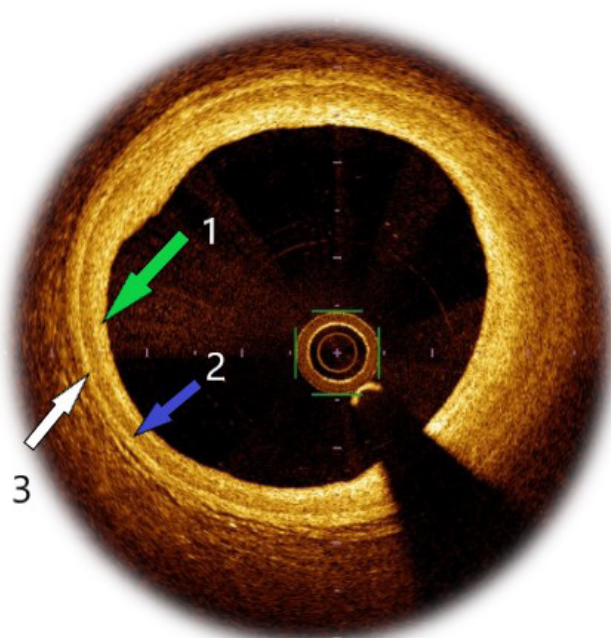


Рис. 1. ОКТ-изображение сосудистой стенки в норме. Цифрами обозначаются слои сосудистой стенки: 1 – интима; 2 – медиа; 3 – адвентиция

Fig. 1. OCT image of the normal vascular wall.

Numbers indicate layers of the vascular wall: 1 – intima; 2 – media; 3 – adventitia

дящаяся в просвете. ОКТ способна различать 2 типа тромба: красный (богатый эритроцитами), который сильно рассеивает свет и имеет высокую степень затухания сигнала (напоминает кровь) (рис. 3, а), и белый (богатый тромбоцитами), который меньше рассеивает сигнал, является однородным и имеет низкую степень затухания (рис. 3, б). Маленький тромб может быть перепутан с небольшим рассечением или нарушением целостности интимы. Тромб может закрыть или затенить основные структуры.

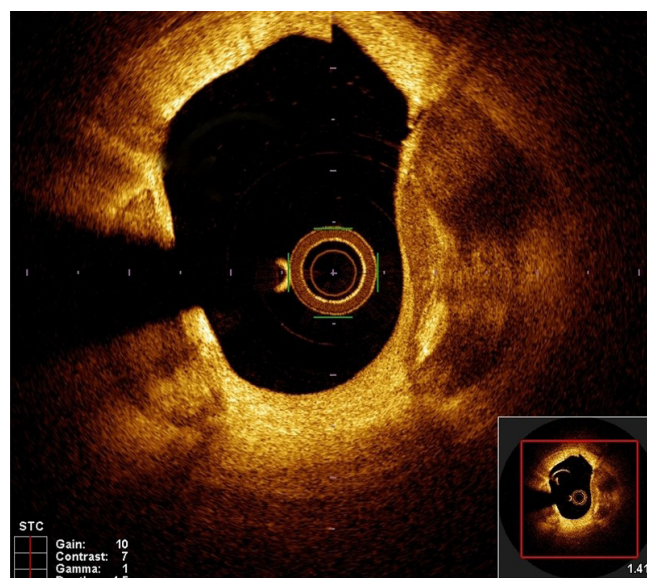
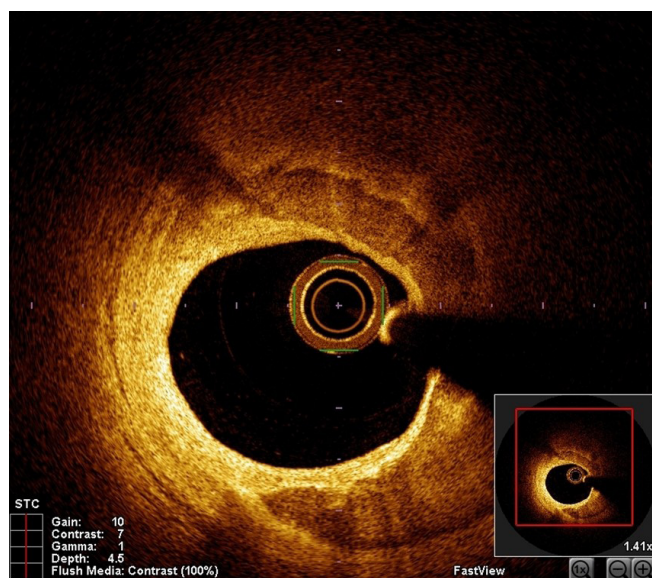


Рис. 2. ОКТ-изображения атеросклеротических бляшек.

Слева – атеросклеротическая бляшка с большим количеством липидов и толстой покрывкой. Справа – «зеркальные» атеросклеротические бляшки гетерогенной структуры, содержащие локальные депозиты кальция, с истонченной покрывкой

Fig. 2. OCT images of atherosclerotic plaques.

Left – atherosclerotic plaque with a large number of lipids and a thick tire. Right – «mirror» atherosclerotic plaques of a heterogeneous structure containing local calcium deposits, with a thinned tire

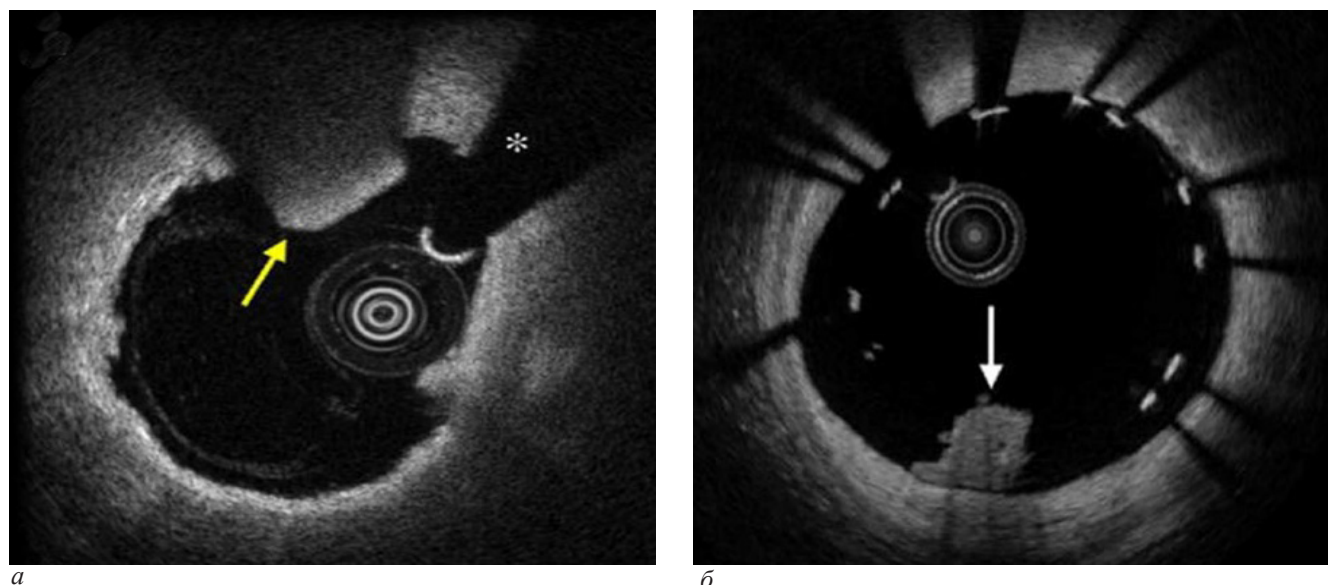


Рис. 3. ОКТ-изображение тромба в просвете сосуда [5]:

a – «красный тромб», имеющий высокую степень рассеивания луча с формированием оптической «тени», скрывающей структуры позади тромба; *б* – стрелкой показан «белый тромб», высокой оптической плотности с высокой отражающей способностью

Fig. 3. OCT image of a thrombus in the vessel lumen [5]:

a – «red thrombus», which has a high degree of dispersion of the beam with the formation of an optical «shadow» that hides the structures behind the thrombus; *б* – the arrow shows a «white thrombus», high optical density with a high reflectivity

Оптическая когерентная томография при стентировании коронарных артерий

В ряде клинических случаев ангиографического контроля имплантации стентов недостаточно для правильной установки и полного раскрытия стента. Частыми техническими проблемами, которые в дальнейшем приводят к рестенозу или тромбозу стента, являются мальпозиция ячеек или страт стента и их неполное прилегание к стенке сосуда, что важно при эндоваскулярном лечении стволового поражения и крупных ветвей коронарных артерий. При бифуркационном стентировании страта стента может перекрыть боковую ветвь и привести к нарушению кровенаполнения бассейна данной боковой ветви и рецидиву симптомов ишемии. В исследовании ILUMIEN II [6] показано, что ОКТ-контроль при установке стента не уступает внутрисосудистому ультразвуковому исследованию (ВСУЗИ) и может быть использован для уменьшения риска развития технических проблем имплантации стента. Данное положение нашло свое отражение в рекомендациях по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов 2018 г. [7], в которых указано, что ВСУЗИ или ОКТ может быть использовано у некоторых пациентов с целью оптимизации установки стента (класс доказательности Па, уровень доказательности В). Таким образом, ВСУЗИ и/или ОКТ может быть использовано с целью обнаружения механических проблем, связанных со стентированием, в последующем ведущих к рестенозу.

Оптическая когерентная томография после имплантации стента

Рядом наблюдательных исследований показано, что ОКТ возможно и безопасно применять при оценке нарушения проходимости стента из-за тромбоза или рестеноза [8]. В настоящее время для реваску-

ляризации коронарных артерий рекомендовано применять стенты с лекарственным покрытием, что, с одной стороны, замедляет избыточную пролиферацию гладкомышечных клеток и разрастание неоинтимы, но, с другой, замедляет нормальное заживление сосудистой стенки, что может приводить к развитию поздних и очень поздних коронарных тромбозов. Во многом данные факторы зависят от характеристик стентов, особенностей полимерного покрытия страт стента и вариантов лекарственного вещества. Для оценки степени формирования неоинтимы используется понятие «индекс заживления» (Neointimal Healing Score), который является расчетным показателем и зависит от количества непокрытых страт, мальпозированных страт, наличия внутрипросветных (тромботических) дефектов в зоне имплантированного стента, а также степени поздней потери просвета (рис. 4). Для расчета индекса заживления используется следующая формула [9]:

$$\text{Индекс заживления} = [\%ВД \cdot 4] + [\%МН \cdot 3] + [\%Н \cdot 2] + [\%МП],$$

где %ВД – процент внутрипросветных дефектов наложения; %МН – процент мальпозированных непокрытых страт; %Н – процент непокрытых страт, прилежащих к сосудистой стенке; %МП – процент мальпозированных покрытых страт. Иногда для расчета используется модифицированный «индекс заживления», вычисляемый по формуле:

$$\text{Модифицированный индекс заживления} = [\%ВД \cdot 4] + [\%МН \cdot 3] + [\%Н \cdot 2] + [\%МП] + [\%ПП - 30 \%,]$$

где %ПП – максимальная степень потери просвета, или сужения просвета сосуда после стентирования. Если %ПП меньше 30, значение данного параметра равно 0. Чем больше непокрытых и мальпозированных страт в стенте, тем выше значение индекса заживления.

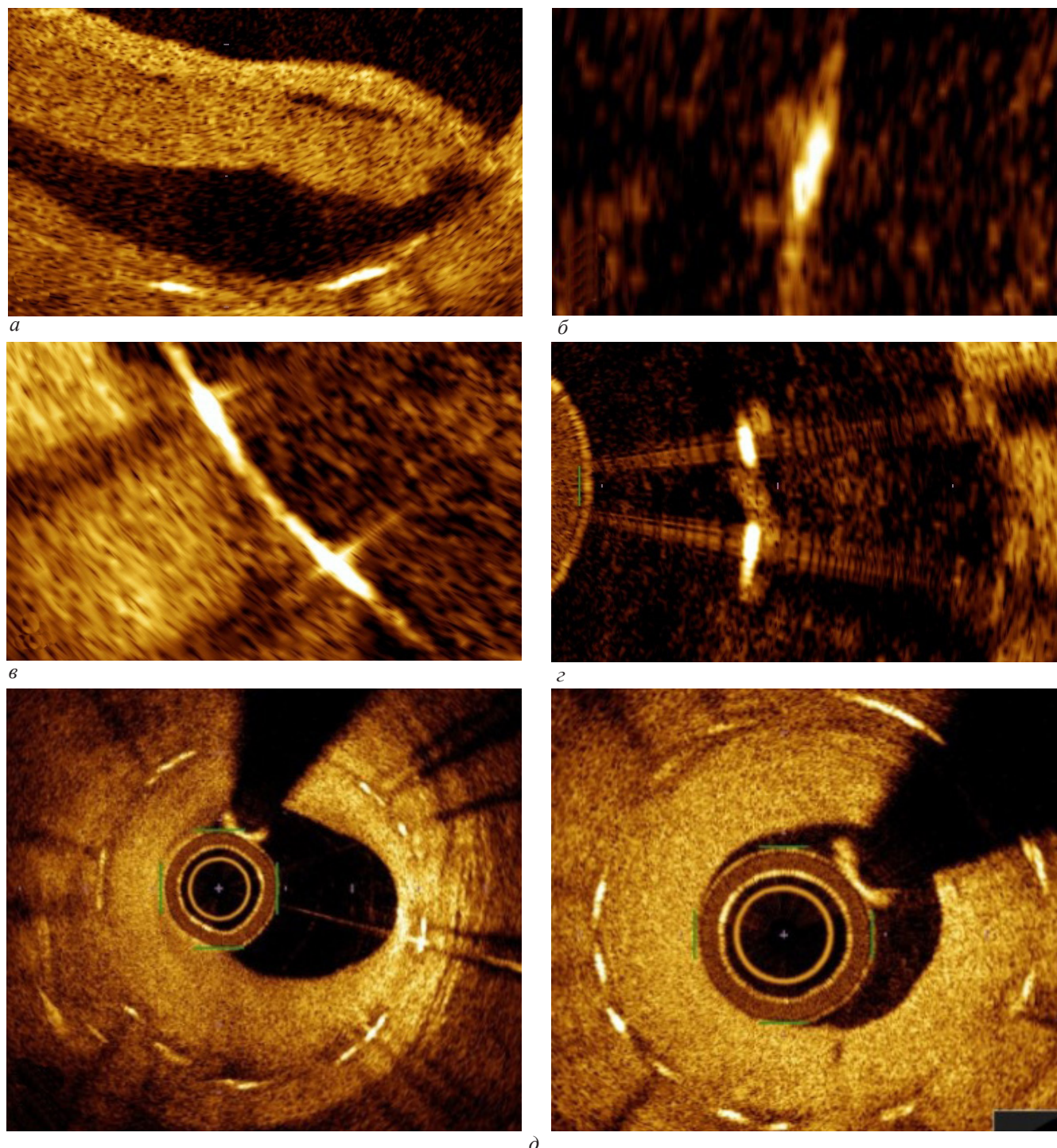


Рис. 4. Оценка Healing Score по данным оптической когерентной томографии:

a – наличие внутрисосудистых масс: 4 пункта; *б* – непокрытые мальпозированные страты: 3 пункта; *в* – непокрытые страты: 2 пункта; *г* – мальпозированные покрытые страты: 1 пункт; *д* – гиперплазия неоинтимы: 1 пункт

Fig. 4. Evaluation of Healing Score under optical coherent tomography data:

a – presence of intraluminal masses: 4 points; *б* – uncovered malposed struts: 3 points; *в* – uncovered struts: 2 points; *г* – malposed covered struts: 1 point; *д* – neointimal hyperplasia: 1 point

Известно, что наличие более чем 30 % непокрытых страт в стенте увеличивает риск развития позднего коронарного тромбоза в 9 раз [10]. Мальпозированные страты и недораскрытие стента также являются значимыми при развитии позднего тромбоза [11]. Таким образом, показатель индекса сосудистого заживления может стать предиктором развития данного грозного осложнения. Факторы, которые влияют на показатель индекса заживления, требуют тщательного изучения.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 35 пациентов от 35 до 80 лет, поступивших в клинику в связи с развитием острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, которым выполнялось стентирование коронарных артерий эверолимус-содержащим стентом с постоянным полимером (Promus Premier, *Boston Scientific*) или биодеградируемым полимером (Synergy, *Boston Scientific*), принимавшие двойную антиагрегантную терапию

Таблица 1

Клинико-демографические показатели пациентов

Table 1

Clinical and demographic indicators of patients

Показатель	Значение
Возраст, лет	60,45±10,03
Мужской пол, %	67,65
Сахарный диабет, %	32,35
Дни от момента стентирования до ОКТ	196±85
Курение, %	62,5
Терапия Аспирин+Клопидогрел, %	69
Артериальная гипертензия в анамнезе, %	91,18
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	8,82
Развитие инфаркта миокарда за время госпитализации, %	11,76

Аспирин+Клопидогрел или Аспирин+Тикагрелор. ОКТ- или ВСУЗИ-контроль во время имплантации стента не выполнялся. В исследование не включали пациентов с известными ранее онкологическими или системными воспалительными заболеваниями, перенесенными воспалительными заболеваниями миокарда, пациентов с проявлениями тяжелой острой сердечной недостаточности (Killip III или IV) или хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (менее 35 %), а также пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью. Всем пациентам назначали максимально переносимую антиангинальную и гиполипидемическую терапию, в дальнейшем через 6 месяцев наблюдения пациентам выполняли контрольную коронароангиографию и ОКТ ранее стентированного сосуда на аппарате Terumo Lunawave с использованием катетеров FastView, а также оценку основных клинико-лабораторных показателей, включающих в себя клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, анализ липидного спектра. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения SAS 9.4, SAS Enterprise Guide 6.1. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные клинико-демографические характеристики групп приведены в табл. 1. Основу популяции составляли мужчины, средний возраст – порядка 60 лет, что совпадает со средними демографическими показателями пациентов по данным регистра острого коронарного синдрома. Большая часть пациентов имели в анамнезе гипертоническую болезнь (91,18 %). Среди всех пациентов с острым коронарным синдромом развитие инфаркта миокарда наблюдалось в 11,76 % случаев. Большая часть пациентов получали комбинацию Аспирин+Клопидогрел (около 70 %).

При оценке состояния стентов проанализировано 28 750 страт, которые были разделены на группы: покрытые страты; непокрытые страты, прилежащие к стенке сосуда; покрытые мальпозированные страты; непокрытые мальпозированные страты, а также проведена оценка индекса заживления.

Показатель индекса заживления составил (15,04±15,34) (от 0 до 55,78), основной вклад в значение данного показателя вносит процент непокрытых страт, который составил в среднем (4,36±4,48) % (от 0 до 18,69 %), что говорит о недостаточной степени заживления через 6 месяцев после стентирования, сохраняющемся риске развития позднего коронарного тромбоза.

Особый интерес представляет зависимость индекса заживления от клинико-анамнестических показателей (табл. 2). По данным корреляционного анализа, наибольшее влияние на показатель индекса

Таблица 2

Зависимость индекса заживления от лабораторных показателей

Table 2

The dependence of the healing score from laboratory parameters

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона	Достоверность (p)
Возраст обследуемого	0,60710	0,0003
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	–0,43076	0,0175
Коэффициент атерогенности	–0,37166	0,0431
Глюкоза крови, ммоль/л	0,38177	0,0311

заживления оказывал возраст больных. Показатели липидного обмена пациентов на момент возникновения коронарного события также влияют на «индекс заживления» стента, наибольшее влияние оказывают липопротеиды низкой плотности. С точки зрения разрастания неоинтимы, это имеет положительное значение на ранних этапах имплантации стента, однако в дальнейшем может привести к гиперпролиферации неоинтимы, развитию неоатеросклероза в стенте с формированием рестеноза, что может послужить причиной повторной реваскуляризации миокарда.

Показатель индекса заживления зависит от наличия нарушений углеводного обмена. У пациентов с сахарным диабетом отмечались более высокие значения индекса заживления, чем у пациентов без диабета ($(22,86 \pm 15,52)$ против $(12,03 \pm 14,75)$, $p=0,0477$). Также значимую роль на показатель заживления оказало развитие у пациента инфаркта миокарда как исхода острого коронарного синдрома. При наличии у пациента инфаркта значение индекса заживления ниже, чем при наличии у больного нестабильной стенокардии ($(0,9 \pm 0,83)$ и $(16,50 \pm 15,39)$ соответственно, $p=0,0183$).

На степень заживления стента оказывает влияние объем поражения коронарного русла. При многососудистом поражении коронарного русла индекс заживления выше, чем при наличии однососудистого поражения или двухсосудистого поражения на момент стентирования ($p=0,0355$) (рис. 6). Важным показателем в определении тактики реваскуляризации миокарда является Syntax score, значение которого влияет на выбор метода реваскуляризации между стентированием и шунтированием коронарных артерий. Прямой корреляции между индексом заживления и значением Syntax score I не получено. В дальнейшем все пациенты были разделены на группы в соответствии с современными представлениями о тактике реваскуляризации (Syntax score <22 – группа 1, от 23

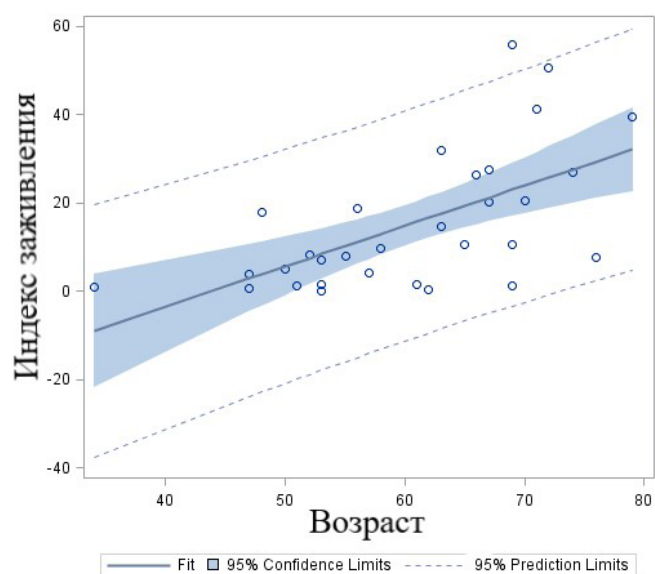


Рис. 5. Связь возраста пациента и индекса заживления
Fig. 5. The relationship of patient age and healing score

до 32 – группа 2, >33 – группа 3). Оказалось, что при уровне Syntax Score более 22 показатель индекса заживления выше, чем в первой группе ($p=0,004$) (рис. 7).

Расчет индекса заживления вошел в практику после появления биоабсорбируемых каркасов. Рентгеногегативные страты каркаса не позволяли точно оценить в динамике степень эндотелизации и биодеградации полимера. В исследовании TROFI через 6 месяцев после стентирования пациентам с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST выполнялось контрольное ОКТ-исследование, по данным которого, у пациентов сохранялось достаточное количество непокрытых и мальпозиционированных страт [12]. Однако стоит учесть, что данная группа включала в себя пациентов с острым тромбозом, по-

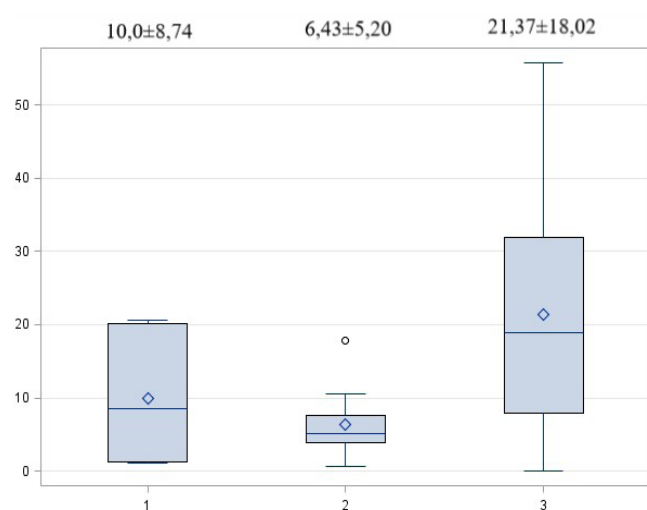


Рис. 6. Зависимость индекса заживления от степени поражения коронарного русла:

1 – однососудистое поражение; 2 – двухсосудистое поражение;
3 – многососудистое поражение коронарного русла

Fig. 6. The dependence of the healing score on the degree of damage to the coronary vessels:

1 – single-vessel lesion; 2 – two-vessel lesion; 3 – multi-vascular lesion

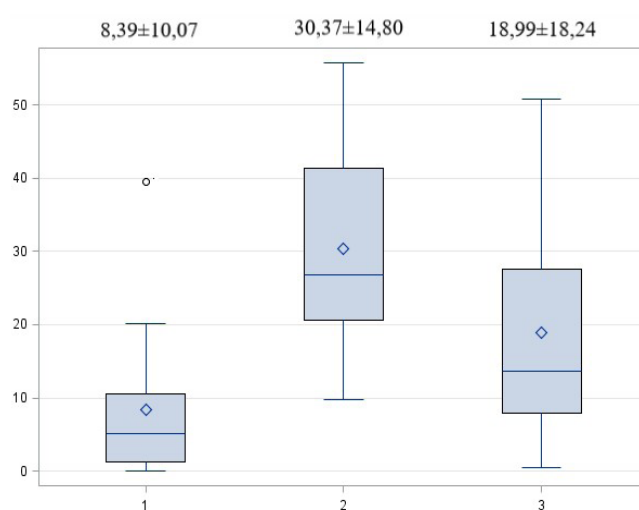


Рис. 7. Зависимость индекса заживления от показателя Syntax Score I:

1 – Syntax Score <22 ; 2 – Syntax Score от 23 до 32; 3 – Syntax Score >33

Fig. 7. The dependence of the healing score on the Syntax Score I:

1 – Syntax Score <22 ; 2 – Syntax Score from 23 to 32; 3 – Syntax Score >33

этому разрушение тромба и проводимая антикоагулянтная и антиагрегантная терапия могли приводить к замедлению сосудистого заживления. Кроме того, после стентирования артерии при атеротромбозе может развиваться протрузия тромботических масс в просвет сосуда, что также может влиять на неоинтимальное заживление.

Индекс заживления является распространенным показателем, который используется для оценки степени эндотелизации стента, однако в настоящее время недостаточно данных о факторах, которые могут влиять на его значение.

В нашем исследовании наибольшее влияние на степень формирования неоинтимы оказал такой фактор, как возраст больного, что, вероятнее всего, ассоциируется с возрастными изменениями активности регенеративных и репаративных процессов.

Известно, что пациенты с сахарным диабетом имеют больший риск развития рестеноза после имплантации голометаллических стентов, что требует имплантации данной группе пациентов стентов с лекарственным покрытием [13]. Между тем степень заживления эверолимус-покрытых стентов у пациентов с сахарным диабетом была ниже, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. Возможно, это также может быть объяснено замедлением процессов репарации [14]. Данные факты указывают на возможное замедление процессов эндотелизации стентов с лекарственным покрытием у пациентов пожилого возраста и больных сахарным диабетом, что может потребовать более длительной двойной антиагрегантной терапии.

При многососудистом поражении коронарного русла отмечалось также более высокое значение индекса заживления, что может быть связано с возрастом и коморбидностью пациентов. Не исключается и паракринное влияние биологически активных молекул, выделяемых сосудистой стенкой. Известно, что у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла уровень высокочувствительного С-реактивного белка, пентраксина-3 и ряда других воспалительных маркеров выше, чем у больных с однососудистым поражением [15], что также может вносить свой вклад в процесс неоинтимального заживления.

Таким образом, наибольшее влияние на значение индекса заживления оказывают возраст больного, наличие в анамнезе сахарного диабета, степень поражения коронарного русла. Данные показатели следует учитывать при выборе сроков двойной антиагрегантной терапии.

Выводы

Оптическая когерентная томография является современным визуализирующим методом, позволяющим получить больше информации о строении и структуре сосудистой стенки. Этот инструмент в руках эндоваскулярного хирурга помогает избежать развития как ранних, так и отдаленных осложнений, ассоциированных с имплантацией стента, а также позволяет получить новые данные, которые помогают принимать решение о тактике ведения пациента.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2014 Aug 19;35(42):2950–2959. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu299>.
2. Чазов Е. И., Бойцов С. А. Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации // Кардиолог. вестн. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 5–11. [Chazov EI, Boytsov SA. Providing medical care to patients with acute coronary syndrome in the framework of the program for creating regional and primary vascular centers in the Russian Federation. *Cardiological Bulletin*. 2008;3(2):5–11. (In Russ.)].
3. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang et al. Optical coherence tomography. *Science*. 254(5035):1178–1181. Doi: 10.1126/science.1957169.
4. Jang I-K, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N et al. In Vivo Characterization of Coronary Atherosclerotic Plaque by Use of Optical Coherence Tomography. *Circulation*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005. Mar 29;111(12):1551–1555. Doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000159354.43778.69>.
5. Guillermo J. Tearney, Evelyn Regar, Takashi Akasaka, Tom Adriaenssens, Peter Barlis, Hiram G. Bezerra Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 2012;59(12):1058–1072. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.079.
6. Maehara A, Ben-Yehuda O, Ali Z, Wijns W, Bezerra HG, Shite J et al. Comparison of Stent Expansion Guided by Optical Coherence Tomography Versus Intravascular Ultrasound. *JACC: Cardiovascular Interventions*. Elsevier BV; 2015. Nov;8(13):1704–1714. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.024>.
7. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk, Stuart J Head, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Akos Koller, Steen D Kristensen, Josef Niebauer, Dimitrios J Richter, Petar M Seferović, Dirk Sibbing, Giulio G Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav, Michael O Zembala, ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
8. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K et al. Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. *Circulation*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2016;133(7):650–660. Doi: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.115.019071>.
9. Räber L, Onuma Y, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Backx B, Iñiguez A et al. Arterial healing following primary PCI using the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) versus the durable polymer everolimus-eluting metallic stent (XIENCE) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomised TROFI II study. *EuroIntervention*. Europa Digital & Publishing. 2016;12(4):482–489. Doi: http://dx.doi.org/10.4244/eijy15m08_03.

10. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC et al. Pathological Correlates of Late Drug-Eluting Stent Thrombosis. *Circulation. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*; 2007;8;115(18):2435–2441. Doi: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.107.693739>.

11. Mankerious N, Micha J, Kufner S. Malapposed, uncovered, underexpanded – intravascular imaging lessons on coronary stent thrombosis. *Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company*. 2018;10(1):141–144. Doi: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.12.44>.

12. Garcia-Garcia HM, Muramatsu T, Nakatani S, Lee IS, Holm NR, Thuesen L et al. Serial optical frequency domain imaging in STEMI patients: the follow-up report of TROFI study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. Oxford University Press (OUP)*. 2014;15(9):987–995. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeu042>.

13. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company*. 2016;8(10):E1150–E1162. Doi: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.10.93>.

14. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg S, Fadini GP. Endothelial Dysfunction in Diabetes: The role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care. American Diabetes Association*; 2011;34(Supplement_2):S285–S290. Doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-s239>.

15. Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M, Motor S, Akcay AB et al. Serum Pentraxin 3 Levels Are Associated With the Complexity and Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Stable Angina Pectoris. *Journal of Investigative Medicine. BMJ*; 2013;61(2):278–285. Doi: <http://dx.doi.org/10.2310/jim.0b013e31827c2971>.

Информация об авторах

Трусов Иван Сергеевич – врач-кардиолог приемного отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: trus-medic@rambler.ru.

Нифонтов Евгений Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, заведующий лабораторией неотложной кардиологии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: nifontovem@1spbmgmu.ru.

Бирюков Алексей Владимирович – канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: m.l.m@bk.ru.

Иванченко Роман Дмитриевич – врач по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: r.d.ivanchenko@mail.ru.

ческих методов диагностики и лечения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: r.d.ivanchenko@mail.ru.

Мелиоранская Екатерина Игоревна – врач-кардиолог кардиологического отделения № 1 НИИ сердечно-сосудистых заболеваний клиники НКЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: e.melioranskaia@mail.ru.

Добровольский Вадим Валерьевич – студент 6 курса лечебного факультета ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: Dashh46@yandex.ru.

Гуляева Татьяна Валерьевна – студентка 6 курса лечебного факультета ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: gulyaeva_1994@inbox.ru.

Ивлева Ольга Эдуардовна – студентка 6 курса лечебного факультета ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: olgaivl@list.ru.

Author information

Trusov Ivan S. – Cardiologist of the admission department № 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Assistant of the Faculty Therapy Department with a course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics with a clinic, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: trus-medic@rambler.ru.

Nifontov Evgeniy M. – Ph. D., Professor of the Faculty Therapy Department with a course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics with a clinic, Head of the Emergency Cardiology Laboratory of the Research Institute of Cardiovascular Diseases, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: nifontovem@1spbmgmu.ru.

Biryukov Alexey V. – PhD, Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods No. 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: m.l.m@bk.ru.

Ivanchenko Roman D. – doctor of the department of x-ray diagnostic methods and treatment No. 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: r.d.ivanchenko@mail.ru.

Melioranskaia Ekaterina I. – cardiologist of the cardiology department № 1 of the Institute of Cardiovascular Diseases, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: e.melioranskaia@mail.ru.

Dobrovolskiy Vadim V. – 6th year student of medical faculty, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: Dashh46@yandex.ru.

Gulyaeva Tatyana V. – 6th year student of medical faculty, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: gulyaeva_1994@inbox.ru.

Ivleva Olga E. – 6th year student of medical faculty, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: olgaivl@list.ru.

УДК [616.24-008.331.1-005.7-02:612.392.61]-092.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-86-95

А. А. КАРПОВ¹, Н. А. АНИКИН², Д. Е. ЧЕРЕПАНОВ¹,
А. М. МИХАЙЛОВА², М. В. КРАСНОВА³,
С. С. СМЕРНОВ², Н. С. БУНЕНКОВ², С. Г. ЧЕФУ²,
Д. Ю. ИВКИН³, О. М. МОИСЕЕВА¹, М. М. ГАЛАГУДЗА^{1,2}

Модель хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у крыс, вызванная повторным внутривенным введением биodeградируемых микросфер из альгината натрия

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А
e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Статья поступила в редакцию 31.01.19; принята к печати 08.02.19

Резюме

Введение. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – одно из наиболее тяжелых осложнений тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), характеризующееся неблагоприятным прогнозом и недостаточной эффективностью стандартных подходов к лечению. Небольшое количество репрезентативных моделей ХТЭЛГ затрудняет проведение доклинических исследований перспективных фармакологических субстанций.

Цель – разработка и валидация экспериментальной модели ХТЭЛГ у крыс путем эмболизации дистальных ветвей легочной артерии биodeградируемыми микросферами.

Материал и методы. Исследование проводилось на самцах крыс стока Wistar. В качестве эмболизирующих частиц использовали биodeградируемые микросферы (МС) на основе альгината натрия и аутологичные тромбы (АТ). Животные были разделены на группы: контроль – в хвостовую вену 4 раза с интервалом в 8 дней вводился физиологический раствор; АТ – по вышеописанному протоколу вводилось 50 мкл АТ; МС вводились внутривенно в объеме 50 мкл МС по двум протоколам: МС4 – 4 раза с интервалом 8 дней; МС8 – 8 раз с интервалом 4 дня. Через 2 и 6 недель после последнего введения проводилось гистологическое исследование легких; через 6 недель – эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), катетеризация правого желудочка (ПЖ) с измерением систолического давления в ПЖ (СДПЖ), тредмил тест, оценка уровня эндотелина-1 в плазме крови иммуноферментным методом.

Результаты. В ходе моделирования выживаемость в группе МС8 составила 50 %. В остальных группах потерь животных в ходе эксперимента не было. По данным тредмил-теста через 6 недель после моделирования ТЭЛА, толерантность к физической нагрузке была значимо снижена в группах МС4 и МС8 по сравнению с контрольной группой. Данные ЭХО-КГ свидетельствуют о значимом увеличении диаметра легочного ствола и выносящего тракта ПЖ в группе МС8 по сравнению с контролем и АТ. Значимое повышение СДПЖ и уровня эндотелина-1 по сравнению с контролем отмечалось только в группе МС8. Через 6 недель индекс гипертрофии стенки ветвей легочной артерии в группах МС4 и МС8 был значимо выше по сравнению с группами контроля и АТ.

Выводы. На основе применения МС, вводимых по протоколу МС8, создана новая репрезентативная модель ХТЭЛГ, которая может быть использована для тестирования перспективных фармакологических субстанций.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, альгинат натрия, микросферы, экспериментальная модель, крыса

Для цитирования: Карпов А. А., Аникин Н. А., Черепанов Д. Е., Михайлова А. М., Краснова М. В., Смирнов С. С., Буненков Н. С., Чефу С. Г., Ивкин Д. Ю., Моисеева О. М., Галагудза М. М. Модель хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у крыс, вызванная повторным внутривенным введением биodeградируемых микросфер из альгината натрия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):86–95.
Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-86-95

A. A. KARPOV¹, N. A. ANIKIN², D. E. CHEREPANOV¹,
A. M. MIHAILOVA², M. V. KRASNOVA³,
S. S. SMIRNOV², N. S. BUNENKOV², S. G. CHEFU²,
D. Y. IVKIN³, O. M. MOISEEVA¹, M. M. GALAGUDZA^{1,2}

Model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rats, caused by repeated intravenous administration of biodegradable microspheres from sodium alginate

¹ Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg
Russia, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2

² Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia, Saint-Petersburg
197022, Russia, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8

³ Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Russia, Saint-Petersburg
197376, Russia, Saint-Petersburg, Professor Popov street, 14
e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Received 31.01.19; accepted 08.02.19

Summary

Introduction. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is one of the most severe complications of pulmonary embolism (PE), characterized by poor prognosis and insufficient effectiveness of standard treatment approaches. A small number of representative models of CTEPH make it difficult to conduct preclinical studies of promising pharmacological substances.

Objective – development and validation of the experimental model of CTEPH in rats by embolization of the distal branches of the pulmonary artery with biodegradable microspheres.

Material and methods. Male Wistar rats were used for the experiments. Biodegradable microspheres (MS) based on sodium alginate and autologous blood clots (AT) were used as embolizing particles. The animals were divided into groups: control: saline solution was injected 4 times with an interval of 8 days into the tail vein; AT: according to the above protocol, 50 µL of AT was injected; MS was administered intravenously in a volume of 50 µL of MS according to two protocols: MS4: 4 times with an interval of 8 days; MS8: 8 times with an interval of 4 days. After 2 and 6 weeks after the last injection, a histological examination of the lungs was performed; after 6 weeks: echocardiographic study (TTE), right ventricular catheterization (RV) with measurement of right ventricular systolic pressure (RVSP), treadmill test, assessment of serum endothelin-1 levels by the immunoassay method.

Results. During the experiments, the survival rate in the MS8 group was 50 %. In the other groups, there were no animal losses. According to the treadmill test 6 weeks after the modeling of PE, exercise tolerance was significantly reduced in the MC4 and MC8 groups compared with the control group. TTE data indicate a significant increase in the diameter of the pulmonary trunk and the right ventricular outflow tract in the MC8 compared with the control and AT. There were significant increase in RVSP and the level of endothelin-1 compared with the control only in the MS8. After 6 weeks, the index of hypertrophy of vessel wall of the pulmonary artery in the MC4 and MC8 was significantly higher compared with the control and AT groups.

Conclusion. Based on the use of MS, administered under the MS 8 protocol, a new representative model of CTEPH has been created, which can be used to test promising pharmacological substances.

Keywords: pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, sodium alginate, microspheres, experimental model, rat

For citation: Karpov A. A., Anikin N. A., Cherepanov D. E., Mihailova A. M., Krasnova M. V., Smirnov S. S., Bunenkov N. S., Chefu S. G., Ivkin D. Y., Moiseeva O. M., Galagudza M. M. Model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rats, caused by repeated intravenous administration of biodegradable microspheres from sodium alginate. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(1):86–95. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-86-95

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) по распространенности занимает 3-е место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Если учесть, что риск венозных тромбоэмболий у пациентов моложе 45 лет варьирует в диапазоне 1,0–1,5 на 1000 человек в год и после 40 лет с увеличением возраста на каждые 10 лет возрастает практически в 2 раза, то лечение этой категории больных ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения [2]. У 4–9 %

пациентов с острой ТЭЛА течение заболевания осложняется развитием хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), ассоциированной с крайне высокой летальностью [3]. Продemonстрировано, что 10-летняя выживаемость больных, перенесших ТЭЛА, при среднем давлении в легочной артерии, равном 31–40 мм рт. ст., составляет 50 %; а при уровне 41–50 мм рт. ст. и более 50 мм рт. ст. – 20 и 5 % соответственно [4]. В последние годы активно обсуждается такая новая нозологическая форма

посттромбоэмболическая синдрома, как хроническая тромбоэмболическая болезнь, при которой имеются симптомы и морфологические изменения, характерные для ХТЭЛГ, но цифры среднего давления в легочной артерии не превышают 25 мм рт. ст. Однако распространенность и прогностическая значимость выявления этого варианта посттромбоэмболического синдрома нуждаются в дальнейшем изучении [5].

Несмотря на высокую эффективность тромбэндартерэктомии легочной артерии при проксимальном типе ХТЭЛГ, большинство современных терапевтических подходов нуждаются в совершенствовании [6]. Вместе с тем доклиническое исследование новых фармакологических субстанций затруднено в связи с отсутствием экспериментальной модели, в достаточной степени воспроизводящей патофизиологические механизмы развития ХТЭЛГ и возникающие при ХТЭЛГ структурные изменения сосудистого русла легких.

В настоящее время для моделирования ТЭЛА и ХТЭЛГ у грызунов наиболее часто в качестве эмболизирующих частиц используются нативные тромбы, вводимые в сочетании с ингибиторами системы фибринолиза, например, транексамовой кислотой [7–9], а также полистироловые микросферы [10–12]. Однако применение моделей с нативными тромбами затруднено как технологическими сложностями, а именно – необходимостью формирования аутологичных тромбоэмболов для каждого животного, так и нестабильностью повышения давления в легочной артерии [9]. Введение полистироловых микросфер не в полной мере отражает патогенез ХТЭЛГ из-за абсолютной нерастворимости эмболов.

Цель работы – разработка и валидация экспериментальной модели ХТЭЛГ у крыс путем эмболизации дистальных ветвей легочной артерии биodeградируемыми микросферами.

Материал и методы исследования

Все эксперименты были проведены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального Института Здоровья, 8-е изд., 2011 г.). Процедуры с животными были рассмотрены и утверждены биоэтической комиссией ФГБОУ ВО «СПХФУ» Минздрава России.

Животные

В работе использованы крысы-самцы стока Wistar конвенциональной категории массой (225±28) г. Все животные содержались в стандартизированных условиях, имели доступ к полнорационному гранулированному корму и воде *ad libitum*.

Эмболизирующие частицы

В качестве эмболизирующих частиц в исследовании были использованы аутологичные тромбы и биodeградируемые микросферы из альгината натрия.

Для изготовления аутологичных тромбов у всех животных из бедренной вены забирали 1 мл крови. Образовавшийся кровяной сгусток подвергали лиофильной сушке с помощью установки FreeZone

2.5 Liter-50C (Labconco, США). Полученная сухая тромботическая масса измельчалась и с помощью просеивания через систему сит различного диаметра (74 и 220 мкм) отбиралась фракция тромбов размером (135±64) мкм. Все манипуляции выполнялись в асептических условиях.

Биodeградируемые микросферы (МС) получали из ультрачистого альгината натрия (*Sigma-Aldrich*, США) с помощью электростатической инкапсуляции И-390 (*Buchi*, Швейцария). В качестве стабилизирующего агента использовался 2 %-й раствор хлорида бария. Размер получаемых микросфер составил (180±28) мкм. Все микросферы производились в стерильных условиях. Скорость биodeградации оценивали по методике, описанной ранее [13]: стабильность полученных микросфер оценивали в динамике при инкубации их в фосфатном буфере на 1-й, 14-й, 28-й и 42-й день. Для оценки использовались 20 микросфер из каждой временной точки. Размер, четкость края и визуальная плотность определяли с помощью светового микроскопа Axiostar plus (*Carl Zeiss*, Германия) при увеличении ×40 и ×100.

Протокол эксперимента

Для воспроизведения ТЭЛА все животные были распределены на 4 группы:

- 1) контроль (n=8): в хвостовую вену 4 раза с интервалом в 8 дней вводился 1 мл 0,9 %-го раствора NaCl;
- 2) аутологичные тромбы (АТ) (n=8): по вышеописанному протоколу вводилось 50 мкл АТ, суспензированных в 1 мл 0,9 %-го раствора NaCl;
- 3) МС4 (n=12): 50 мкл МС, суспензированных в 1 мл физиологического раствора, вводились внутривенно 4 раза с интервалом 8 дней;
- 4) МС8 (n=14): 50 мкл МС, суспензированных в 1 мл физиологического раствора, вводились внутривенно 8 раз с интервалом 4 дня.

Через 6 недель после последнего внутривенного введения частиц выполнялся тредмил-тест для определения толерантности к физической нагрузке.

Для оценки морфофункциональных изменений в малом круге кровообращения в этой же точке производили эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), катетеризацию сердца с измерением систолического давления в правом желудочке (ПЖ), оценку уровня эндотелина в плазме крови. Гистологическое исследование легких выполняли в двух временных точках: 2 и 6 недель после последнего введения эмболизирующих частиц.

Тредмил-тест

Для выполнения пробы с физической нагрузкой использовалась установка Treadmill LE8710 (*Harvard Apparatus*, США). За сутки до теста все крысы проходили обучение условиям тестирования. Тренировочного эффекта в рамках обучения не происходило. В ходе тестирования использовался протокол с постепенным наращиванием скорости вращения ленты тредмила, каждые 30 с на 5 м/мин, до достижения скорости 40 м/мин. [14]. Стимуляция в виде электроимпульса постоянного тока проводилась с силой тока 1,2 А, автоматически при касании животным края

беговой ленты. В ходе тестирования оценивалась дистанция, которую пробежало животное за время тестирования (м). Точкой окончания теста для каждого животного была невозможность продолжать бег.

Эхокардиографическое исследование

Для выполнения исследования использовалась ультразвуковая установка высокого разрешения MyLab One Touch SL 3116 (Esaote; Италия) с со- судистым линейным датчиком (частота – 13 МГц, глубина сканирования – 2 см). Перед проведением ЭХО-КГ животных наркотизировали внутривенным введением тиопентала натрия в дозе 4 мг/кг и размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Основными параметрами, оцениваемыми при исследовании, были: 1) размер легочного ствола (ЛС, мм); 2) размер выносящего тракта правого желудочка (ПЖ) (ВТПЖ, мм); 3) пиковая скорость потока в легочном стволе ($V_{\max}$ ЛС, м/с); 4) пиковая скорость потока в выносящем тракте ПЖ ($V_{\max}$ ВТПЖ, м/с); 5) систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (ТАРСЕ, мм); 6) фракция укорочения левого желудочка (ФУ, %).

Катетеризация сердца с манометрией ПЖ

Перед проведением катетеризации сердца животных наркотизировали путем внутривенного введения тиопентала натрия в дозе 4 мг/кг, искусственная вентиляция легких осуществлялась через интубацию трахеи с помощью аппарата искусственной вентиляции легких SAR – 830/AP (CWE Inc., США). Использовали следующие параметры искусственной вентиляции легких: частота дыхания – 60/мин, дыхательный объем – 3 мл/100 г массы тела. Выполнялась торакотомия. Манометрия правого желудочка производилась через пункцию верхушки сердца с последующей регистрацией систолического давления в ПЖ (СДПЖ, мм рт. ст.) с помощью программно-аппаратного комплекса PhysExp Mini Invasive (ООО «Кардиопротект», Россия).

Наливка сосудистого русла легких с последующим гистологическим исследованием

Учитывая трудность дифференцировки микрососудов из русла артерий малого круга кровообращения и бронхиальных артерий большого круга кровообращения, при гистологическом исследовании перед забором органов производилась наливка сосудистого русла легких желатин-акриловой смесью с красителем.

Остановка кровообращения у наркотизированной крысы производилась 10 %-м раствором хлорида калия, введенным внутривенно. Сразу после остановки сердца в фазу диастолы разогретая до 40 °С смесь 5 %-го раствора желатина и акрилового красителя в соотношении 5:2 двух разных цветов одновременно вводилась в сонную артерию и правый желудочек под давлением 40–50 мм рт. ст. Фиксация красителя в сосудистом русле производилась с помощью 10 %-го забуференного формалина.

Для гистологической оценки использовалась нижняя доля правого легкого. Доля разделялась на

4 поперечных уровня анализа. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, Picro Sirius Red (abcam, США) для морфологического исследования. Исследование препаратов проводилось с помощью микроскопа Axiostar plus (Carl Zeiss, Германия) при увеличении от $\times 5$ до $\times 40$. Результаты микроскопии оценивали с помощью программного обеспечения «ВидеоТест-Морфология» («ВидеоТест», СПб.). В качестве критерия оценки ремоделирования сегментарных и субсегментарных ветвей легочной артерии использовался индекс гипертрофии, представляющий собой отношение толщины сосудистой стенки к внешнему диаметру сосуда в процентах.

Иммуноферментный анализ содержания эндотелина-1 в крови

Анализ уровня эндотелина-1 в плазме крови производился через 6 недель после последнего введения эмболизирующих частиц. Для оценки использовался набор для ИФА Endothelin 1 ELISA Kit (Biomedica, Австрия). Анализ полученных результатов производился с помощью спектрофотометра Model 680 (Bio-Rad, США).

Статистический анализ

Анализ данных производился с помощью статистического пакета «Statistica 7.0» (StatSoft, США). Первичный анализ различий данных в опытных группах производился с помощью многомерного непараметрического критерия Краскела – Уоллиса (Nonparametric One-way ANOVA), значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве значимых. Последующий анализ различий в парах выполнялся с помощью метода множественных сравнений по критерию Краскела – Уоллиса для показателей со статистически значимой разницей по данным многомерного анализа. Значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве значимых. Данные представлены в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение».

Результаты исследования

Оценка стабильности микросфер.

Анализ стабильности микросфер в фосфатном буфере показал, что легкое набухание происходило к 14-у дню наблюдения, полное разрушения большинства МС – к 24-му дню. К 42-му дню фиксировались только следовые аморфные структуры измененной геометрии.

Выживаемость животных

В ходе моделирования выживаемость в группе МС8 составила 50 % (7 крыс). Во всех случаях гибели животных причиной смерти была острая правожелудочковая недостаточность, наступающая в пределах 1 ч после введения микросфер. В остальных группах потерь животных в ходе эксперимента не было.

Тредмил-тест

Через 6 недель, по данным тредмил-теста, дистанция, пробегаемая животными, была значительно меньше в группах МС4 и МС8 по сравнению с

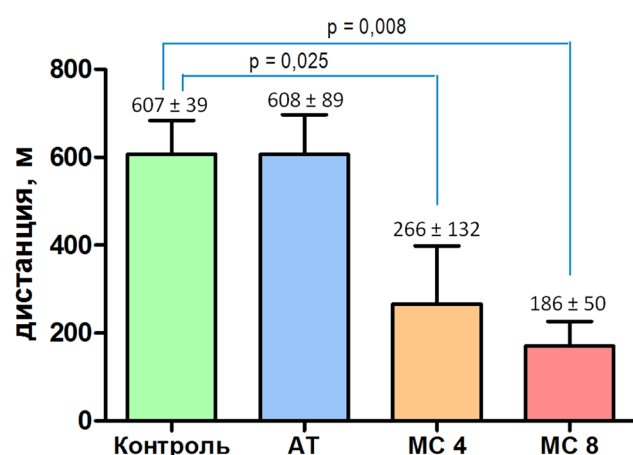


Рис. 1. Оценка толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста через 6 недель после последнего введения эмболизирующих частиц

Fig. 1. Evaluation of exercise tolerance according to the treadmill test in 6 weeks after the last injection of embolization particles

контрольной группой ($p=0,025$ и $p=0,008$ соответственно). Различия между группами МС4 и МС8 были незначимыми. Значимых различий в толерантности к физической нагрузке между применением АТ и группой контроля также выявлено не было (рис. 1).

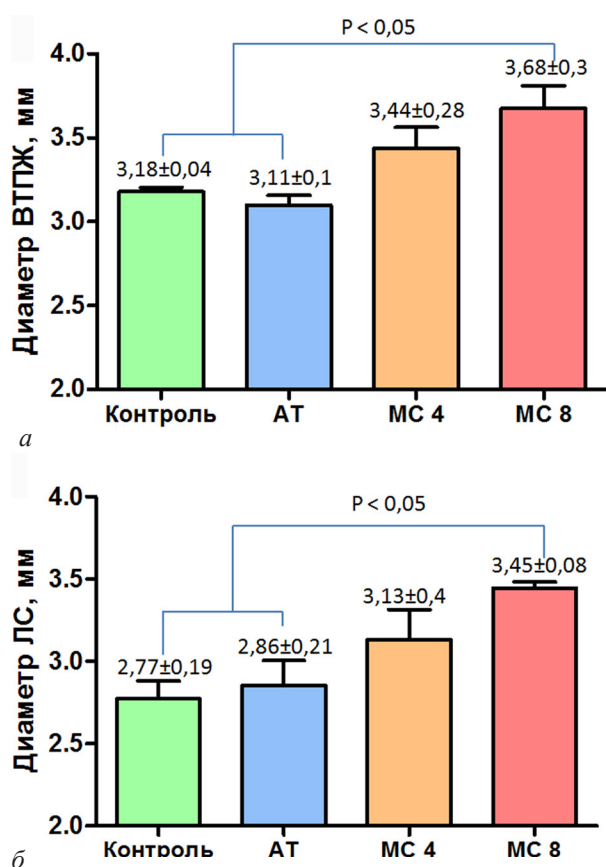


Рис. 2. Оценка ремоделирования выносящего тракта правого желудочка и легочного ствола по данным ЭХО-КГ через 6 недель после последнего введения эмболизирующих частиц:

а – диаметр выносящего тракта ПЖ (ВТПЖ) (мм); б – диаметр легочного ствола (ЛС) (мм); в – репрезентативное изображение сердца (В-режим) животного из группы МС 8, сфокусированное на уровне ВТПЖ и ЛС, в короткой парастернальной позиции

Fig. 2. Assessment of remodeling of the right ventricle outflow tract (RVOT) and pulmonary trunk according to the echocardiography in 6 weeks after the last injection of embolization particles:

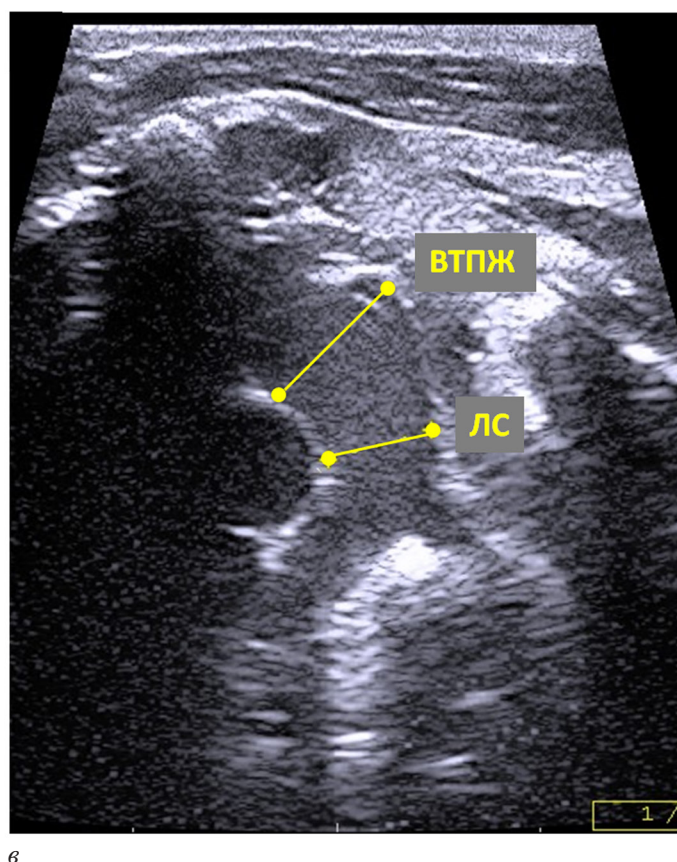
а – right ventricle outflow tract diameter (ВТПЖ) (mm); б – diameter of the pulmonary trunk (ЛС) (mm); в – the representative image of an animal heart (B-mode) from the MC 8 group, focused on ВТПЖ and ЛС level, using the parasternal short axis view

Эхокардиографическое исследование

Данные ЭХО-КГ свидетельствуют о значимом, по сравнению с контролем и АТ, увеличении диаметров ВТПЖ и ЛС в группе МС8 ($p<0,05$ в обоих случаях). Значимых различий между МС4 и МС8 по этим параметрам достигнуто не было. Применение АТ не приводило к значимому изменению диаметра ВТПЖ и ЛС (рис. 2). По данным доплерографического исследования, максимальная скорость потока в ЛС ($V_{\max}$ ЛС) была значимо меньше в группах МС4 и МС8 по сравнению с контролем и значимо не различалась между группами применения микросфер. Эти данные указывают на меньший градиент давления ПЖЛС и косвенно свидетельствуют о повышении давления в ЛС (рис. 3).

Систолическая функция ПЖ и ЛЖ, измеренная с помощью TAPSE и ФУ соответственно, во всех исследуемых группах оставалась в пределах нормы (рис. 4).

Систолическое давление в правом желудочке. Через 6 недель, по данным катетеризации ПЖ, уровень СДПЖ в группе контроля составил ($21,3 \pm 2,5$) мм рт. ст. СДПЖ в группе АТ значимо не отличалось от контроля и составляло ($21,2 \pm 3,6$) мм рт. ст. В группе МС4 отмечалась статистически незначимая тенденция к повышению



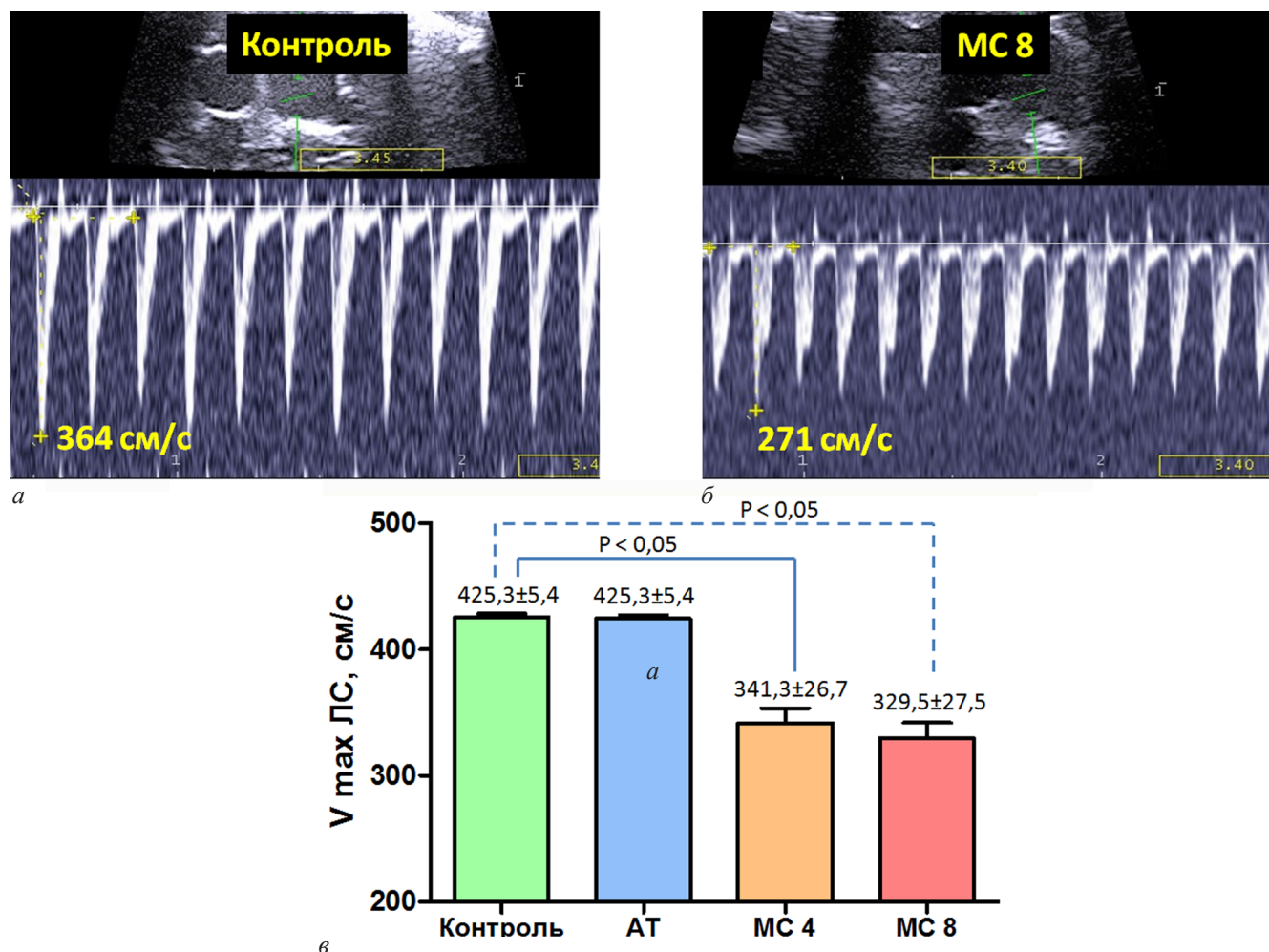


Рис. 3. Допплерографическое исследование потока в легочном стволе по данным ЭХО-КГ через 6 недель после последнего введения эмболизирующих частиц:

а – репрезентативное изображение потока в ЛС у животного из контрольной группы; *б* – репрезентативное изображение потока в ЛС у животного из группы МС 8; *в* – максимальная скорость потока в ЛС в исследуемых группах

Fig. 3. Doppler study of the flow in the pulmonary trunk (ЛС) according to echocardiographic studies 6 weeks after the last injection of embolization particles:

а – the representative image of the flow in the pulmonary trunk of an animal from control group; *б* – the representative image of the flow in the pulmonary trunk of an animal from the group MC8; *в* – the maximal flow rate in the pulmonary trunk in studied groups

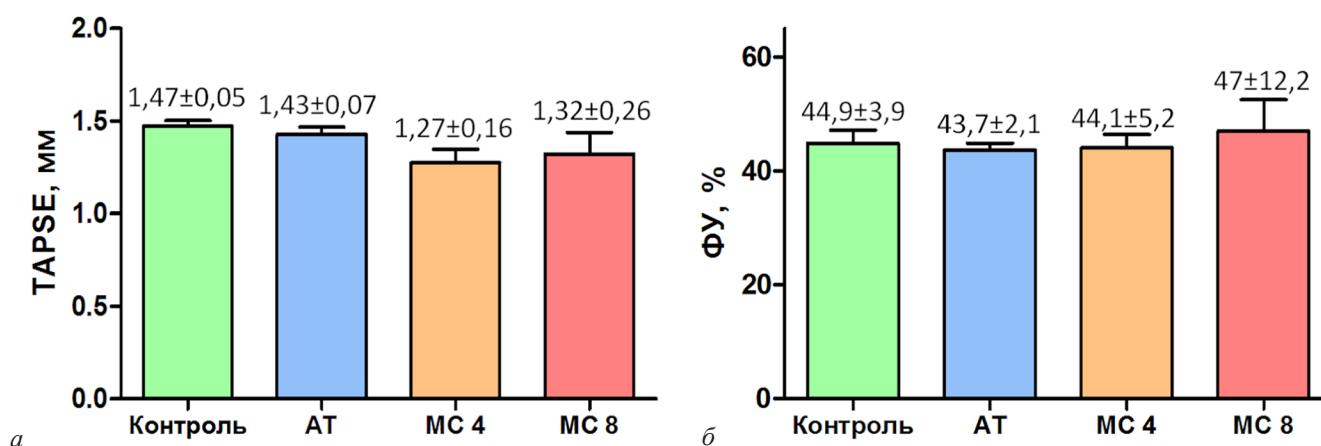


Рис. 4. Оценка систолической функции левого и правого желудочка с помощью ЭХО-КГ через 6 недель после последнего введения эмболизирующих частиц:

а – систолическая функция ПЖ, оцененная с помощью систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE);
б – систолическая функция ЛЖ, оцененная с помощью фракции укорочения (ФУ)

Fig. 4. Assessment of the systolic function of the left and right ventricle using echocardiography 6 weeks after the last injection of embolization particles:

а – RV systolic function, estimated using the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE); *б* – LV systolic function, estimated using the shortening fraction (ФУ)

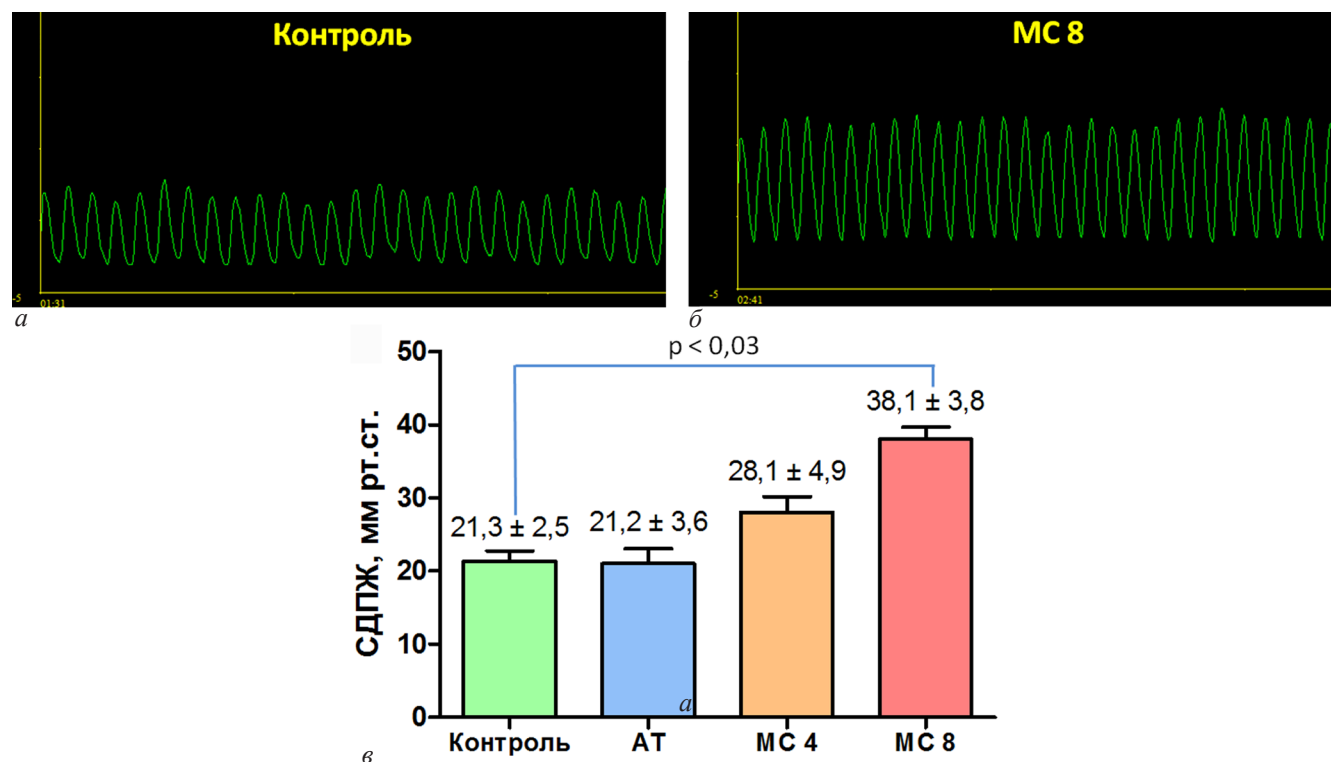


Рис. 5. Систолическое давление в правом желудочке по данным его катетеризации с прямой манометрией через 6 недель после последнего введения эмболизирующих частиц: а, б – репрезентативные записи давления в ПЖ у животных из группы контроля и МС8 соответственно; в – уровень СДПЖ

Fig. 5. Right ventricle systolic pressure according to catheterization with direct manometry in 6 weeks after the last injection of embolization particles: а, б – representative records of the right ventricle systolic pressure in animals from the control group and MS8, respectively; в – right ventricle systolic pressure



Рис. 6. Гистологические изменения в легких в группе применения микросфер через 2 недели после последнего введения эмболизирующих частиц

Fig. 6. Histological changes in the lungs in the group using the microspheres in 2 weeks after the last injection of embolization particles

СДПЖ ((28,1±4,9) мм рт. ст.). Значимое повышение СДПЖ по сравнению с контролем отмечалось только в группе МС8 ((38,1±3,8) мм рт. ст., $p < 0,03$ в сравнении с контролем) (рис. 5).

Гистологическое исследование сосудов легких

По данным гистологического исследования через 2 недели после последнего введения эмболизирующих частиц, в группах МС4 и МС8 отмечались

множественные эмболы в просвете ветвей легочной артерии, выраженное перифокальное воспаление, утолщение стенки ветвей легочной артерии. Кроме того, были выявлены изменения со стороны бронхиальных артерий: увеличение их диаметра, утолщение сосудистой стенки (рис. 6). В группе применения АТ существенных изменений по сравнению со здоровыми животными в структуре сосудистого русла легких выявлено не было.

Через 6 недель после последнего введения эмболизирующих частиц индекс гипертрофии в группах МС4 и МС8 был значимо выше по сравнению с группой контроля ($p=0,04$ и $p=0,006$ соответственно). При использовании АТ через 6 недель значимых различий в индексе гипертрофии сосудистой стенки по сравнению с контрольной группой выявлено не было (рис. 7). По данным окраски Picro Sirius Red, в группах МС4 и МС8 отмечался значимо больший фиброз сосудистой стенки.

Иммуноферментный анализ содержания эндотелина-1 в крови

По данным иммуноферментного анализа, уровень эндотелина-1 в крови через 6 недель после последнего введения эмболизирующих частиц в группе контроля составил $4,13 \pm 0,63$ фемтомоль/мл. Содержание эндотелина-1 в группах АТ и МС4 ($4,37 \pm 0,45$), ($4,99 \pm 0,74$) фемтомоль/мл соответственно) значимо не отличалось от группы контроля. Значимое повышение уровня эндотелина-1 отмечалось только в группе МС8 ($8,11 \pm 0,32$) фемтомоль/мл, $p < 0,05$ в сравнении с контролем).

Обсуждение

В результате проведенной работы создана новая модель ХТЭЛГ, характеризующаяся стойким повышением давления в легочной артерии, снижением толерантности к физической нагрузке, появлением гистологических изменений, характерных для ХТЭЛГ: редукцией сосудистого русла за счет закрытия субсегментарных/сегментарных/дистальных ветвей легочной артерии, гипертрофией и фиброзом сосудистой стенки, утолщением интимы ветвей легочной артерии.

Несмотря на высокую смертность в группе МС8, именно в этой группе отмечалось стойкое повышение систолического давления в легочной артерии через 6 недель после введения эмболизирующих частиц, что является обязательным критерием ХТЭЛГ. Кроме того, только в группе МС8 отмечалось значимое повышение уровня эндотелина-1, что указывает на возникновение значимой системной эндотелиальной дисфункции на фоне выраженных структурных изменений малого круга кровообращения.

С другой стороны, введение микросфер по протоколу группы МС4, несмотря на нестабильность повышения давления в легочной артерии, также приводило к характерным гистологическим и эхокардиографическим изменениям в малом круге кровообращения, снижению толерантности к физической нагрузке. Учитывая большую простоту моделирования и лучшую выживаемость животных по сравнению с группой МС8, этот протокол может быть использован при изучении различных вариантов посттромбоэмболического синдрома.

Применение аутологических тромбов по исследуемому протоколу не привело к значимым морфофункциональным изменениям во всех исследованных точках. Отсутствие изменений, вероятно, связано с высокой активностью фибринолитической системы крыс [9]. Таким образом, применение аутологических

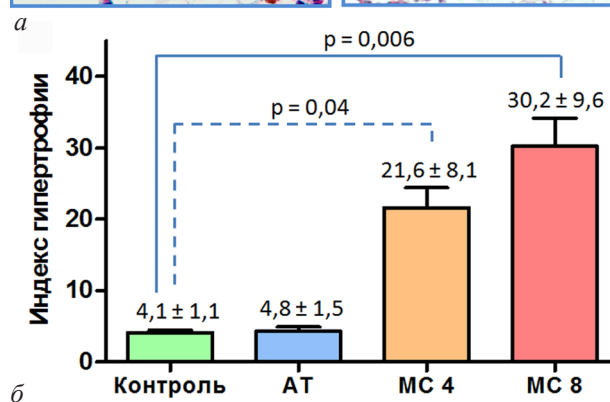
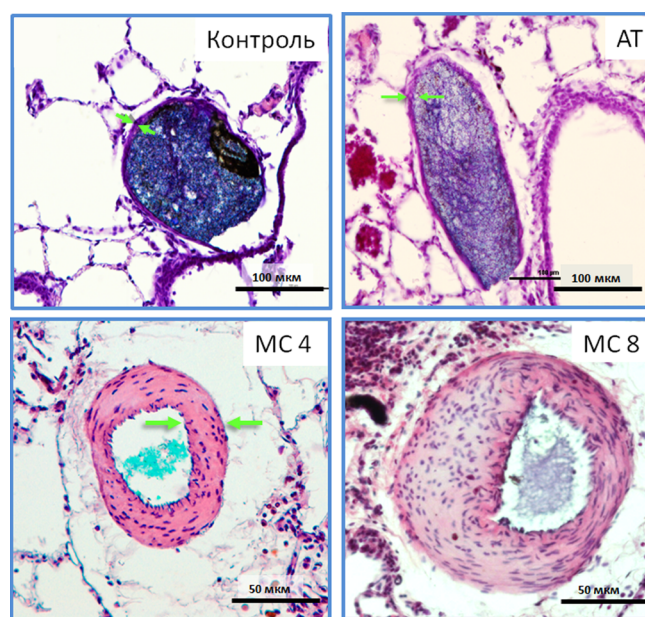


Рис. 7. Гистологические изменения ветвей легочной артерии через 6 недель после последнего введения эмболизирующих частиц:

а – репрезентативные микрофотографии субсегментарных ветвей легочной артерии из разных групп; б – индекс гипертрофии ветвей легочной артерии

Fig. 7. Histological changes in the branches of the pulmonary artery in 6 weeks after the last injection of embolization particles: а – representative microphotographs of subsegmental branches of the pulmonary artery from different groups; б – pulmonary arterial hypertrophy index

тромбов у крыс может быть рекомендовано только для изучения раннего периода ТЭЛА.

Дополнительным преимуществом использования микросфер из альгината натрия является возможность заключения в них тромботической массы с эффектом замедленного высвобождения биологически активных веществ, секретируемых тромбоцитами (серотонин, бета-тромбоглобулин, тромбоспондин, ионы кальция и др.) и продуктов деградации фибрина, что позволяет дополнительно повысить соответствие патогенеза с моделируемой патологией [15].

Таким образом, разработанная модель может быть использована для изучения патогенеза ХТЭЛГ и хронической тромбоэмболической болезни, а также проведения доклинических исследований новых лекарственных субстанций, направленных как на селективную вазодилатацию сосудов малого круга кровообращения, так и на улучшение прогноза выживаемости путем их антифибротических, противовоспалительных и антипролиферативных свойств.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Бокерия Л. А., Затевахин И. И., Кириенко А. И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике венозных тромбозмических осложнений // Флебология. – 2015. – Т. 9. № 4/2. – С. 4–46. [Bockeria LA, Zatevakhin II, Kirienko AI et al. Russian clinical guidelines on the diagnosis, treatment, prevention of venous thromboembolic complications. Phlebology. 2015;9(4/2):4–46. (In Russ.)].
2. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb. Res.* 2016;137:3–10. Doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.033.
3. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur. Respir. J.* 2013;41(2):462–468. Doi: 10.1183/09031936.00049312.
4. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982;81(2):151–158.
5. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28(6):221–226. Doi: 10.1016/j.blre.2014.07.003.
6. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart. J.* 2014;14;35(43):3033–69, 3069a–3069k. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
7. Deng C, Wu D, Yang M et al. Expression of tissue factor and forkhead box transcription factor O-1 in a rat model for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016;42(4):520–528. Doi: 10.1007/s11239-016-1413-9.
8. Deng C, Zhong Z, Wu D et al. Role of FoxO1 and apoptosis in pulmonary vascular remodeling in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sci. Rep.* 2017;23;7(1):2270. Doi: 10.1038/s41598-017-02007-5.
9. Runyon MS, Gellar MA, Sanapareddy N et al. Development and comparison of a minimally-invasive model of autologous clot pulmonary embolism in Sprague-Dawley and Copenhagen rats. *Thromb. J.* 2010;11;8:3. Doi: 10.1186/1477-9560-8-3.
10. Toba M, Nagaoka T, Morio Y et al. Involvement of Rho kinase in the pathogenesis of acute pulmonary embolism-induced polystyrene microspheres in rats. *Am J Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2010;298(3):297–303. Doi: 10.1152/ajplung.90237.2008.
11. Watts JA, Marchick MR, Gellar MA, Kline JA. Up-regulation of arginase II contributes to pulmonary vascular endothelial cell dysfunction during experimental pulmonary embolism. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014;24(4):407–413 Doi: 10.1016/j.pupt.2011.01.009.
12. Arias-Loza PA, Jung P, Abeßer M et al. Development and Characterization of an Inducible Rat Model of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Hypertension.* 2016;67(5):1000–1005. Doi: 10.1016/j.pupt.2011.01.009.
13. Карпов А. А., Пузанов М. В., Альмухаметова Ф. Р. и др. Микроинкапсулирование мезенхимных стволовых клеток как инструмент для изучения механизмов клеточной терапии при инфаркте миокарда // Регионарное

кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16. № 2. – С. 75–82. [Karpov AA, Puzanov MV, Almukhametova FR et al. Microencapsulation of mesenchymal stem cells as a tool for studying the mechanisms of cell therapy in myocardial infarction. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2017;16(2):75–82. (In Russ.)]

14. Каркищенко Н. Н., Каркищенко В. Н., Шустов Е. Б. и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность: метод. реком. – М.: ФМБА России, 2017. – С. 70. [Karkishchenko NN, Karkishchenko VN, Shustov EB et al. Biomedical (preclinical) study of drugs affecting physical performance. *Guidelines.* Moscow, FMBA Russia. 2017:70. (In Russ.)].

15. Способ моделирования хронической тромбозмической легочной гипертензии // Патент России № 2675353. 2018. Бюл. № 35. / Карпов А. А., Ломакина А. М., Черепанов Д. Е. и др. [Karpov A. A., Lomakina A. M., Cherepanov D. E. (2018). *Method of modeling chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, Pat. No. 2675353; Russian Federation].

Информация об авторах

Карпов Андрей Александрович – канд. мед. наук, врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: Karpov_AA@almazovcentre.ru.

Аникин Никита Алексеевич – студент ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: freedomofstyle@yandex.ru.

Черепанов Дмитрий Евгениевич – врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: ced678@mail.ru.

Михайлова Александра Михайловна – ординатор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: aechika82@mail.ru.

Краснова Марина Викторовна – аспирант ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, e-mail: marina.krasnova@pharminnotech.com.

Смирнов Сергей Сергеевич – студент ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: saveliy.morozov.96@mail.ru.

Буненков Николай Сергеевич – аспирант ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: bunenkov2006@gmail.com.

Чефу Светлана Григорьевна – канд. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальных исследований ЦЛМ, e-mail: chefusveta@yandex.ru.

Ивкин Дмитрий Юрьевич – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, директор центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, e-mail: ivkin.mail.ru@mail.ru.

Моисеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, профессор, директор Института сердца и сосудов, главный научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

Галагуза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Author information

Karpov Andrei A. – Candidate of Medical Sciences, Doctor Almazov National Medical Research Centre, e-mail: Karpov_AA@almazovcentre.ru.

Anikin Nikita A. – student of the First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, e-mail: freedomofstyle@yandex.ru.

Cherepanov Dmitry E. – doctor Almazov National Medical Research Centre, e-mail: ced678@mail.ru.

Mikhailova Alexandra M. – intern of First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, e-mail: aechika82@mail.ru.

Krasnova Marina V. – graduate student of the Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, e-mail: marina.krasnova@pharminnotech.com.

Smirnov Sergey S. – student of the First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, e-mail: saveliy.morozov.96@mail.ru.

Bunenkov Nikolay S. – postgraduate student of the First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, e-mail: bunenkov2006@gmail.com.

Chefu Svetlana Grigorievna – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Experimental Research, TsLM, e-mail: chefusveta@yandex.ru.

Ivkin Dmitry Yuryevich – Director of the Center for Experimental Pharmacology of the Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, email: ivkin.mail.ru@mail.ru.

Moiseeva Olga Mikhailovna – Deputy Director of the Institute, Head of the Research Department of Noncoronary Heart Disease, MD, DSc, Professor, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

Galagudza Michael M. – MD, Dr. Med. Sci., Professor and Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor at the Department of Pathophysiology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: galagoudza@mail.ru.

УДК [616.24-005.98:612.215.8]–092.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-96-103

Д. В. СУЛТАНОВ¹, В. К. ХУГАЕВА¹, А. В. АРДАСЕНОВ¹,
А. А. КОВАЛЕНКО^{1,2}, А. М. ЗАСЕЕВА¹

Микроциркуляция легких при остром отеке легких

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: vhugaeva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 31.01.19; принята к печати 15.02.19

Резюме

Введение. Актуальность работы определяется высокой смертностью при остром отеке легких (ООЛ), быстротой развития процесса, отсутствием эффективных способов лечения и комплексных исследований острого отека легких с использованием прижизненных методов исследования.

Цель – комплексное изучение патогенеза ООЛ в эксперименте в условиях биомикроскопии.

Материал и методы. Биомикроскопия легких крысы с помощью камеры, лазерная доплеровская флоуметрия легких, морфологическое и гистологическое изучение легких.

Результаты. С помощью прямых и косвенных методов изучена микроциркуляция легких в динамике развития ООЛ, показана определяющая роль лимфатических микрососудов в патогенезе ООЛ.

Выводы. Все изученные показатели дополняли друг друга и являлись следствием нарушения микроциркуляции в кровеносных и лимфатических микрососудах легких. У выживших животных с ООЛ имело место первоначальное восстановление лимфотока в легких. Восстановление венолярного тонуса, снижение отека в интерстиции легких и морфологические проявления возникали после восстановления лимфоциркуляции, что свидетельствует в пользу определяющей роли лимфатической системы в патогенезе ООЛ.

Необходимо создание фармакологических средств, обладающих лимфостимулирующей активностью.

Ключевые слова: легкие, острый отек, микроциркуляция, биомикроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, гистология

Для цитирования: Султанов Д. В., Хугаева В. К., Ардашенов А. В., Коваленко А. А., Засеева А. М. Микроциркуляция легких при остром отеке легких. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):96–103. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-96-103

UDC [616.24-005.98:612.215.8]–092.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-96-103

D. V. SULTANOV¹, V. K. KHUGAEVA¹, A. V. ARDASENOV¹,
A. A. KOVALENKO^{1,2}, A. M. ZASEEVA¹

Microcirculation of the lungs in acute pulmonary edema

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russia, Moscow

125315, Russia, Moscow, Baltic street, 8

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow

119991, Russia, Moscow, Trubeckaya street, 8

e-mail: vhugaeva@mail.ru

Received 31.01.19; accepted 15.02.19

Summary

Introduction. The relevance of the work is determined by the high mortality in acute pulmonary edema (APE), the speed of development of the process, the lack of effective methods of treatment and comprehensive studies of acute pulmonary edema used in vivo methods of research.

The aim of this work was to study the pathogenesis of APE in the experiment using biomicroscopy.

Material and methods. The microcirculation of lungs was studied in the dynamics of APE by direct and indirect methods: biomicroscopy of lungs using the chamber of the rat, laser Doppler flowmetry of the lungs, morphological and histological examination of lungs.

Results. The decisive role of lymphatic microvessels in the pathogenesis of APE was shown. All studied indicators complemented each other and were the result of impaired microcirculation in the blood and lymph microvasculature of the lungs. In the surviving animals with APE, there was an initial recovery of lymph flow in the lungs. Restoration of venular

tone, reduction of edema in the interstitium of the lungs and morphological manifestations occurred after restoration of lymphocirculation, which is in favor of the decisive role of the lymphatic system in the pathogenesis of APE. It is necessary to create pharmacological agents with lymph-stimulating activity.

Keywords: lungs, acute edema, microcirculation, biomicroscopy, laser Doppler flowmetry, histology

For citation: Sultanov D. V., Khugaeva V. K., Ardasenov A. V., Kovalenko A. A., Zaseeva A. M. Microcirculation of the lungs in acute pulmonary edema. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(1):96–103. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-96-103

Введение

Актуальность проблемы терапии и профилактики острого отека легких (ООЛ) связана с быстротечностью процесса и высокими показателями смертности среди больных, достигающими 70 % [1, 2], а с учетом использования современных методов лечения – до 22–44 % [3, 4]. ООЛ является не только тяжелой патологией, но и часто встречающимся осложнением различных заболеваний [5, 6]. У пожилых людей, страдающих различными заболеваниями, непосредственной причиной смерти являются застойные явления в легких, переходящие в пневмонию и отек. В статистику смертности от отека легких вносит свой вклад частое развитие послеоперационных пневмоний.

При изучении патогенеза ООЛ основное внимание уделялось состоянию дыхательной функции легких, центрального кровообращения, значительно меньшее – регионарной гемодинамике. Исследования микроциркуляции (МЦ) легких в условиях биомикроскопии даже в экспериментах проводили с использованием преимущественно гистологического метода. Причина недостаточной изученности легких в прижизненных условиях объясняется методическими трудностями, поскольку требуется вскрытие грудной клетки, использование искусственного дыхания, и главная трудность – биомикроскопия непрерывно движущегося объекта. Обнаружено несколько методических работ по изучению МЦ легких, в которых даются общие представления о структуре и функционировании МЦ русла легких в норме, при лучевой болезни, гипоксической гипоксии и экспериментальной пневмонии [7–12]. Исследований по МЦ легких при ООЛ нами не обнаружено.

Лимфатическая система играет одну из основных ролей в регуляции водно-электролитного обмена организма, в частности, в легких [13, 14]. В то же время роль лимфатической системы и микролимфоциркуляции в процессе развития отека легких в условиях биомикроскопии изучены недостаточно.

В связи с вышеизложенным, **целью** исследования явилось комплексное прижизненное изучение микроциркуляции в кровеносных и лимфатических сосудах легких с использованием прямых и косвенных методов исследования МЦ, а также традиционных морфологических и гистологических методов для выявления патогенетических особенностей острого отека легких.

Материал и методы исследования

Исследования проводились на 80 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г (6 месяцев). Эксперименты проводились в соответствии с правилами работы с животными, указанными в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета Евро-

пейского союза по охране животных, используемых в научных целях (Директива 2010/63/EU, 2012).

Всех крыс, используемых в экспериментах, предварительно наркотизировали. В качестве наркоза использовали внутримышечное введение 8 % раствора хлоралгидрата (0,6 г/кг), разведенный в 0,9 % NaCl. С целью уменьшения числа экспериментальных животных одни и те же крысы использовались в нескольких исследованиях (биомикроскопия+гистология).

В работе был использован усовершенствованный метод изучения микроциркуляции легких в прижизненных условиях с помощью камеры, отличительной особенностью которого является отсутствие движения и смещения ткани легкого из-за более стабильной фиксации [15]. При таком усиленном закреплении ткани легкого появляется возможность манипуляций непосредственно на поверхности легких и наблюдения с использованием контактного объектива с увеличением $\times 10$, применять который позволяет специальная камера. При биомикроскопии проводилась регистрация диаметра широких капилляров.

В работе проводилась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с помощью прибора ЛАКК-02 (Россия, НПП «Лазма») с использованием программного обеспечения для обработки информации техники «ЛАКК», версия 3.0.2.384. Прибор ЛАКК-02 измеряет отраженный зондирующий сигнал от эритроцитов в микрососудах, находящихся не глубже 1 мм в ткани легкого. Показатель микроциркуляции, косвенно отражающий скорость капиллярного кровотока в легких, регистрировали в условных единицах. Регистрация показателя микроциркуляции в контрольной группе продолжалась в течение 15 мин. За среднюю величину принимали 100 %. Все дальнейшие значения рассчитывались в процентах относительно средней величины. Кардиогенный острый отек легких создавали с помощью внутрибрюшинного введения адреналина гидрохлорида (0,1 %-й раствор) в дозе 1 мл на 100 г массы крысы (10 мг/кг). Модель отличалась простотой исполнения и стандартностью воспроизведения острого отека легких.

Оценка тяжести острого отека легких у животных проводилась на основании морфологического исследования ткани легких. Количественная оценка проводилась путем определения легочного коэффициента (ЛК) (отношение массы легочного комплекса к массе животного) [16, 17]:

$$\text{ЛК} = \frac{\text{масса легких(г)} \cdot 1000}{\text{масса животного (г)}}$$

и сухого остатка легких (СО), определяемого для оценки количества избыточной жидкости в легких:

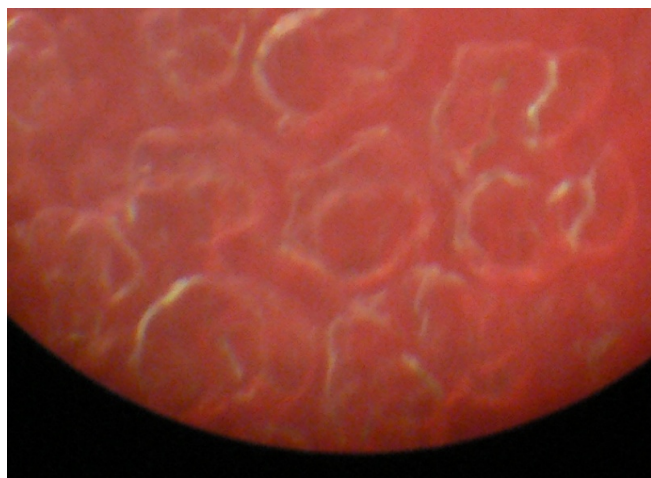


Рис. 1. Фрагмент микроциркуляторного русла легкого крысы. Биомикроскопия. Увеличение: об. $\times 40$, ок. $\times 10$

Fig. 1. Fragment of the microvasculature of the rat lung. Biomicroscopy. Increase: about. $\times 40$, approx. $\times 10$

СО (указывается в %) = масса высушенных легких / масса влажных легких.

После фиксации легочных комплексов в нейтральном 10 %-м растворе формалина, заливки парафином, изготовления срезов с помощью микротомы «Microm 340E» и окраски срезов гематоксилином и эозином проводилось гистологическое исследование легких.

В ходе экспериментальных работ проводилась фото- и видеосъемка микрососудов легких с использованием камеры DCM-310. Микроскопирование проводилось с использованием микроскопов ЛЮ-МАМ И-2 («ЛОМО», Россия) и МБИ-15 (увеличение от $\times 20$ до $\times 600$), окуляры с увеличением $\times 7$, $\times 8$, $\times 10$, $\times 15$ и объективы с увеличением $\times 2$, $\times 8$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. Для биомикроскопии легких использовался контактный объектив «ЛОМО» с увеличением $\times 10$.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ «Statistica 6.0» и программы «Microsoft Office Excel 2003». Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

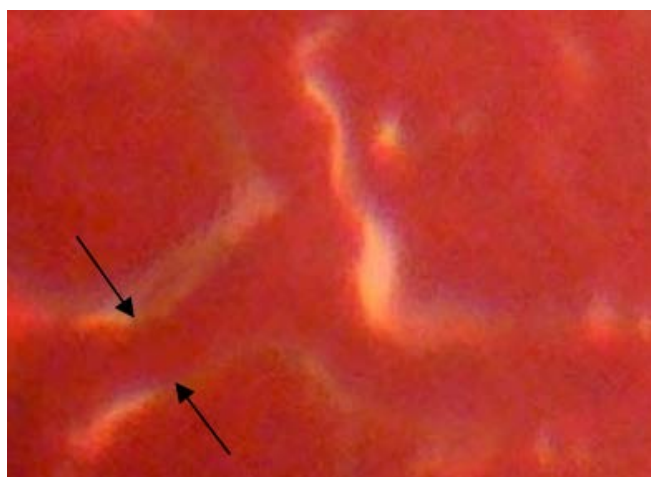
Экспериментальные животные в зависимости от выживаемости и продолжительности жизни при остром отеке легких, вызванном адреналином, были разделены на 3 группы: 1-я – погибшие в течение 10 мин после введения адреналина составили 71 % исследованных животных; 2-я – погибшие в течение 1-х суток после введения – 16,1 %; 3-я – выжившие крысы – 12,9 %. У 1-й группы животных кровоизлияния обнаруживаются на всей поверхности легких. Известно, что распространение отека легких начинается от корней легких, а затем в процесс вовлекаются дистальные отделы легких [13]. При этом у животных 1-й группы размеры легких во всех случаях имели нормальные размеры.

Микроциркуляция легких по данным биомикроскопии

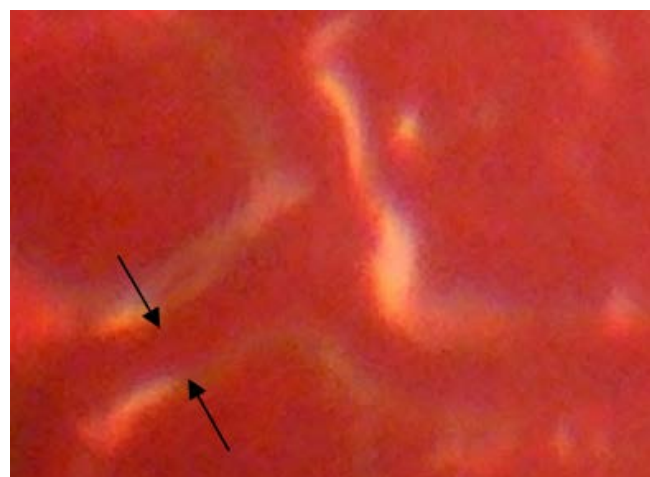
Микроциркуляторное русло легких имеет сетевидный тип строения, и в нем определяется два типа капилляров – широкие капилляры и узкие капилляры. Наше исследование было посвящено изучению состояния широких капилляров, в связи с тем, что их относят к капиллярам магистрального типа. Они имеют стабильную гемодинамику, и их реакция на введение исследуемых веществ будет наиболее наглядной.

Диаметр широких капилляров варьирует от 20 до 50 мкм. Они образуют ячейки, в каждой из которых располагается альвеола. Легочные капилляры с сетевидным типом строения (рис. 1) хорошо анастомозируют между собой, что в значительной мере способствует выполнению легкими своих основных функций. При биомикроскопии поверхности легких у животных во время вдоха и выдоха определяется изменение диаметра широких капилляров в такт дыханию (рис. 2). Поэтому все измерения производились только в одном положении – на вдохе.

Скорость кровотока в широких капиллярах высокая, что не позволяло визуализировать в ней отдельные форменные элементы. Движение крови в ши-



а



б

Рис. 2. Изменения диаметра широкого капилляра вслед за экскурсией легких:

а – вдох (35,8 мкм); б – выдох (32,1 мкм). Биомикроскопия. Увеличение: об. $\times 40$, ок. $\times 15$

Fig. 2. Changes in the diameter of the wide capillary following a tour of the lungs:

а – a breath (35,8 microns); б – exhale (32.1 microns). Biomicroscopy. Increase: about. $\times 40$, approx. $\times 15$

Таблица 1

Изменение диаметра широких капилляров легкого крыс в контроле и при введении адреналина в условиях биомикроскопии

Table 1

The change in the diameter of the wide capillaries of the lung of rats in the control and at the introduction of adrenaline in terms of biomicroscopy

№ п/п	n	Воздействие	Диаметр широких капилляров, мкм			
			исходное состояние	1–10 мин	11–30 мин	30–60 мин
I	5	Интактное животное	35,8±0,7	35,8±1,1	36,0±1,0	35,6±1,0
II	5	0,9 % NaCl	35,6±1,3	36,2±1,1	35,8±0,9	36,0±0,8
III	10	Адреналин 0,1 %–1,0 мл/100 г	36,0±0,8	65,1±2,0*	62,2±1,8*	60,4±1,1*

Примечание: n – число животных; * – достоверное отличие от контролей.

роких капиллярах непрерывное. Пульсирующего и маятникообразного движения крови визуально не наблюдалось. Направление тока крови в капиллярах во всех исследованиях оставалось неизменным.

При биомикроскопии субплевральной поверхности легочной ткани у интактных животных на протяжении всего времени исследования визуальные изменения не фиксировались. Определялась высокая скорость кровотока. Ток крови имел непрерывный и стабильный характер течения.

Среднее значение диаметра наблюдаемых микрососудов на всем протяжении биомикроскопии практически не изменялось и колебалось в диапазоне от 35 до 36 мкм (табл. 1).

Из данных табл. 1 видно, что сходная картина наблюдалась в группе животных с внутрибрюшинным введением 0,9 % NaCl. Наблюдалась высокая скорость кровотока и его стабильный характер. На протяжении всего исследования диаметр микрососудов во всех группах достоверно не изменялся ($p>0,05$).

Внутрибрюшинное введение адреналина (10 мг/кг) характеризовалось значительными нарушениями циркуляции крови по микрососудам легких. Спустя

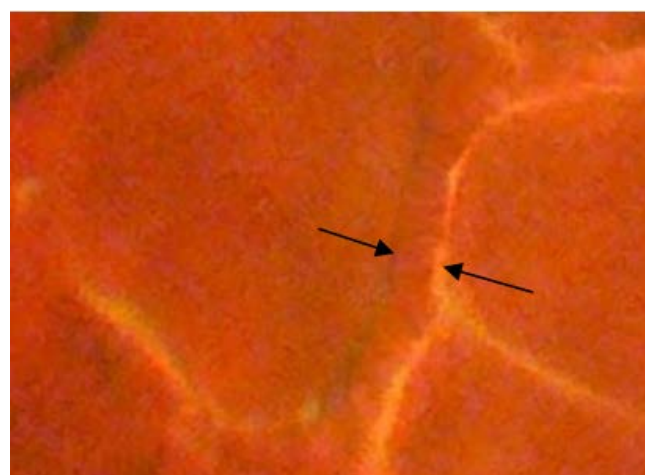
5–10 с после введения адреналина в 100 % исследований скорость кровотока заметно падала. Появлялось маятникообразное и пульсирующее движение форменных элементов крови. В 70 % случаев в течение 10 мин происходила полная остановка кровотока. У 20 % подопытных животных маятникообразное движение форменных элементов крови наблюдалось в интервале времени до 60 мин, заканчивавшееся так же полной остановкой кровотока и смертью животного. Только у 10 % животных кровотоки не останавливались и со временем начинал восстанавливаться.

Восстановление продвижения форменных элементов крови начиналось с усиления маятникообразного движения. В дальнейшем происходило ускорение тока форменных элементов крови. Но до исходного состояния кровотоков не восстанавливался. Мы предполагаем, что возврат скорости кровотока к исходным значениям вероятен на протяжении длительного времени (сутки), однако его биомикроскопическое наблюдение является технически невозможным.

После внутрибрюшинного введения адреналина (табл. 1) просвет широких капилляров легких значительно увеличивался в первые 10 мин (рис. 3).



а



б

Рис. 3. Увеличение диаметра широкого капилляра легкого после внутрибрюшинного введения адреналина:

а – исходное состояние; б – введение адреналина. Биомикроскопия. Увеличение: об. ×40, ок. ×15

Fig. 3. Increasing the diameter of the broad lung capillary after intraperitoneal the introduction of adrenaline:

а – the initial state; б – the introduction of adrenaline. Biomicroscopy. Increase: about. ×40, approx. ×15

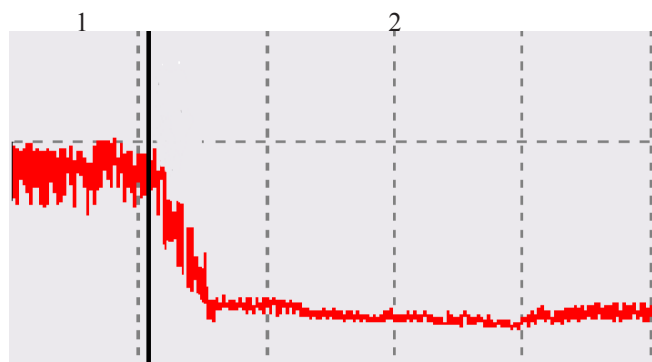


Рис. 4. Снижение ПМ в ответ на введение адреналина при ООЛ по данным ЛДФ. Сплошной линией обозначен момент внутривенного введения адреналина (0,1 % – 1,0 мл/100 г массы животного). Интервал между пунктирными линиями соответствует 1 мин (по горизонтали) и 20 условным единицам, принимаемым за 100 % (по вертикали):

1 – исходное значение ПМ; 2 – значение ПМ после введения адреналина

Fig. 4. The decrease in PM in response to the introduction of adrenaline in APE according to LDF. The solid line represents the moment of intraperitoneal injection adrenaline (0.1 % – 1.0 ml / 100 g animal mass). Interval between dotted lines corresponds to 1 minute (in horizontal) and 20 conditional unit corresponding 100 % (in vertical):

1 – the initial value of the PM; 2 – PM value after adrenaline administration

Диаметр широких капилляров становился достоверно больше в 1,8 раза по сравнению с диаметром широких капилляров в исходном состоянии ($p < 0,05$). В течение 1 ч после введения адреналина происходило постепенное уменьшение диаметра капилляров. Однако при обработке данных значимых различий между диаметром капилляров в первые 10 мин и в последующий час не выявлено ($p > 0,05$).

Микроциркуляция легких по данным лазерной доплеровской флоуметрии

Для получения данных по микроциркуляции легких на основе ЛДФ применялся прибор ЛАКК-02. С его помощью оценивали показатель микроциркуляции (ПМ) с поверхности легких крыс при воздействии исследуемых веществ.

Регистрация ПМ в контрольной группе продолжалась на протяжении 15 мин. За это время определялось несколько значений ПМ, с последующим вычислением средней величины. Средняя величина принималась за 100 %. Все дальнейшие значения рассчитывались в процентах относительно средней величины.

Данные, полученные с помощью прибора ЛАКК-02, отображены на рис. 4 и в табл. 2.

В начале исследования необходимо было проверить влияние физиологического раствора на микроциркуляцию легких. Установлено, что с течением времени после внутривенного введения растворителя ПМ постепенно снижался. Если в течение первых 10 мин среднее значение ПМ опускалось на 2,8 %, то позже его среднее значение соответствовало 89,6 %. При сравнении с результатами, полученными при биомикроскопии кровеносных микрососудов легких, определяется несоответствие, так как во время биомикроскопии скорость кровотока после введения 1,0 мл 0,9 %-го изотонического раствора NaCl не уменьшалась. Это объясняется тем, что при введении физиологического раствора происходит гемодилюция, которая снижает значение гематокрита. Как известно, принцип работы прибора ЛАКК-02 заключается в регистрации отраженного от движущихся элементов (в нашем случае это эритроциты) зондирующего сигнала. ПМ зависит от числа эритроцитов в сосудах в единице объема. Поэтому прибор, оценив полученные данные, уменьшал значение показателя микроциркуляции, хотя скорость кровотока в микрососудах при этом не уменьшалась.

При внутривенном введении адреналина, по данным прибора ЛАКК-02, происходило резкое снижение ПМ, практически сразу после введения (рис. 4). В первые 10 мин ПМ падал до 60,4 %. Максимальное снижение показателя микроциркуляции соответствовало 55,8 % и наблюдалось с 11-й минуты. Статистическая обработка данных свидетельствует о резком и стабильном снижении ПМ на протяжении всего периода наблюдения, что говорит о резком замедлении скорости кровотока.

Макроскопическое исследование легких

При исследовании легких животных, погибших в течение 10 мин, первое, что обращает на себя внимание, – это размер легких. Визуальный осмотр макропрепаратов позволил сделать вывод о значительном увеличении легких в группе животных с внутривенным введением адреналина по сравнению с контрольными группами.

В области корней легких и по всей поверхности легких отмечались массивные кровоизлияния. В группе быстро погибающих животных (через 10 м) всегда имело место образование обширного отека. В ответ на введение адреналина легочный коэффициент (ЛК) увеличился на 180 % ((19,9±0,8) ед.) по сравнению с интактными животными ((7,1±0,3) ед.), сухой остаток

Таблица 2

Влияние 0,9 %-го изотонического раствора NaCl и адреналина на ПМ по данным ЛДФ

Table 2

Effect of 0.9 % isotonic NaCl solution, and adrenaline on PM according to LDF

№ п/п	n	Воздействие	Исходное значение ПМ		Динамика ПМ (в % к исходному значению = 100 %)	
			усл. ед.	%	1–10 мин	11–60 мин
I	5	0,9 % NaCl	20,8±1,2	100,0	97,2±2,3	89,6±3,4
II	10	Адреналин	21,1±0,7	100,0	60,4±1,7*	55,8±3,5*

* – достоверность различия ($P < 0,05$) с контролем.

(СО) уменьшился на 38 % (с $21,3 \pm 0,46$ %) у интактных животных до $13,2 \pm 0,26$ %).

В группе выживших животных после развития ООЛ наблюдалась иная закономерность. ЛК в группе с введением адреналина ($12,2 \pm 0,8$ ед.) увеличился на 71,8 % по сравнению с интактными животными ($7,1 \pm 0,3$ ед.) (в 2,5 раза меньше по сравнению с животными, погибшими в течение 10 мин). СО достоверно уменьшился на 19,7 % (в 2 раза меньше по сравнению с погибшими животными через 10 мин). Следовательно, показатели ЛК и СО отражали тяжесть патологии и величину отека, развивающегося при ООЛ. Снижение размера отека может способствовать увеличению выживаемости при ООЛ. Этот фактор является одним из важнейших элементов патогенеза, требующим особого внимания при терапии ООЛ.

Микроскопическое исследование легких (гистологическое исследование)

Важным показателем, отражающим нарушения микроциркуляции при ООЛ, является состояние венул легких. В контроле (физиологический раствор, интактные животные) диаметр венул составлял $92,2 \pm 2,2$ мкм. Введение адреналина способствовало развитию застойных явлений в венулах, сохранявшееся на протяжении 3 суток. Максимальное значение диаметра венул ($170,4 \pm 2,8$ мкм) имело место в первые 10 мин после введения адреналина. В течение 1-х суток появилась тенденция к снижению диаметра до $163,3 \pm 3,7$ мкм. По прошествии более 1 суток диаметр равнялся $100,1 \pm 1,4$ мкм. Такой просвет венул был у небольшой группы выживших животных.

Толщина межалвеолярных перегородок легких также отражает степень выраженности застойных явлений в легких. Толщина межалвеолярной перегородки в контроле была $7,2 \pm 0,1$ мкм. Соответственно, через 10 мин, 1 сутки и более 1 суток после возникновения ООЛ размер увеличившейся по ширине перегородки начал снижаться: с $17,6 \pm 0,5$ мкм к $16,2 \pm 0,5$ мкм и $10,0 \pm 0,4$ мкм при сроке более суток, что соответствовало аналогичной динамике других исследованных показателей.

Наиболее важным, с нашей точки зрения, в плане поиска эффективного способа лечения ООЛ, пневмонии и застойных явлений в легких, сопровождающихся гипергидратацией легких, является состояние лимфатической системы, особенно лимфатических микрососудов. Изучение состояния ЛМ легочной ткани показало значительное увеличение диаметра ЛМ в 2 раза по сравнению с контролем в первые 10 мин и на протяжении 1-х суток после введения адреналина и развития ООЛ. Исходный диаметр ЛМ интактных животных и животных, которым вводили 1 мл физиологического раствора, был $22,3$ – $22,5$ мкм. В первые 10 мин и до 1 суток диаметр ЛМ – $(41,7 \pm 1,0)$ мкм и $(41,1 \pm 1,1)$ мкм. Расширение ЛМ свидетельствует о наличии лимфостаза и атонии ЛМ. При сроке более суток, который являлся важным критерием выживаемости небольшой группы животных, ЛМ начали функционировать и через дополнительные пути от-

тока из легких через ЛМ выводить избыток жидкости, что отразилось на восстановлении диаметра ЛМ, которые начали сокращаться. Диаметр ЛМ в срок более суток составлял $(23,1 \pm 0,4)$ мкм, т. е. восстановился исходный диаметр. Другие критерии, характеризующие ООЛ (диаметр венул, толщина межалвеолярной перегородки) показывали лишь положительную динамику, в то время как ЛМ восстановили свою функциональную активность, что позволило небольшой части животных выжить.

В работе представлены результаты комплексного изучения глобальной проблемы современности, вызывающей гибель каждого 3-го больного с острым отеком легких.

Быстрое развитие патологии, приводящей через 10 мин к летальному исходу, часто отсутствие возможности оказать быструю помощь, широкое распространение ООЛ в качестве осложнения множества других заболеваний, особенно у пожилых людей, отсутствие эффективных средств лечения делают эту проблему чрезвычайно актуальной.

Используя различные современные методы прижизненного (биомикроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия) и посмертного (морфологические, гистологические методы) исследования микрогемо- и микролимфоциркуляции, получены результаты, не противоречащие друг другу, а взаимно дополняющие, что позволяет с новых позиций оценить роль лимфатической системы в патогенезе ООЛ и ее влияние на кровеносную систему, особенно венозную. Спонтанное восстановление лимфотока при ООЛ (на это указывает восстановление диаметра ЛМ) способствует увеличению выживаемости небольшой группы животных, у которых позже устраняется отек в интерстициальном пространстве и в стенке межалвеолярных перегородок, восстанавливаются нарушенная структура легочной ткани и диаметр венул легких.

Одновременное исследование скорости кровотока в микрососудах легких прямым (биомикроскопия) и косвенным (ЛДФ) методами в ответ на введение изотонического раствора хлорида натрия в контрольных опытах показало несоответствие результатов: увеличение или неизменение при визуальном исследовании через вживленную в легкие камеру и снижение по данным ЛДФ. Подобное различие результатов связано с гемодилюцией в ответ на введение раствора. Эту особенность необходимо учитывать при использовании ЛДФ, которую необходимо дополнять прижизненной биомикроскопией для получения истинных результатов.

Роль лимфатической системы при кардиогенных отеках легких чрезвычайно важна, поскольку любые нарушения сердечной деятельности способствуют развитию застойных явлений в легких, и только активация лимфатических сосудов в качестве насоса способна быстро разгрузить миокард от повышенной нагрузки благодаря выведению избытка интерстициальной жидкости из легких не через левую перегруженную половину сердца, а наружу. Магистральные лимфатические сосуды впадают в правый венозный угол и далее в правое предсердие и правый желудо-

чек, что благоприятно влияет на снижение нагрузки на левую половину миокарда. К сожалению, в фармакопее пока не существует раздела «Лимфостимуляторы прямого действия», однако экспериментальные исследования уже показали высокую эффективность тирозинсодержащих опиоидных пептидов агонистов дельта-опиатных рецепторов и аналогов лейэнкефалина и даларгина при воспалении и ишемии [18, 19]. Ранее выполненные нами исследования позволяют рассматривать лимфатическую систему в качестве пока еще недостаточно используемого в клинике резерва нашего организма при экстремальных состояниях, к которым относится ООЛ.

Необходимо направить усилия на разработку препаратов, обладающих прямым лимфостимулирующим действием, поскольку использование различных растворов с целью стимуляции лимфообразования и увеличения скорости лимфотока способствует увеличению нагрузки на сердце и прогрессивному образованию отеков.

Выводы

Все изученные показатели дополняли друг друга и являлись следствием нарушения микроциркуляции в кровеносных и лимфатических сосудах легких. У выживших животных с ООЛ имело место первоначальное восстановление лимфотока в легких. Восстановление веноулярного тонуса, снижение отека в интерстиции легких и морфологические проявления возникали после восстановления лимфоциркуляции, что свидетельствует в пользу определяющей роли лимфатической системы в патогенезе ООЛ.

Необходимо создание фармакологических средств, обладающих лимфостимулирующей активностью.

Соответствие нормам этики

Разрешение этического комитета ФГБНУ «НИИОПП» на публикацию статьи от 15.03.19 г. Соответствие этическим принципам работы с экспериментальными животными: протоколы № 5 от 19.10.2015 г. (проект работы) и № 1 от 22.01.2019 г. (завершенное исследование).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3):814–816. Doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.3.814>.
2. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983–1993. *JAMA.* 1995;273(4):306–309. Doi: <https://doi.org/10.1097/00132586-199510000-00011>.
3. Erickson SE, Martin GS, Davis JL et al. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996–2005. *Crit Care Med.* 2009; 37(5):1574–1579. Doi: <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31819fefdf>.
4. Laycock H, Rajah A. Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Review Article *BJMP.* 2010;3(2):324. Doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2010.a047>.
5. Михайлов В. П. Патогенез отека легких. – Ярославль: ЯГМА, 2002. – 44 с. [Mikhailov VP. Pathogenesis of pulmonary edema. Yaroslavl; YAGMA, 2002:44. (In Russ.)].
6. Sedy J, Zicha J, Nedvickova J et al. The role of sympathetic nervous system in the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord-injured rats. *J. Appl. Physiol.* 2012;112(1):1–8. Doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00574.2011>.
7. Алейников С. О., Кулик А. М., Никулин В. Г. и др. Приспособительно-компенсаторные реакции микроциркуляторного русла легких при экспериментальной пневмонии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1990;(1):27–30. [Aleinikov SO, Kulik AM, Nikulin VG, Yakovleva EI, Snopova LB. Adaptive-compensatory reactions of the microvasculature of the lungs in experimental pneumonia. *Patol. fiziol. and experiment. therapy.* 1990;(1):27–30. (In Russ.)].
8. Иванов К. П., Мельникова Н. Н., Потехина И. Л. Конструкция сети микрососудов легких и особенности кровообращения в них // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 2011. – Т. 151, № 4. – С. 368–370. [Ivanov KP, Melnikova NN, Potekhina IL. The design of the network of microvessels of the lungs and the features of blood circulation in them. *Bull Experiment Biol. and Med.*, 2011;151(4):368–370. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1338-4>.
9. Красников В. Е., Колосов В. В. Методика прижизненной микроскопии легочной ткани у мелких лабораторных животных // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. 1978. – № 2. – С. 245–246. [Krasnikov VE, Kolosov VV. Methods of intravital pulmonary microscopy in small laboratory animals. *Bull Experiment Biol. and Med.* 1978;(2):245–246. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.1007/bf00800145>.
10. Маруев Д. С. Микроциркуляция в легких при лучевой болезни // Микроциркуляция. – М., 1972. – С. 193–194. [Maruev DS. Microcirculation in the lungs with radiation sickness. *Microcirculation.* Moscow, 1972:193–194. (In Russ.)].
11. Саноцкая Н. В., Мацеевский Д. Д., Алейников С. О. Легочное и бронхиальное кровообращение, микроциркуляция легких при острой гипоксической гипоксии // Успехи физиол. наук. – 1994. – Т. 25, № 4. – С. 54–58. [Sanotskaya NV, Matsievsky DD, Aleinikov SO. Pulmonary and bronchial circulation, microcirculation of the lungs during acute hypoxic hypoxia. *Successes fiziol. sciences.* 1994;25(4):54–58. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.1007/bf00791145>.
12. Tabuchi A, Mertens M, Pries A. Intravital microscopy of the murine pulmonary microcirculation. *J. Appl. Physiol.* 2008;104:338–346. Doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00348.2007>.
13. Чучалин А. Г. Отек легких. Физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких // Терапевт. арх. – 2006. – Т. 78, № 3. – С. 5–13. [Chuchalin AG. Pulmonary edema. Physiology of pulmonary circulation and pathophysiology of pulmonary edema. *Therapeutic archive.* 2006;78(3):5–13. (In Russ.)].
14. Яковлев В. Н., Алексеев В. Г. Отек легких: различия патогенеза и лечения. – М.: Наука, 2012. – 80. [Yakovlev VN, Alekseev VG. Pulmonary edema: differences in pathogenesis and treatment. Moscow, Nauka, 2012:80. (In Russ.)].
15. Султанов Д. В., Хугаева В. К. Метод прижизненного изучения микроциркуляции легких у крыс с помощью модифицированной камеры // Патолог. физиол. и экспер. терапия. – 2014. – Т. 58, № 4. – С. 102–104. [Sultanov DV, Khugaeva VK. The method of in vivo study of lung microcirculation in rats using a modified chamber. *Pathologist. fiziol. and experts. therapy.* 2014;58(4):102–104. (In Russ.)].

16. Торкунов П. А., Земляной А. В., Шабанов П. Д. Изучение противоотечного действия солей дифенилиодиния при экспериментальном токсическом отеке легких // *Эксперимент. и клин. фармакол.* – 2007. – Т. 70, № 6. – С. 36–40. [Torkunov PA, Zemlyanoy AV, Shabanov PD. Study of the anti-edema effect of diphenyliodinium salts in experimental toxic pulmonary edema. *Experimental and clinical pharmacology*. 2007;70(6):36–40. (In Russ.)].

17. Терехов И. В., Дзюба М. А., Бондарь С. С. Оценка альвеолярно-капиллярных нарушений при развитии тяжелого гемодинамического отека легких у крыс и их коррекция с помощью СВЧ-излучения // *Саратов. науч.-мед. журн.* – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 389–392. [Terekhov IV, Dziuba MA, Bondar SS. Evaluation of alveolar-capillary disorders in the development of severe hemodynamic pulmonary edema in rats and their correction using microwave radiation. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2011;7(2):389–392. (In Russ.)].

18. Хугаева В. К. Нарушение мозгового кровотока при ишемии и его коррекция с помощью лей-энкефалина // *Бюлл. эксперимент. биол. и мед.* – 1991. – Т. 112, № 8. – С. 117–120. [Khugaeva VK. Disturbance of cerebral blood flow during ischemia and its correction with the help of leu-enkephalin. *Bul. exper. biol. and medicine*. 1991;112(8):117–120. (In Russ.)].

19. Ардасенов А. В., Хугаева В. К., Александров П. Н. Микроциркуляторное русло кожи в условиях воспаления и коррекции методом лимфостимуляции. – М.: Научный мир, 2004/ – 148 с. [Ardasenov AV, Khugaeva VK, Aleksandrov PN. Microcirculatory bed of the skin in conditions of inflammation and correction method of lympho-stimulation. *Moscow, Scientific world*, 2004:148].

Информация об авторах

Султанов Делюс Вилевич – канд. мед. наук, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, e-mail: delsv2005@mail.ru.

Хугаева Валентина Каргеевна – д-р мед. наук, г. н. с., Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, e-mail: vhugaeva@mail.ru.

Ардасенов Алан Валерьевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, e-mail: ardasenov@rambler.ru.

Коваленко Алексей Анатольевич – гл. врач санатория «Звенигород», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (ранее – научный сотрудник Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии), e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru.

Засеева Алана Моисеевна – младший научный сотрудник Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, e-mail: alzas moy@mail.ru.

Author information

Sultanov Delyus V. – Ph. D., junior researcher, Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: delsv2005@mail.ru.

Khugayeva Valentina K. – MD, Ph. D., Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: vhugaeva@mail.ru.

Ardasenov Alan V. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: ardasenov@rambler.ru.

Kovalenko Alexey A. – Doctor of the sanatorium «Zvenigorod», First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov» (formerly N. S. Institute of General Pathology and Pathophysiology), e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru.

Zaseeva Alana M. – mns Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: alzas moy@mail.ru.

УДК 616.24+616.25-008.8:616.42+616-005.1-08

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-104-112

Г. И. ЛОБОВ

Роль лимфатической системы в гомеостазе интерстициальной жидкости в легких и плевральной жидкости

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова»
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
e-mail: LobovGI@infran.ru

Статья поступила в редакцию 09.01.19; принята к печати 01.02.19

Резюме

Достижения в области идентификации лимфатических эндотелиальных клеток и умение дифференцировать их от эндотелиальных клеток кровеносных сосудов способствовали в последние десятилетия серьезному прогрессу в изучении роли лимфатической системы в организме. Доклинические и клинические исследования последнего десятилетия показали, что изменения в лимфатической сосудистой сети наблюдаются практически при всех заболеваниях легких. В то же время остается неясным, являются ли лимфатические сосуды и узлы легких частью общего процесса ремоделирования легких, или они вносят строго определенный вклад в патогенез заболеваний органов дыхательной системы. В обзоре приведены современные данные о морфологии и физиологии лимфатических сосудов и узлов, их роли в регуляции гомеостаза интерстициальной жидкости, транспорте липидов и иммунных реакциях, описаны механизмы регуляции транспортной функции лимфатических сосудов. Представлены данные о роли лимфатической системы легких в обмене жидкости в интерстициальном пространстве легких. Описаны результаты исследований последних двух десятилетий об образовании и реабсорбции плевральной жидкости и роли различных лимфатических сетей в регуляции ее объема. Наконец, изложены современные представления о механизмах отека легких и обозначены важные вопросы лимфатической биологии дыхательной системы, остающиеся на сегодняшний день без ответа.

Ключевые слова: интерстициальное пространство, лимфатические капилляры, лимфатические сосуды, давление, лимфоток, регуляция транспорта лимфы, гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки, протеогликаны

Для цитирования: Лобов Г. И. Роль лимфатической системы в гомеостазе интерстициальной жидкости в легких и плевральной жидкости. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(1):104–112. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-104-112

UDC 616.24+616.25-008.8:616.42+616-005.1-08

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-104-112

G. I. LOBOV

The role of the lymphatic system in the homeostasis of the interstitial fluid in the lung and pleural liquid

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Russia, Saint-Petersburg
199034, Russia, Saint-Petersburg, Embankment Makarova, 6
e-mail: LobovGI@infran.ru

Received 09.01.19; accepted 01.02.19

Summary

Accomplishments in the identification of lymphatic endothelial cells and the ability to differentiate them from the endothelial cells of blood vessels have contributed to progress in recent decades in studying the role of the lymphatic system in the body. Preclinical and clinical studies of the last decade have shown that changes in the lymphatic vascular network are observed in almost all lung diseases. At the same time, it remains unclear whether the lymphatic vessels and lung nodes are being part of the overall process of lung remodeling or they make a definite contribution to the pathogenesis of diseases of the respiratory system. This review presents current data on the morphology and physiology of lymphatic vessels and nodes, their role in the regulation of interstitial fluid homeostasis, lipid transportation and immune responses as well as describes the mechanisms of regulation of the transport function of lymphatic vessels. Data on the role of the lymphatic system of the lungs in the exchange of fluid in the interstitial space of the lungs are presented in the review. The results of studies of the last two decades on the formation and reabsorption of pleural fluid and the role of various lymphatic networks in regulating its volume are described. Finally, modern ideas on the mechanisms of pulmonary edema are outlined and important questions of the lymphatic biology of the respiratory system are identified, still remaining unanswered today.

Keywords: interstitial space, lymphatic capillaries, lymphatic vessels, pressure, lymphatic flow, regulation of lymph transport, smooth muscle cells, endothelial cells, proteoglycans

For citation: Lobov G. I. The role of the lymphatic system in the homeostasis of the interstitial fluid in the lung and pleural liquid. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(1):104–112. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-104-112

Введение

С момента своего первоначального описания в XVII в., лимфатическая система, вероятно, никогда не привлекала к себе столько внимания, как в последние два десятилетия [1]. У высших позвоночных она является второй сосудистой системой, функционирующей параллельно венозной, и выполняет ряд важнейших функций по поддержанию гомеостаза, включая регуляцию гидратации тканей, всасывание жиров в кишечнике, транспорт клеток и крупных молекул из тканей в общий кровоток и иммунный надзор [1, 2]. Недавние исследования показали, что уже на уровне лимфатических капилляров лимфатические эндотелиальные клетки могут представлять антигены и экспрессировать иммунорегуляторные молекулы, которые модулируют активацию и функции иммунных клеток [3]. Кроме того, лимфатическая система играет существенную роль в клиренсе холестерина из периферических тканей, и дисфункция лимфатической системы может, таким образом, способствовать патогенезу ожирения и атеросклероза [4]. Открытие в последнее десятилетие различных молекулярных маркеров, позволяющих различать кровеносные и лимфатические сосуды, а также появление все большего количества моделей *in vitro* и *in vivo* для изучения различных аспектов биологии лимфатической системы, дало возможность достичь огромного прогресса в нашем понимании развития, строения и функции и патологии лимфатической системы.

Строение лимфатической системы

Помимо лимфатических сосудов, которые находятся практически во всех тканях, включая головной мозг и глаз [5], лимфатическая система включает также различные лимфоидные органы, к которым относятся лимфатические узлы, тимус, миндалины, селезенка и пейеровы бляшки. Кроме того, жизненно важным компонентом лимфатической системы является красный костный мозг, в котором производятся лимфоциты. Лимфоидные органы имеют решающее значение для осуществления лимфатической системой иммунной функции [6]. Иммунные клетки, такие как лимфоциты и антиген-презентирующие дендритные клетки, транспортируются от кожи, слизистых и других органов по лимфатическим сосудам к региональным лимфатическим узлам, где инициируется специфический иммунный ответ [1].

Множество функций, осуществляемых лимфатической системой, может быть реализовано только при эффективном и хорошо регулируемом транспорте лимфы от мест ее образования в тканях до лимфенозного соустья в области шеи. Это интегральная функция лимфатической системы, в связи с этим в данном обзоре будут представлены в основном данные о транспортной функции лимфатической системы и ее регуляции, без которых невозможно выполнение всех ее остальных функций, включая регуляцию гидратации тканей, транспорт клеток и крупных молекул, доставку в кровь молекул жира, абсорбированных в тонкой кишке, транспорт иммунных клеток и антител [1, 4, 5].

Лимфообразование

В процессе лимфообразования на начальном этапе лимфа представляет собой интерстициальную жидкость, поступающую в лимфатический капилляр из окружающих внесосудистых компартментов. Объем профильтрованной жидкости достаточно хорошо описывается уравнением Старлинга. Основной принцип закона фильтрации жидкости Старлинга заключается в том, что гидростатическое давление является движущей силой, приводящей к потере жидкости из плазмы, а онкотический градиент, устанавливаемый макромолекулами, в особенности альбумином, противодействует потере жидкости из сосудистой системы. Закон Старлинга, даже несмотря на то, что он был несколько пересмотрен с течением времени [7], гласит: 1) во всех артериолах, капиллярах и венах осуществляется фильтрация жидкости; 2) во время фильтрации в интерстиций поступает некоторое количество белков плазмы. Вены не способны поглощать весь капиллярный фильтрат, поэтому лимфатическая сосудистая сеть необходима для поглощения и возврата большей части этого капиллярного фильтрата в кровоток.

Постоянный поток жидкости из капилляров в интерстициальное пространство выполняет важную физиологическую функцию, обеспечивающую оптимальную гидратацию и трофику тканей. В общей сложности в организме человека средней массы в интерстиций за сутки просачивается до 8 л жидкости, которая становится афферентной лимфой [6, 7]. Как уже упоминалось, одна из основных функций лимфатической системы – собирать эту жидкость и возвращать ее в кровеносную систему для поддержания постоянства интерстициальной среды. При описании функций лимфатической системы часто акцент делается на удалении воды, так как накопленная в тканях вода вызывает отек. Однако не следует упускать из виду роль лимфатического транспорта в переносе белков, пептидов и других макромолекул, а также клеток. Медленный поток жидкости через ткани способствует эффективной поставке питательных веществ и сигнальных молекул, включая гормоны и цитокины, клеткам в этих тканях [8].

Лимфатические капилляры, в отличие от кровеносных, имеют довольно большой диаметр (до 50 мкм) и начинаются в тканях слепо, переходя в дальнейшем в посткапилляры. Они выстланы одним слоем черепицеобразно перекрывающихся эндотелиальных клеток и не имеют непрерывной базальной мембраны и перичитов. Особенности лимфатических капилляров (отсутствие базальной мембраны, неплотные соединения между клетками, наличие якорных элементов, прикрепляющих эндотелиальные клетки к окружающему внеклеточному матриксу) позволяют лимфатическим эндотелиальным клеткам функционировать в качестве первичных клапанов, позволяя проникать интерстициальной жидкости внутрь капилляра, но в значительной степени препятствуя выходу внутрелимфатической жидкости обратно в ткань. В открытом состоянии разрыв между эндотелиоцитами может достигать нескольких мкм, что позволяет свободно проникать белкам, воде, клеточному детриту и целым клеткам [9].

Механизмы лимфотока

Лимфатическая система, выполняя важную роль в регуляции объема межклеточной жидкости, макромолекулярном гомеостазе, абсорбции липидов и иммунной функции, должна иметь эффективные и хорошо регулируемые механизмы, обеспечивающие перемещение жидкости и находящихся в ней макромолекул и иммунных клеток из интерстиция через лимфатические сосуды и узлы в крупные вены. Таким образом, основной задачей лимфатической сосудистой системы является транспорт. В лимфатических сосудах диаметром более 60 мкм имеются хорошо выраженные, как правило, двустворчатые клапаны, разделяющие лимфатические сосуды на структурно-функциональные единицы – лимфангионы, функционирующие, в определенной степени, автономно [10]. Транспорт лимфы по лимфатическим сосудам обеспечивают два вида насосов: *пассивные*, или *внешние*, деятельность которых основана на циклическом сжатии и расширении лимфатических сосудов под действием окружающих тканевых сил, и *активные*, или *внутренние насосы*, в основе деятельности которых лежат быстрые фазные сокращения гладких мышц в стенке лимфатических сосудов [10]. Пассивные насосы хорошо функционируют в органах и тканях, подвергающихся периодической компрессии (органы брюшной и грудной полости, ритмично сокращающиеся скелетные мышцы при ходьбе и др.), однако их деятельность не регулируется. Активные лимфатические насосы могут эффективно модулироваться нервными, гуморальными и физическими факторами. Как правило, повышенное лимфатическое давление/растяжение стенки лимфатических сосудов активирует внутренний лимфатический насос, и, наоборот, при понижении трансмурального давления активная насосная функция ингибируется [10, 11].

Пассивные насосы. Важность внешнего механизма транспорта лимфы до настоящего времени не определена с достаточной точностью, хотя понятно, что эффективность этого механизма сильно различается как в зависимости от органов, так и от уровня их физиологической активности. В литературе, описывающей существование внешних лимфатических насосов посредством дыхания, перистальтики кишечника, пассивных и активных движений конечностей, внешней компрессии и пульсации артерий, подчеркивается, что внешние насосы потенциально могут генерировать волны внутрилимфатического давления, достаточные для эффективного продвижения жидкости независимо от давления в тканях поблизости [11]. С 1930-х гг. известно, что лимфоток может быть значительно усилен пассивным движением конечностей. У людей было установлено, что быстрая ходьба увеличивает лимфоток в голеностопном суставе в 15 раз по сравнению со значениями, измеренными в положении лежа [12]. Позднее авторы этой публикации признали, что они не смогли разделить подкожный и мышечный лимфоток и согласились с тем, что при сокращении мышц преобладал все-таки подкожный лимфоток в ноге. Таким образом, общепризнанно, что внешние лимфатические насосы достаточно важны для осуществления транспорта лимфы, но оценить их

эффективность сложно; помимо этого, понятно, что активность этого типа лимфатических насосов далеко не всегда соответствует уровню метаболической активности органов и тканей.

Активные насосы. Гладкомышечные клетки, располагающиеся в несколько слоев в стенке лимфатических сосудов, обладают уникальными свойствами, объединяющими в себе свойства сосудистых гладких мышц и миокарда. Во-первых, в отличие от всех других гладкомышечных клеток, они имеют в цитоплазме регуляторный белок тропонин, характерный для скелетных мышц и миокарда, что обеспечивает быструю активацию сократительного аппарата гладкомышечных клеток лимфатических сосудов и высокую скорость сокращений (до 12–15 в минуту). Во-вторых, гладкомышечные клетки лимфатических сосудов генерируют платообразные потенциалы действия, по форме напоминающие потенциалы действия кардиомиоцитов, длительность их потенциалов действия может составлять до 6 с [13]. Сокращение лимфангиона имеет характер почти полностью синхронного уменьшения диаметра лимфангиона повсюду; лимфангион ведет себя как сократительная камера, которая уменьшает свой объем, полагаясь на закрытие впускного и открытие выпускного клапанов. В брыжеечных лимфатических сосудах быка диаметром около 2 мм и длиной до 20 мм полный цикл сокращения-расслабления лимфангиона может составлять до 6 с [14].

Первоначальным триггером для активации лимфангиона является его заполнение лимфой, приводящее к растяжению гладкомышечных клеток стенки, при этом деполяризация мембран гладкомышечных клеток должна достигнуть критического уровня [14]. Электрически возбудимые гладкомышечные клетки в мышечном слое стенки сосуда обладают выраженной автономностью [10, 14]. Потенциалы действия редко распространяются с дистального возбужденного лимфангиона на проксимальный. В случае, если проксимальный лимфангион имеет длину и объем, значительно превышающие длину и объем сокращающегося дистального лимфангиона, то растяжение его стенки не приводит к критической деполяризации мембраны гладкомышечных клеток и он не сокращается. Для его активации требуется второе сокращение дистального лимфангиона, которое приведет к выраженному растяжению стенки проксимального лимфангиона и генерации потенциала действия его ГМК [14].

Высокая чувствительность мембраны гладкомышечных клеток лимфатических сосудов к растяжению и механотрансдукция сдвига жидкости приводят к тому, что частота и амплитуда сокращений лимфангиона очень чувствительна как к величине растягивающего давления, так и к скорости его изменения. Амплитуда сокращений лимфангиона при повышении трансмурального давления от минимального, способного активировать генерацию потенциалов действия гладкомышечными клетками, до оптимального (при котором регистрируется максимальная амплитуда сокращений) может возрастать в 4–5 раз [14]. Аналогично изменяется

и длительность фазных сокращений при повышении трансмурального давления, при этом прослеживается корреляция между длительностью потенциалов действия и продолжительностью фазных сокращений [13, 14].

Регуляция транспортной функции лимфатических сосудов

Активный транспорт лимфы эффективно регулируется посредством нескольких механизмов. На первом месте по значимости следует поставить саморегуляцию или миогенную ауторегуляцию. В упрощенном варианте этот механизм можно описать следующим образом: чем больше образуется лимфы, тем сильнее растягиваются гладкомышечные клетки в стенке лимфангионов, тем чаще они генерируют потенциалы действия, продолжительность которых коррелирует с величиной растяжения. В итоге лимфангионы сокращаются чаще и с большей амплитудой, что приводит к значительному увеличению ударного и минутного объемов лимфотока [14, 15].

Помимо миогенной ауторегуляции, в лимфатических сосудах хорошо представлена эндотелийзависимая регуляция. Эндотелиоциты лимфатических сосудов при увеличении напряжения сдвига или действии ряда физиологически активных веществ продуцируют оксид азота (NO) и простаглицлин, которые оказывают ингибирующее действие на гладкомышечные клетки, приводя к их расслаблению и урежению частоты фазных сокращений. Эффект этих эндотелий-производных субстанций на транспорт лимфы неоднозначен: с одной стороны, продукция NO приводит к ослаблению активной насосной функции лимфатических сосудов, с другой – увеличивает их емкость и уменьшает гидродинамическое сопротивление [16]. Эндотелиальные клетки лимфатических сосудов при воспалении и иммунных реакциях продуцируют ряд цитокинов (IL-1, IL-6, IL-10), помимо этого, цитокины и хемокины поступают в лимфатические капилляры из окружающих тканей [17]. Некоторые из цитокинов оказывают прямое влияние на гладкомышечные клетки лимфатических сосудов, приводя к изменениям параметров их фазных сокращений, другие воздействуют на эндотелиоциты, стимулируя продукцию ими NO, простаглицлина и эндотелиального гиперполяризующего фактора, что способствует замедлению транспорта лимфы и ускорению созревания антигенпрезентирующих клеток [18, 19].

В физиологических условиях вегетативная нервная система оказывает слабое влияние на транспорт лимфы лимфатическими сосудами, однако при сильном возбуждении симпатической нервной системы зарегистрированы выраженные реакции лимфатических сосудов, проявляющиеся в многократном учащении фазных сокращений и резком повышении тонуса. Есть основания полагать, что в стрессовых ситуациях подобные реакции способствуют быстрому перемещению лимфы и поступлению ее в кровотока, что может приводить к увеличению объема циркулирующей крови и способствовать повышению артериального давления в стрессовой ситуации [20].

Транспортная функция лимфатических узлов

По разным данным, в организме человека имеется от 400 до 800 лимфатических узлов [6]. Общее правило лимфотока заключается в том, что лимфа в процессе перемещения от места образования до впадения в крупные вены шеи должна обязательно пройти хотя бы через один лимфатический узел (к примеру, лимфа, образовавшаяся в стенке желудка, проходит через 6 лимфатических узлов) [6]. Лимфатические узлы имеют разную форму – округлую, бобовидную, лентовидную. Поверхность лимфатического узла покрыта соединительнотканной капсулой, в сетчатой структуре которой, представленной нитями коллагена и эластина, располагается значительное количество гладкомышечных клеток, ориентированных в разных направлениях [21]. Под капсулой расположен субкапсулярный синус – важнейшая структура лимфатического узла, определяющая ранний ответ лимфатической системы на поступающий антиген. Эндотелиальные (лигаторальные) клетки, выстилающие «пол и потолок» субкапсулярного синуса, и их отростки формируют сложную трехмерную сеть. Антигены, цитокины и другие молекулы, транспортируемые лимфой, контактируют с этими клетками, запуская тем самым иммунные процессы в лимфатическом узле. От капсулы внутрь узла отходят трабекулы, представляющие собой опорные структуры лимфатических узлов. Пространство между трабекулами содержит лимфоидную ткань, организованную в фолликулы. В зоне, прилегающей к капсуле, происходит пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов. Ниже, в паракортикальной зоне, преобладают Т-лимфоциты, которые проходят здесь антигензависимую пролиферацию и дифференцировку. Лимфа поступает в лимфатический узел по приносящим лимфатическим сосудам и растекается по субкапсулярному синусу. Внутри узла лимфа медленно протекает (просачивается) по медуллярным лимфатическим синусам, контактируя с лимфоцитами и клетками стромы. Лимфатический узел выполняет несколько важнейших функций, в том числе функции механического и биологического фильтра. Бактерии, вирусы, раковые клетки задерживаются в сетчатой структуре лимфатического узла и анализируются антигенпрезентирующими клетками. В области медуллярных синусов лимфа контактирует с высокоэндотелиальными венулами, в эндотелии которых сильно выражены аквапорины. По мере перемещения по лимфатическому узлу лимфа концентрируется, часть воды из лимфы, поступившей по приносящим лимфатическим сосудам, всасывается в кровь, лимфа концентрируется, ее объем уменьшается примерно в 2 раза. Как уже упоминалось выше, в капсуле лимфатического узла представлено значительное количество гладкомышечных клеток [21]. Лимфатические узлы, в отличие от лимфатических сосудов, представляют значительное препятствие на пути движения лимфы, они обладают высоким гидродинамическим сопротивлением [22]. В связи с этим гладкомышечные клетки капсулы лимфатического узла генерируют редкие, мощные сокращения, что приводит к повышению внутриузлового давления

и вытеснению лимфы в выносящие лимфатические сосуды [22].

Запуск и развитие адаптивных иммунных реакций в лимфатических узлах приводит к их быстрому ремоделированию (значительному увеличению их объема с сохранением сложной внутренней структуры). Увеличение вместимости лимфатических узлов для размещения увеличенного объема афферентной лимфы и рекрутирования наивных лимфоцитов для облегчения их встречи с антигенами и антигенпредставляющими клетками имеет решающее значение для осуществления иммунного надзора [23]. Одновременно с увеличением количества входящих в воспаленный лимфатический узел иммунных клеток блокируется выход из него лимфоцитов [23]. Увеличение притока иммунных клеток и блокада их выхода способствуют быстрому накоплению рециркулирующих клеток в воспаленном лимфатическом узле. По завершении иммунного наблюдения активированные эффекторские клетки и клетки памяти выходят из лимфатического узла с эфферентной лимфой и по эфферентным лимфатическим сосудам возвращаются в систему кровообращения и, в конечном итоге, поступают в места воспаления.

Лимфатическая система легких

Среди всех органов легкие, безусловно, имеют наибольшую открытую поверхность, контактирующую с внешней средой, и постоянно подвергаются воздействию мелких частиц, токсичных веществ, бактерий и вирусов, содержащихся во вдыхаемом воздухе. Второе важное отличие легких от других органов – большой объем протекающей через них крови, который при физической нагрузке может достигать 25–30 л/мин. Эти два обстоятельства требуют наличия в легких эффективного лимфатического дренажа, который, с одной стороны, может поддерживать легкие «сухими», а с другой – способен очищать легочный эпителий от мелких частиц и токсичных веществ.

Морфологически лимфатические сосуды и узлы легких не имеют принципиальных отличий от лимфатических сосудов и узлов других органов. В то же время они выполняют ряд свойственных только им жизненно важных функций и, соответственно, обладают некоторыми морфологическими и физиологическими особенностями. Лимфатические сосуды легких участвуют в таких важных функциях, как адаптация к дыханию воздухом при рождении [24] и контроль интерстициальной жидкости в легких и плевральном пространстве [25]. Из-за тонкостенной структуры, сложных взаимосвязей и отсутствия на протяжении длительного времени надежных морфологических маркеров, изучение их анатомии и физиологии в течение многих лет ограничивалось методами, основанными на экспериментальном заполнении различными растворами, такими как индийские чернила или флуоресцентные красители. Достаточно давно было показано, что большинство лимфатических сосудов легких располагается в соединительной ткани, окружающей дыхательные пути и кровеносные сосуды [26]. Большинство наблюдений

по этому вопросу сделано на животных, знание анатомии лимфатической системы легких у людей все еще неполно. В то же время необходимо отметить, что появление в последнее десятилетие новых маркеров лимфатических сосудов, таких как PROX-1, VEGFR3, Podoplanin и LYVE-1, специфичных для эндотелия лимфатических капилляров и сосудов, позволило получить ряд новых данных и, в частности, показать, что у человека лимфатические сосуды простираются глубоко внутрь долек легких до межалвеолярных перегородок [27].

Сеть лимфатических сосудов легких состоит из двух сплетений: поверхностного – субплеврального, расположенного в соединительной ткани висцеральной плевры, и глубокого – перибронхо-сосудистого, расположенного в соединительных структурах, окружающих дыхательные пути, легочные артерии и вены. Субплевральная лимфатическая система дренирует субплевральное пространство и максимально развита в нижней доли легкого [27]. В субплевральном пространстве висцеральной плевры крупные лимфатические капилляры образуют обширную сетчатую структуру, которая соединяется с общей легочной лимфатической системой. На уровне альвеолярных отсеков легкого принято выделять тонкую и толстую части воздушно-гематического барьера. В тонкой части воздушно-гематического барьера лимфатических сосудов не найдено. Первые лимфатические капилляры обнаружены в межалвеолярных перегородках, в их толстой части, которая представляет собой «обменный узел» легкого для жидкости и газов, при этом необходимо отметить, что здесь лимфатических капилляров относительно немного. Полагают, что межалвеолярные лимфатические капилляры в нормальных условиях не играют существенной роли в дренаже интерстициального пространства легкого и предназначены для удаления избытка жидкости в экстремальных условиях [24]. Большинство лимфатических капилляров располагаются рядом с кровеносными сосудами диаметром 12–15 мкм. В легких в физиологических условиях очень мало интерстициальной жидкости: несколько физиологических механизмов, включая так называемый фактор безопасности ткани (низкая эластичность ткани, главным образом из-за наличия значительного количества гиалуронана и протеогликанов) и низкую проницаемость микрососудов, поддерживают легочный интерстиций практически обезвоженным. Низкая гидратация интерстициального пространства в области альвеол обусловлена несколькими факторами: низкое фильтрационное давление в кровеносных капиллярах, низкая проницаемость стенки капилляров и мощный лимфатический насос, который способствует лимфообразованию и лимфооттоку даже в условиях субатмосферного давления [28]. С целью подчеркнуть важность низкой гидратации интерстиция в области альвеол в литературе часто используется оборот «Легочный интерстиций является функционально сухим пространством ткани» [29].

Многочисленные небольшие периваскулярные лимфатические сосуды, которые находятся внутри дольки, вероятно, являются поглощающим отделом

лимфатической системы легких, ответственным за поддержание альвеолярного интерстиция относительно сухим, чтобы обеспечить минимальную толщину воздушно-гематического барьера и, тем самым, оптимизировать диффузию газов. Эндотелиальные клетки начальных лимфатических сосудов имеют типичную форму дубовых листьев, расположенных черепицеобразно. Основная масса каждого эндотелиоцита прикреплена к окружающему внеклеточному матриксу с помощью якорных (стропных) филаментов, что позволяет лимфатическим капиллярам оставаться открытыми даже при повышении интерстициального давления [30]. Неприкрепленные друг к другу, свободные части эндотелиальных клеток позволяют им перемещаться по отношению друг к другу, открываться и закрываться, т. е. выполнять функцию первичных лимфатических клапанов.

Первичные лимфатические сосуды сливаются в преколлекторы, которые представляют собой начальные лимфодренажные пути и в своей стенке имеют небольшое количество гладкомышечных клеток. Преколлекторы характеризуются наличием участков с чертами лимфатических капилляров (и, следовательно, обладают абсорбционной способностью) и участков с мышечной оболочкой, которая позволяет продвигать лимфу. Они содержат клапаны, которые препятствуют обратному потоку лимфы. Преколлекторы стекают в коллекторные сосуды, имеющие классическое трехслойное строение стенки. В этих сосудах хорошо выражены интима с лимфатическим эндотелием и непрерывной базальной мембраной; медиа, представляющая собой соединительнотканый каркас с хорошо выраженными пучками гладкомышечных клеток; и адвентиция, состоящая в основном их коллагеновых и эластических волокон с небольшим количеством фибробластов. Эти сосуды по существу, представляют собой цепочки лимфангионов – лимфатических микросердец, разделенных клапанами и способных эффективно прокачивать лимфу в центрипетальном направлении [31]. Лимфатические коллекторы впадают в лимфатические узлы, которые являются важной частью лимфатической системы легких и грудной клетки в целом. В последующем лимфа по крупным эфферентным сосудам поступает из лимфатических узлов в грудной и правый лимфатические протоки.

Большинство функций, которые выполняют лимфатические сосуды легких, аналогичны таковым в других органах и тканях. В то же время необходимо отметить специфические функции лимфатических сосудов легких и, в первую очередь эффективный контроль гомеостаза интерстициальной жидкости. Лимфатические капилляры и сосуды способствуют поддержанию относительно сухого интерстициального отсека легких даже в условиях субатмосферного давления, с целью минимизации толщины воздушно-гематического барьера и оптимизирования диффузии газов [32]. Важнейшая специфическая функция лимфатической системы легких заключается также в том, что они сразу после рождения удаляют из альвеол фетальную жидкость и тем самым адаптируют легкие к дыханию воздухом [33].

Так же, как и в других органах, лимфатические сосуды легких играют важную роль в воспалительных и иммунных реакциях, транспортируя антигенпрезентирующие дендритные клетки в дренирующие лимфатические узлы, где инициируются адаптивные иммунные ответы. Эффективный лимфодренаж при воспалении обеспечивает своевременное удаление из ткани легкого медиаторов воспаления, таких как цитокины, обычно транспортируемые лимфатической системой, по причине их довольно высокой молекулярной массы [34].

В заключение данного раздела необходимо отметить еще один важный вывод, к которому пришли авторы нескольких исследований: установлено, что механическая вентиляция легких препятствует оттоку лимфы, при этом чем больше параметры вентиляции, тем сильнее угнетается лимфоток. У анестезированных собак уменьшение лимфотока достигало 50 %, в дальнейшем при переходе на самостоятельное дыхание лимфоотток от легких заметно возрастал. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что внутрилегочное давление может влиять на баланс жидкости в легких и что спонтанное дыхание в этом отношении имеет преимущество по сравнению с механической вентиляцией.

Лимфатический дренаж париетальной плевры и контроль объема плевральной жидкости

Плевральное пространство находится на границе двух лимфатических систем, обе из которых играют значительную роль в резорбции жидкости и удалении посторонних частиц, клеток и белка из этого пространства. В субплевральном пространстве висцеральной плевры крупные лимфатические капилляры образуют сетчатую структуру. Это сплетение более развито над нижними долями легких, лимфа из нее поступает в общую легочную лимфатическую систему. В отличие от висцеральной, париетальная плевра имеет более сложную организацию лимфатической системы. В основном это связано с тем, что лимфатическая система париетальной плевры дренирует плевральное пространство. В париетальной плевре значительная часть лимфатических капилляров открыта в плевральное пространство посредством устьиц (стомата) – небольших отверстий диаметром 8–10 мкм [35]. Они представляют собой отверстия в мезотелии париетальной плевры круглой или овальной формы, их плотность преобладает над нижними частями средостения и реберной плевры и в диафрагмальной плевре [35]. Устьяца является основным путем резорбции плевральной жидкости, а также служат для удаления клеток и посторонних частиц. Они имеют эндолуминальные клапаны и обеспечивают дренаж плевральной жидкости в сеть субмезотелиальных лакун. Основное количество устьиц расположено в нижней части реберной плевры и на диафрагмальной плевре, где их плотность может достигать 8000 на см² [36]. Многочисленные исследования функций висцеральной плевральной лимфатической системы показали, что она практически не участвует в абсорбции плевральной жидкости [36], поскольку благодаря большей толщине ее проницаемость в 10 раз ниже, чем у париетальной плевры [37].

По общему мнению, плевральная жидкость выполняет функцию смазки, обеспечивая беспрепятственное скольжение висцеральной плеврой относительно париетальной и эффективный механизм передачи силы через плевральные поверхности при дыхании [38]. Плевральная жидкость образуется в основном как фильтрат из капилляров в париетальной плевре. В то же время у крупных животных с толстой висцеральной плеврой некоторая часть плевральной жидкости фильтруется из бронхиальных капилляров висцеральной плеврой. Объем плевральной жидкости у разных животных существенно отличается (от 0,06 мл/кг у собаки до 0,6 у крысы). Оборот плевральной жидкости в среднем составляет 0,2 мл/кг·ч, что обеспечивает полное обновление жидкости в течение примерно 1 ч [37]. Прямая оценка относительного вклада различных механизмов удаления плевральной жидкости затруднена из-за трудности измерения соответствующих параметров в соответствующих областях и из-за хрупкости мезотелия. Подобно интерстициальной жидкости в других органах, плевральная жидкость содержит белок (главным образом альбумин, глобулины и фибриноген) и некоторое количество клеток (в основном мезотелиальные клетки, моноциты и лимфоциты) [38].

К настоящему времени механизм, посредством которого лимфатическая система париетальной плеврой поглощает избыток плевральной жидкости, выглядит в достаточной степени спекулятивным [39]. Постулировалось, что скорость поглощения определяется соотношением «давление – объем» в плевральном пространстве [40]. Действительно, когда объем плеврального пространства уменьшали, давление плевральной жидкости и градиент давления для лимфатической абсорбции уменьшались. Давление, создаваемое париетальными плевральными лимфатическими сосудами, составляет около 7 см H₂O относительно плеврального давления [41]. По-видимому, в поглощении плевральной жидкости лимфатическими сосудами значительную роль играют кардиогенные колебания и колебания, создаваемые ритмическими сокращениями лимфатических гладких мышц в сочетании с функционирующими однонаправленными клапанами.

Объем плевральной жидкости строго контролируется и поддерживается на минимальном уровне благодаря способности лимфатической системы соответствовать увеличению скорости фильтрации.

Некоторые патологические изменения, приводящие к отеку легких

Несмотря на невероятную устойчивость легких к развитию отека [42], при длительном нарушении нормальной морфологии и микроархитектуры тонких и толстых участков воздушно-гематического барьера некоторое количество жидкости задерживается в интерстициальном пространстве и приводит к легкому интерстициальному отеку [43]. Увеличение интерстициального давления при легком интерстициальном отеке выполняет две функции: с одной стороны, оно противодействует дальнейшей фильтрации на уровне капилляров (так называемый фактор безопасности

ткани); с другой стороны, оно может обеспечить градиент давления, чтобы дренировать жидкость к периваскулярным и перибронхиальным адвентициальным пространствам, представляющим собой участки с относительно высокой податливостью и емкостью и наличием в них лимфатических сосудов, которые будут отводить избыток жидкости [44]. В результате на данном этапе отек легких практически не заметен.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что легкое может долгое время выдерживать состояние ограниченного интерстициального отека. Интерстициальный отек представляет собой потенциальное нестабильное состояние между восстановлением ткани и ее тяжелым поражением, переход к тяжелому отеку является бурным явлением, развивающимся в течение нескольких минут [45]. Длительное состояние ограниченного интерстициального отека постепенно приводит к потере целостности нативной архитектуры больших протеогликанов интерстициального матрикса, а также протеогликанов промежуточного размера базальной мембраны [45, 46]. В результате фрагментации молекул протеогликанов нарушаются две важные особенности легочной ткани, а именно – высокая эластичность ткани и низкая проницаемость капиллярного эндотелия. Сочетание этих двух эффектов приводит к «ускоренной фазе» развития тяжелого отека легких. Факторы, способствующие прогрессивной дезорганизации и фрагментации протеогликановой сетки, включают: 1) длительное механическое растяжение; 2) ослабление нековалентных связей протеогликанов с другими матричными компонентами в местах связывания вследствие увеличения гидратации; 3) активацию металлопротеаз тканевого матрикса MMP 2 и MMP 9, что особенно характерно для воздействия гипоксии [47].

G. Miserocchi et al. проводили длительные исследования механизмов развития отека легких [48, 49]. Авторы работы применяли два методических подхода, изменяющих важнейшие показатели, определяющие гидратацию интерстициального пространства легких. В первом варианте в сосудистое русло медленно вводили физиологический раствор, вызывая 15 %-е увеличение объема плазмы за 60 мин. В результате в плазме крови снижалась концентрация белка, и, в соответствии с законом Старлинга, в кровеносных сосудах легких возрастало фильтрационное давление. Во втором в кровеносное русло вводили эластазу – протеолитический фермент, способный расщеплять различные компоненты внеклеточного матрикса. Полученные авторами данные представляются крайне интересными: ни в одной из моделей отека по отдельности не было обнаружено увеличения количества внесосудистой воды в легких. Было показано, что в физиологических условиях податливость интерстиция тканей легкого была очень низкой, примерно в 20 раз ниже по сравнению с другими тканями [49]. Важнейший вывод, к которому пришли авторы этой серии исследований, заключается в том, что отек легких развивается в результате совместного действия двух причин: ослабление фактора безопасности ткани, вызванное разрушением внеклеточного

матрикса, и увеличение проницаемости микрососудов легких. В заключение авторы высказывают мнение, что ключевым моментом в развитии отека легких является фрагментация гепарансульфат-протеогликанов базальной мембраны капилляров легких [50].

Критические вопросы, на которые пока нет ответа

1. Несмотря на то, что исследования, проведенные на животных моделях заболеваний легких человека, показали нарушения функций лимфатической сосудистой системы, ее вклад в развитие паренхиматозных болезней легких и болезней дыхательных путей плохо изучен. Хочется надеяться, что будущие доклинические исследования с использованием селективных модуляторов лимфангиогенеза позволят более точно определять значение лимфатической системы при тех или иных патологических процессах в легких.

2. Известно, что лимфатическая сосудистая система и лимфатические эндотелиальные клетки при заболеваниях легких претерпевают выраженные изменения. Однако непонятно, всегда ли эти изменения носят адаптивный характер. Вновь образуемые лимфатические эндотелиальные клетки похожи на «нормальные», способны ли они выполнять такие же функции, которые выполняют эндотелиальные клетки в здоровом легком?

3. Результаты, полученные на моделях фиброза легких, свидетельствуют о дисфункции лимфатической сосудистой сети; однако пока нет убедительных доказательств того, что модуляция лимфангиогенеза приведет к фенотипическим изменениям с улучшением фиброза легких.

4. В настоящее время отсутствуют неинвазивные методы оценки функций лимфатической системы в нормальных и патологически измененных легких. Разработка неинвазивных и малоинвазивных методов для визуализации лимфатических сосудов легких является крайне необходимой.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.
/ The author declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The Lymphatic System: Integral Roles in Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:31–52. Doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055354.
2. Choi I, Lee S, Hong YK. The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(4):a006445. Doi: 10.1101/cshperspect.a006445.
3. Card CM, Yu SS, Swartz MA. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. *J Clin Invest.* 2014;124:943–952. Doi: 10.1172/JCI73316.
4. Vuorio T, Tirronen A, Ylä-Herttuala S. Cardiac Lymphatics – A New Avenue for Therapeutics? *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(4):285–296. Doi: 10.1016/j.tem.2016.12.002.
5. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central

nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523:337–341. Doi: 10.1038/nature14432.

6. Жданов Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. – Л.: Медгиз, 1952. 336 с. [Dmitriy A. Zhdanov. General anatomy and physiology of the lymphatic system. L. Medgiz. 1952:336. (In Russ.).]

7. Renkin EM. Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology.* 1986;250:706–710. Doi: 10.1152/ajpheart.1986.250.5.H706.

8. Olszewski WL. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. *Lymphat Res Biol.* 2003;1(1):11–21; discussion 21–4. Doi: 10.1089/15396850360495655.

9. Zweifach BW, Prather JW. Micromanipulation of pressure in terminal lymphatics in the mesentery. *American Journal of Physiology.* 1975;228:1326–1335. Doi: 10.1152/ajplegacy.1975.228.5.1326.

10. Лобов Г.И., Орлов Р.С. Клеточные механизмы регуляции транспорта лимфы // Физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. 1995;81(6):19–26. [Gennady I. Lobov, Ratmir S. Orlov R.S. Cellular mechanisms of regulation of lymph transport. *Russian Journal of Physiology.* 1995;81(6).19–26. (In Russ.).]

11. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiological Reviews.* 1993;73:1–78. Doi: 10.1152/physrev.1993.73.1.1.

12. Engeset A, Olszewski W, Jøger PM, Sokolowski J, Theodorsen L. Twenty-four hour variation in flow and composition of leg lymph in normal men. *Acta Physiologica Scandinavica.* 1977;99:140–148. Doi: 10.1111/j.1748-1716.1977.tb10364.x.

13. Лобов Г. И. Электрофизиологические свойства мембраны гладкомышечных клеток лимфатических сосудов // Доклады Академии наук СССР. – 1984. – Т. 277, № 1. – С. 244–247. [Gennady I. Lobov. Electrophysiological properties of the membrane smooth muscle cells in lymphatic vessels. *Dokl Akad Nauk SSSR.* 1984;277(1):244–247. (In Russ.).]

14. Орлов Р. С., Лобов Г. И. Механизм действия внутрисосудистого давления на электрическую и сократительную активность лимфангионов // Физиолог. журн. СССР им. И. М. Сеченова. – 1984. – Т. 70, № 12. – С. 1636–1644. [Ratmir S Orlov, Gennady I Lobov. Mechanism of action of intravascular pressure on the electrical and contractile activity of lymphangions. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova.* 1984;70(12):1636–1604. (In Russ.).]

15. Muthuchamy M, Zawieja D. Molecular regulation of lymphatic contractility. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:89–99. Doi: 10.1196/annals.1413.008.

16. Lobov GI, Pankova MN. Heparin inhibits contraction of smooth muscle cells in lymphatic vessels. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2010;149(1):4–6.

17. Kim KW, Song JH. Emerging Roles of Lymphatic Vasculature in Immunity. *Immune Netw.* 2017;17(1):68–76. Doi: 10.4110/in.2017.17.1.68.

18. Rockson SG. Lymphatic Endothelial Cells: Mechanical Stress, Cytokines, Fibrosis, and Age. *Lymphat Res Biol.* 2017;15(2):129. Doi: 10.1089/lrb.2017.29025.sr.

19. Unt DV, Lobov GI. Inhibitory Effect of Interferons on Contractive Activity of Bovine Mesenteric Lymphatic Vessels and Nodes. *Bull Exp Biol Med.* 2017;164(2):123–126. Doi: 10.1007/s10517-017-3939-z.

20. Lobov GI, Pan'kova MN. Effects of stimulation of nerve fibers on the contractile activity of tracheobronchial lymph node capsule smooth muscles Neuroscience and Behavioral Physiology. 2013;43(6):730–735.

21. Ohtani O, Ohtani Y. Structure and function of rat lymph nodes. *Arch Histol Cytol.* 2008;71(2):69–76. Doi: 10.1679/aohc.71.69.

22. Лобов Г. И., Панькова М. Н. Транспорт лимфы по лимфатическим узлам: механизмы регуляции // Росс. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 11. – С. 1350–1361. [Lobov GI, Pan'kova MN. Lymph transport in lymphatic nodes: mechanisms of regulation. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2012;98(11):1350–1361. (In Russ.)].
23. Koning JJ, Mebius RE. Interdependence of stromal and immune cells for lymph node function. *Trends Immunol*. 2012;33(6):264–270. Doi: 10.1016/j.it.2011.10.006.
24. Kulkarni RM, Herman A, Ikegami M, Greenberg JM, Akeson AL. Lymphatic ontogeny and effect of hypoplasia in developing lung. *Mech Dev*. 2011;128(1–2):29–40. Doi: 10.1016/j.mod.2010.09.003.
25. Schraufnagel DE. Lung lymphatic anatomy and correlates. *Pathophysiology*. 2010;17(4):337–343. Doi: 10.1016/j.pathophys.2009.10.008.
26. Marchetti C, Poggi P, Clement MG, Aguggini G, Piacentini C, Icaro-Cornaglia A. Lymphatic capillaries of the pig lung: TEM and SEM observations. *Anat Rec*. 1994;238(3):368–373. Doi: 10.1002/ar.1092380311.
27. Weber E, Sozio F, Borghini A, Sestini P, Renzoni E. Pulmonary lymphatic vessel morphology: a review. *Ann Anat*. 2018;218:110–117. Doi: 10.1016/j.aanat.2018.02.011.
28. Conforti E, Fenoglio C, Bernocchi G, Bruschi O, Miserocchi GA. Morpho-functional analysis of lung tissue in mild interstitial edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;282(4):L766–774. Doi: 10.1152/ajplung.00313.2001.
29. Uhlig S, Yang Y, Waade J, Wittenberg C, Babendreyer A, Kuebler WM. Differential regulation of lung endothelial permeability in vitro and in situ. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(1):1–19. Doi: 10.1159/000362980.
30. Solito R, Alessandrini C, Fruschelli M, Pucci AM, Gerli R. An immunological correlation between the anchoring filaments of initial lymph vessels and the neighboring elastic fibers: a unified morphofunctional concept. *Lymphology*. 1997;30(4):194–202.
31. Kirchner J, Jacobi V, Stein A, Berkefeld J, Thalhammer A, Kollath J. Radiologic appearance of primary anomalies of the lymphatic vessel system of the lung. Review and personal results. *Aktuelle Radiol*. 1977;(5):243–248.
32. Pelosi P, Rocco PR, Negrini D, Passi A. The extracellular matrix of the lung and its role in edema formation. *Ann Acad Bras Cienc*. 2007;79(2):285–297. Doi: 10.1590/s0001-37652007000200010.
33. Egashira RI, Tanaka T, Imaizumi T, Senda K, Doki Y, Kudo S, Fukuoka J. Differential distribution of lymphatic clearance between upper and lower regions of the lung. *Respirology*. 2013;18(2):348–353. Doi: 10.1111/resp.12006.
34. Malhotra D, Fletcher AL, Turley SJ. Stromal and hematopoietic cells in secondary lymphoid organs: partners in immunity. *Immunol Rev*. 2013;251:160–176. Doi: 10.1111/imr.12023.
35. Negrini D and Moriondo A. Pleural function and lymphatics. *Acta Physiol*. 2013;207:244–259. Doi: 10.1111/apha.12016.
36. Negrini D, Del Fabbro M, Gonano C, et al. Distribution of diaphragmatic lacunae. *J Appl Physiol*. 1992;72(3):1166–1172. Doi: 10.1152/jappl.1992.72.3.1166.
37. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*. 1997;10:219–225. Doi: 10.1183/09031936.97.10010219.
38. Agostoni E, Zocchi L. Pleural liquid and its exchanges. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;159(3):311–323. Doi: 10.1016/j.resp.2007.07.002.
39. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev*. 2004;84(2):385–410. Doi: 10.1152/physrev.00026.2003.
40. Leak LV and Rahil K. Permeability of the diaphragm mesothelium: the ultrastructural basis for stomata. *Am J Anat*. 1978;151(3):557–593. Doi: 10.1002/aja.1001510409.
41. Miserocchi G, Negrini D, Mukenge S, Turconi P, and DelFabbro M. Liquid drainage through the peritoneal diaphragmatic surface. *J Appl Physiol*. 1989;66(4):1579–1585. Doi: 10.1152/jappl.1989.66.4.1579.
42. Staub NC, Nagano H, Pearce ML. Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs. *J Appl Physiol*. 1967;(2):227–240. Doi: 10.1152/jappl.1967.22.2.227.
43. Pratali L. Right Heart-Pulmonary Circulation at High Altitude and the Development of Subclinical Pulmonary Interstitial Edema. *Heart Fail Clin*. 2018;14(3):333–337. Doi: 10.1016/j.hfc.2018.02.008.
44. Miserocchi G, Negrini D, Passi A, De Luca G. Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure. *News Physiol Sci*. 2001;16:66–71. Doi: 10.1152/physiologyonline.2001.16.2.66.
45. Zlatnik MG. Pulmonary edema: etiology and treatment. *Semin Perinatol*. 1997;21(4):298–306. Doi: 10.1016/s0146-0005(97)80072-9.
46. Herrero R, Sanchez G, Lorente JA. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann Transl Med*. 2018;6(2):32. Doi: 10.21037/atm.2017.12.18.
47. Miserocchi G, Passi A, Negrini D, Del Fabbro M, De Luca G. Pulmonary interstitial pressure and tissue matrix structure in acute hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280:L881–L887. Doi: 10.1152/ajplung.2001.280.5.L881.
48. Miserocchi G, Negrini D, Passi A, De Luca G. Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure. *News Physiol Sci*. 2001;16:66–71. Doi: 10.1152/physiologyonline.2001.16.2.66.
49. Miserocchi G, Negrini D, Del Fabbro M, and D. Venturoli. Pulmonary interstitial pressure in the intact in-situ lung: transition to interstitial edema. *J Appl Physiol*. 1993;74:1171–1177. Doi: 10.1152/jappl.1993.74.3.1171.
50. Negrini D, Passi A, Moriondo A. The role of proteoglycans in pulmonary edema development. *Intensive Care Med*. 2008;34(4):61061–6108. Doi: 10.1007/s00134-007-0962-y.

Информация об авторе

Лобов Геннадий Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, e-mail: LobovGI@infran.ru.

Author information

Lobov Gennadii I. – PhD, Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Laboratory of Cardiovascular Physiology and Lymphatic Systems of the Pavlov Institute of Physiology of RAS, e-mail: LobovGI@infran.ru.

ВТОРАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ СИСТЕМОЙ КРОВИ»
(Гавриловские чтения)

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие во II Научно-практической конференции «Фундаментальные проблемы управления системой крови» (*Гавриловские чтения*), которая состоится **25 октября 2019 года** в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Минздрава России по адресу: Москва, Рублевское шоссе, дом 135.

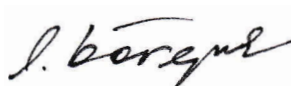
Председатель конференции – академик РАН Лео Антонович Бокерия, сопредседатель – академик РАН Валерий Григорьевич Савченко.

На конференции будут рассмотрены проблемы фундаментальной гематологии и трансфузиологии, актуальные вопросы оценки и регулирования состояния структуры и функции крови, которые имеют высокую социальную значимость, относятся к междисциплинарным разделам медицинской науки и представляют интерес для врачей разных специальностей. Вас ждет интересная научная программа и лекции ведущих ученых и специалистов в области гематологии, кардиохирургии, кардиологии, анестезиологии и реаниматологии.

Планируется аккредитация в координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Будем искренне рады Вашему участию!

Председатель
Организационного комитета
Академик РАН



Л. А. Бокерия

По вопросам участия Вы можете обращаться:

Гринева Наталья Владимировна
Тел.: 8-495-414-77-34
e-mail: org_nessh@mail.ru

Голубев Валерий Иванович
Тел.: 8-495-414-79-80
e-mail: be-medtech@mail.ru

Дополнительная информация будет размещена на сайте <http://www.bakulev.ru>

Европейское общество по клинической гемореологии и микроциркуляции (ESCHM)

Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского

Ярославский государственный медицинский университет

12-я Международная конференция

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ И ГЕМОРЕОЛОГИЯ

(Клиника и эксперимент: из лаборатории к постели больного)

Ярославль, Россия



1–3 июля 2019 г.
Адрес оргкомитета:

150000, г. Ярославль, Республиканская ул., д. 108,
Государственный педагогический университет

Факс: +4852 305595

Телефон: +4852 728633

E-mail: conf.hemorheol.yar@yandex.ru

Web-site: <http://yspu.org>
(раздел «Мероприятия»)

Приглашение

Уважаемые коллеги!

С того времени, как была организована и проведена первая Ярославская конференция (в конце прошлого века), прошло более двух десятилетий. За это время наука и технология шагнули далеко вперед. Развиваются клеточное и молекулярные исследования в биологии и медицине, актуальными стали геномные исследования и изучение протеома клеток. Ранее обнаруженные явления по-новому интерпретируются, возрастает роль интеграции разных направлений научного поиска, а также дальнейшего повсеместного внедрения цифровых технологий. Все это должно быть отражено в исследованиях в области микроциркуляции и гемореологии. Для обсуждения современного состояния фундаментальных и клинических исследований в данных научных дисциплинах мы приглашаем Вас принять участие в работе 12-й Международной конференции по микроциркуляции и гемореологии. Мы будем искренне рады видеть Вас в нашем городе! Мы искренне надеемся, что эта встреча будет способствовать обмену опытом и расширению профессиональных и личных контактов.

Оргкомитет конференции

Международный научный комитет:

П. В. Авдонин (Россия)
Н. Антонова (Болгария)
Ж-Ф. Брун (Франция)
Т. Д. Власов (Россия)
В. В. Зинчук (Беларусь)
Е. Э. Константинова (Беларусь)
В. Б. Кошелев (Россия)
К. С. Лопес (Португалия)
А. В. Муравьев (Россия)
Р. А. Ованесян (Армения)
А. В. Приезжев (Россия)
Н. Н. Петрищев (Россия)
Е. В. Ройтман (Россия)
Ф. Юнг (Германия)

Местный оргкомитет:

А. В. Муравьев (председатель оргкомитета)
Н. В. Кислов (зам. председателя оргкомитета)
С. В. Булаева (секретарь оргкомитета)
А. Г. Гушин
Ю. В. Малышева
П. В. Михайлов
А. А. Муравьев
И. А. Осетров
А. С. Петроченко
Е. П. Петроченко
И. А. Тихомирова

Темы симпозиумов

1. Регуляторные сигнальные системы в микро-сосудистой системе и клетках крови.
2. Стратегическая роль сосудистого эндотелия как регулятора тонуса сосудов, микрореологии клеток крови и гемостаза.
3. Сосудистая патология при сахарном диабете и метаболическом синдроме.
4. Лазерная доплеровская флоуметрия на современном этапе исследования микроциркуляции.
5. Лекарственная коррекция систем микроциркуляции, гемостаза и микрореологии клеток крови.
6. Механизмы регуляции в системе микроциркуляции и ангиогенез.
7. Микроциркуляция, гемореология и состояние системы гемостаза в онкологии.
8. Регионарное кровообращение, микроциркуляция и функции крови при мышечных нагрузках и изменениях метаболизма.
9. Патофизиологические механизмы нарушений в системе кровообращения.

Основные темы

- Микрососудистое русло и реология крови: срочные и долговременные механизмы регуляции.
- Ангиогенез.
- Микрореологические и биохимические аспекты участия клеток крови в регуляция микрокровотока.
- Молекулярные сигнальные каскады в регуляции эндотелия, гладкомышечных клеток сосудов и микро-реологических свойств клеток крови.
- Гемостаз и гемореология: современная фармако-терапия тромбозов и кровотечений.
- Сосудистая патология: диагностика и лечение.
- Клинические аспекты микроциркуляции и гемо-реологии.
- Микроциркуляторные и гемореологические проблемы при злокачественных новообразованиях.
- Гемореологические и гематологические изменения при анемиях и их коррекции.
- Гемореология и микроциркуляция в физиологи-ческих и патологических условиях.
- Системная гемодинамика, регионарный крово-ток и микрогемодициркуляция в норме и патологии.
- Агрегация и деформируемость эритроцитов.
- Функции сосудистого эндотелия: микроциркуля-ция и гемореология.
- Гемореологические нарушения в сердечно-сосу-дистых, цереброваскулярных, почечных и легочных заболеваниях.
- Синдром гипервязкости.
- Методы исследования в микроциркуляции гемо-реологии.

Место проведения конференции

Заседания конференции будут проходить в гостини-це Юбилейная: г. Ярославль, Которосльская наб., д. 26.

Размещение

Участникам конференции будут предоставлены номера гостиниц разных категорий (<http://www.otels.ru/yaroslavl.htm>).

Все они размещены недалеко от ме-ста проведения конференции (карта Ярославля: <http://yarland.ru/map/>).

Регистрационный взнос за участие в мероприятии не взимается

Языки конференции

Официальными языками конференции являют-ся русский и английский. Обязательным условием для всех докладчиков является выполнение подпи-сей на иллюстративном материале на английском языке.

Устные доклады

Регламент устного выступления: **не более 15 мин (плюс 5 мин на вопросы и ответы)**. Каждому до-кладчику следует не менее чем за **30 мин** до начала заседаний симпозиума предоставить в группу об-служивания проекционной техники необходимые материалы.

Стендовые доклады

Материалы стендового доклада размещаются в день проведения соответствующего симпозиума. Авторам лучших стендовых презентаций (2–3) будет предоставлено время для краткого устного сообще-ния с использованием мультимедийного проектора (2–3 слайда). Время выступления – **до 5 мин**.

Размер стендового доклада: не более **90 см** в ши-рину и **120 см** в высоту.

Символы: размер шрифта в названии доклада – **не менее 20 мм**, в тексте – **не менее 10 мм**. Весь визуальный материал стендового доклада должен быть хорошо виден с расстояния 1 м.

Проекционная техника

Для презентации иллюстративных материалов докладчикам будут предоставлены мультимедийные проекторы (материалы необходимо подготовить в формате «Microsoft Power Point» и сохранить на CD-или flash-носителях).

Культурная программа

Для участников и гостей конференции будет организовано несколько культурных мероприятий, включая ужин и концерт, посвященные открытию конференции, а также банкет по ее окончании).

Экскурсионная программа

Для участников и гостей конференции будет пред-ложен ряд экскурсий по историческим местам города Ярославля и его окрестностей (информация будет размещена на сайте конференции позже).

Выставки

Выставки научного оборудования, диагно-стической аппаратуры и научной, печатной про-дукции, а также информация о лекарственных препаратах разных фирм-производителей будут организованы во время проведения конференции. Для этой цели Оргкомитет конференции предостав-ляет выставочные площади.

Правила для авторов

Журнал «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf. Наилучший формат – *.rtf, так как в нем исключается конфликт между различными версиями программы MS Word).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторского листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- *Авторы статьи.* При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.).

- *Название учреждения.* Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- *Русскоязычная аннотация* должна быть (если работа оригинальная) структурированной: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 200–300 слов. В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/> (англ.) или: [http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19\(рус.\)](http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19(рус.)).

- *Название статьи.*

- *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 3 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

В основу настоящих требований положен House Style Guide МАИК, полностью ознакомиться можно по ссылке: <http://www.maik.ru/ru/translation/hsg/>.

- *Summary.* Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию; Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- *Author names.* ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

- *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

- *Keywords.* Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

- *Полный текст* (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion – Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

- *Благодарности* на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации).

статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- *Благодарности* на английском языке (Acknowledgements).

- *Информация о конфликте интересов* (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- *Список литературы* (и перевод). Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5]. Внимание, НЕ ЦИТИРУЮТСЯ: тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами; статистические сборники (указываются в постраничных сносках); диссертации без депонирования не указываются вообще! Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN). Все имена авторов русскоязычных источников необходимо писать на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников – на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. В начале пишется фамилия автора, затем – инициалы. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала. Пример оформления:

Дулаев А. Л., Цед А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2016;23(1): 54–58.

Aleksandr K. Dulaev, Aleksandr N. Tsed, Kutmunaly T. Usubaliev, Konstantin G. Iljushchenko, Nikita E. Mushtin Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova. 2016;23(1):54–58. (In Russ.)

- *Таблицы* должны быть выполнены в программе MS Word. Их следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо переводить на английский.

- *Рисунки* (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала – минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Кроме того, для каждого рисунка должен быть предоставлен отдельный файл того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.png, *.xls, *.cdr и т. п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Подрисуточные подписи необходимо переводить на английский.

- *Фотографии*, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpg, *.tif, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥ 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуточную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате

*.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

7. **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.microcirc.ru>.

• Телефон (812) 499–70–35 • Тел/факс (812) 499–70–69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – профессор *Н. Н. Петрищев*
Зам. главного редактора – д-р мед. наук *Т. Д. Власов*
Ответственный секретарь – д-р мед. наук *С. Н. Тульцева*

Верстка – А. А. Чиркова
Корректор – В. А. Черникова
Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Author guidelines

«Regional blood circulation and microcirculation» is on the list of peer-reviewed scientific journals that publish the main results of dissertations for a Candidate of Sciences degree, for a Doctor of Sciences degree in scientific specialties and related fields of science:

- 14.01.04 – Internal medicine (Medical Sciences);
- 14.01.05 – Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.11 – Nervous diseases (Medical Sciences);
- 14.01.13 – Radiology (Medical Sciences);
- 14.01.17 – Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.26 – Cardiovascular surgery (Medical Sciences).

Submitting the manuscript, the authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors.

1. **Manuscript requirements.** We accept submissions strictly online, via the form available at our website. Please upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx and *.rtf formats). The best format is *.rtf as it excludes conflict between different versions of MS Word program.

2. **Length of the manuscript** should be about 20,000 typographical units.

3. **Text formatting.** Lettering should be in Times New Roman (font size 12 pt with 1.0 line spacing and 2 cm margins. Kindly refrain from using underlining in your document (italic and bold formatting is acceptable). Repeating blanks and excessive line breaks should be removed from the text in automatic regime through Microsoft word service «find and replace text».

4. **File structure.** The journal editorial board prefers to receive a manuscript as a single complete file with all figures, tables and any additional supplemental materials. Please organize your text according to the following template:

- *Authors of the article.* Family name(s) should be put before given name(s) and patronymic(s) (if applicable) (Smith J., Nakamoto K., Pavlov I. P., etc).
- *Name of institution* should be official and complete, without abbreviation. If the authors are from different institutions, it is necessary to link the names of institutions and family names, given names and patronymics by adding superscript numbers before the names of institutions and family names of corresponding authors.
- *Russian Annotation* of an original study should start with some brief background information and statement of the study's aims, followed by materials and methods and finishing with the results and conclusions. The resume should completely correspond to the article content. Please note that your abstract should be within 200–300 words. Non-specific terms should be avoided. Instructions on writing annotations can be found at <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/>.
- *Article title.*
- *Keywords.* Provide 3-10 keywords necessary for indexing purposes. Keywords in Russian should match pairwise those in English. These requirements are based on House Style Guide that can be found at <http://www.maik.ru/ru/translation/hsg/>.
- *Summary.* English version of the abstract should completely correspond to Russian version in terms of content and structure and be written in good English.
- *Article title.* English title should be formulated in good English and completely match Russian title. Words in English title should start from capital letters except prepositions and conjunctions, for example: Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.
- *Author names.* Family names, given names and patronymics should be given as they appear in your international passport or in papers published earlier in international journals, for example: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have an international passport should use transliteration standard BGN/PCGN.
- *Affiliation.* Full official English name(s) of institution(s) should be indicated. The most comprehensive list of Russian institutions and their official English names can be found at eLibrary.ru.
- *Keywords.* In order to choose keywords in English, Medical Subject Headings (MeSH) should be used.
- *Full text* (in Russian and/or in English) must be properly structured. Full text structure should conform to IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) format; subdivisions should be indicated.
- *Acknowledgements in Russian.* Those individuals who provided help during the research but are not authors as well as information about funding of research and preparation of the paper (fund, commercial or governmental organization, private individual, etc). It is not required to indicate the amount of funding.
- *Acknowledgements in English.*
- *Conflict of interest.* The authors are required to disclose potential and evident conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest is any situation (financial relationships, work at institutions interested in published material financially or politically, job duties, etc) that can influence the author(s) and lead to concealing, falsification of the data or their misinterpretation. Disclosure of the conflict of interest by one or a few authors does not cause rejection to publish the paper. Evidence for concealment of potential and evident conflicts of interest may imply rejection of consideration and publication of the manuscript;
- *Reference list.* Reference list should comply with the requirements of Vancouver style, with indication of DOI (digital object identifier) at the end of each reference. DOI can be found at <http://search.crossref.org>. To obtain DOI, it is necessary to type article title in English in search box. Number the references in square brackets ([1, 2, 3, 4, 5]) in the list in the order in which they appear in the text, not in alphabetical order. Conference abstracts and textbooks are not cited. Conference proceedings www.microcirculation.ru 17 (3)/ 2018 Regional hemodynamics and microcirculation may be included in the reference list only if they can be found with search engines; statistical books (indicated in borderline references); dissertations without deposit are not indicated. References may include printed (published) and on-line editions (books with ISBN or papers from journals with ISBN). All Russian authors' names are given in transliteration in the system BSI whereas foreign authors' names are given in English. Russian journal titles in English should be taken from the publisher (usually journal site has an English version). The titles of foreign journals and books should be given in the original. Indicate all authors. It is not allowed to exchange the names of authors in published sources. Family name precedes given name initials. It is recommended to use the standard BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographi-

cal Names for British Official Use). For transliteration of the text in compliance with BGN standard use reference <http://ru.translit.ru/?account=bgn>. The authors are responsible for accuracy and authenticity of the data given in the submitted manuscript.

Example of a reference: Puri R, Leong DP, Nicholls SJ et al. Coronary artery wall shear stress is associated with endothelial dysfunction and expansive arterial remodelling in patients with coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2015;10(12):1440–1148. Doi: 10.4244/EIJV10I12A249.

- **Tables** are drawn in MS Word. They should be put in the text, they should have numbered title and user-friendly clearly denoted graphic charts. Please make sure that table data is in line with the numbers in the body of the text but does not duplicate them. Table references must be given in the text. Table titles should be translated into English.

- **Figures** (graphs, diagrams, schemes and other illustrations prepared by means of MS Office should be clear and contrast. Graphic material should be minimal, but sufficient to completely describe the experimental data. Each figure should be placed in the text and have a numbered legend. In addition, a separate file (in formats *.png, *.xls, *.cdr) must be supplied for each figure. References to figures in the text are required. Legends must be translated into English.

- **Photographs and screenshots** must be uploaded separately in formats *.jpg, *.tif, *.bmp, *.gif (*.doc and *.docx – in case of making additional marks in image). Image resolution should be ≥ 300 dpi. Image files are assigned names corresponding to the figure number in the text. A separate figure legend corresponding to the title of photograph in the text should be included in file description (example: Fig 1. Sechenov Ivan Mikhaylovich).

5. **Compliance with ethical standards.** Publication of the results of original study requires an informed consent statement signed by the authors. All animal experiments should comply with ethical principles and guidelines of biomedical research involving animals. In both cases it should be clearly indicated that the protocol is approved by Ethics Committee, including the name of organization, its address, protocol number and the date of Committee meeting.

6. **Supporting documents.** Manuscript submission requires uploading scanned images of certified supporting documents (in *.pdf format). Supporting documents include cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of institution and by all coauthors (for each institution indicated in manuscript a separate cover letter is required). Cover letter should state that the submitted material has not been previously published or accepted by another publisher, and that there is no conflict of interest. Article contains no information that is not subject to publishing.

7. **Cover letter** signed by each author: «Herewith we confirm transfer of publication right, authors' names, article title in unlimited number of copies in journal "Regional hemodynamics and microcirculation", including on-line version». The content should be uploaded on the journal site. Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirculation.ru>.

ELECTRONIC VERSION OF MANUSCRIPT SHOULD BE UPLOADED TO THE JOURNAL SITE

Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirc.ru>.

• Telephone (812) 499-70-35 • Fax (812) 499-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – index in the «Rospechat» agency catalog
42410 – index in the «Russian pressa» agency catalog

Editor-in-chief – *N. N. Petrishchev*
Vice editor – *T. D. Vlasov*
Senior Associate Editor – *S. N. Tultseva*
E-mail address for correspondence: tultseva@yandex.ru

Layout designer – A. A. Chirkova
Corrector – V. A. Chernikova
Editorial board address: 6-8, Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, Russian Federation, 197022