



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

Основан в ноябре 2001 года

научно- практический журнал

том 23

2024

№ 1 (89)

Содержание

Contents

Предисловие 4 Preface

Переловая статья Editorial

Золотницкая В. П., Амосов В. И., Власов Т. Д. 6 Zolotnitskaya V. P., Amosov V. I., Vlasov T. D.
Клинико-экспериментальные параллели
в оценке микроциркуляторных дисфункций легких
в торакальной радиологии
Clinical and experimental parallels in the assessment
of microcirculatory dysfunctions of the lungs in thoracic
radiology

Оригинальные статьи (клинические исследования) Original articles (clinical investigations)

Обухова А. А., Куликов А. Н., Рабик Ю. Д., 16 Obukhova A. A., Kulikov A. N., Rabik U. D.,
Бутото М. И., Зинченко А. В., Марков Н. В.,
Зарипова З. А., Дзадзуа Д. В., Обухова Е. В.,
Ахминеева А. Х., Новикова Л. Н.
Возможности прогнозирования течения
фиброзирующих интерстициальных болезней легких
на основе комплексного исследования
кардио-респираторной системы
Possibilities for predicting the course of fibrosing
interstitial lung diseases based on a comprehensive
study of the cardio-respiratory system

Коков А. Н., Масенко В. Л., Мухамадияров Р. А. 26 Kokov A. N., Masenko V. L., Mukhamadiyarov R. A.
Эквивалентная плотность кальциевых депозитов –
новый диагностический паттерн атерокальциноза
Equivalent density of calcium deposits – a new diagnostic
pattern for atherocalcinosis

Золотницкая В. П., Амосов В. И., Бедров А. Я., 37 Zolotnitskaya V. P., Amosov V. I., Bedrov A. Ya.,
Моисеев А. А., Литвинов А. П., Перлов Р. Б.
Оценка артериального кровотока в микро-
циркуляторном русле нижних конечностей у пациентов
с хронической ишемией методом ОФЭКТ
Assessment of arterial blood flow in the microvasculature
of the lower extremities in patients with chronic ischemia
using a single-photon emission computed tomography
(SPECT)

Марченко К. Д., Граматикова А. Г., Лукина О. В., 44 Marchenko K. D., Gramatikova A. G., Lukina O. V.,
Бубнова Е. В., Беженарь В. Ф.
Взаимосвязь МР-семиотики и интенсивности
синдрома тазовых болей у пациенток с глубоким
инфильтративным эндометриозом заднего
компартамента малого таза
Correlation between MR semiotics and intensity
of pelvic pain syndrome in female patients with deep
infiltrating endometriosis of the posterior pelvic
compartment

- Минин С. М. , Васильцева О. Я., Буховец И. Л., Анашбаев Ж. Ж., Лишманов Ю. Б., Ивановская Е. А., Усов В. Ю., Чернявский А. М.**
 Фармакологическая проба с нитроглицерином в сочетании с перфузионной ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом в оценке жизнеспособности миокарда у пациентов, перенесших острый инфаркт
- 50 Minin S. M., Vasil'tseva O. Ya., Bukhovets I. L., Anashbaev Zh. Zh., Lishmanov Yu. B., Ivanovskaya E. A., Ussov W. Yu., Cherniavskii A. M.**
 Pharmacological test with nitroglycerin in combination with perfusion SPECT with ^{99m}Tc-Technetrit in assessing the viability of ischemic myocardium in patients after acute infarction

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С., Лебедева А. И.
 Влияние интрамиокардиальной инъекции аллогенного биоматериала на толерантность организма к физической нагрузке после деструктивного поражения сердечной мышцы (экспериментальное исследование)

Original articles (experimental investigations)

64 Afanasiev S. A., Kondratieva D. S., Lebedeva A. I.
 Effect of intramyocardial injection of allogeneic biomaterial on the exercise tolerance after destructive injury to the heart muscle (experimental study)

Клинический случай

Галяутдинова Л. Э., Басек И. В., Алексеева Д. В., Ветра В. М., Митрофанова Л. Б., Бендов Д. В., Урумова Е. Л., Труфанов Г. Е., Сидорина А. С.
 Папиллярная фиброэластома как причина ишемии миокарда: клиническое наблюдение

Clinical case

70 Galyautdinova L. E., Basek I. V., Alekseeva D. V., Vetra V. M., Mitrofanova L. B., Bendov D. V., Urumova E. L., Trufanov G. E., Sidorina A. S.
 Papillary fibroelastoma as a cause of myocardial ischemia: clinical case

Шапина М. К., Гурова М. И., Ильина Н. А.
 Рецидив врожденной диафрагмальной грыжи у ребенка с врожденным пороком сердца: клиническое наблюдение

76 Shapina M. K., Gurova M. I., Ilyina N. A.
 Multimodal radiology diagnostics for recurrent congenital diaphragmatic hernia in a child with congenital heart disease: clinical case

Русских С. Б., Ильина Н. А., Усков О. И.
 Редкий случай врожденного порока сердца: атрезия общей легочной вены

81 Russkikh S. B., Ilyina N. A., Uskov O. I.
 A rare case of congenital heart disease: common pulmonary vein atresia

Лекции

Lectures

Ильина Н. А., Прусакова К. В. , Алексеева А. Л.
 Редкие интерстициальные заболевания легких у младенцев

87 Ilyina N. A., Prusakova K. V., Alekseeva A. L.
 Rare interstitial lung diseases in infants

Правила для авторов 100 Author guidelines

Regional blood circulation and microcirculation

Editor-in-chief

T. D. Vlasov (Saint Petersburg, Russia)
Vice Editor,
V. I. Amosov (Saint Petersburg, Russia)
Senior Associate Editor,
S. N. Tultseva (Saint Petersburg, Russia)
Scientific Editor,
V. A. Pugach (Saint Petersburg, Russia)
Executive Secretary,
N. A. Bubnova (Saint Petersburg, Russia),
M. M. Galagudza (Saint Petersburg, Russia),
V. I. Kozlov (Moscow, Russia),
A. V. Muravyov (Yaroslavl, Russia),
N. N. Petrishchev (Saint Petersburg, 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),
Alexander Brill (Birmingham, United Kingdom),
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),
K. V. Zhmerenetsky (Khabarovsk, Russia),
N. Sh. Zagidullin (Ufa, Russia),
O. G. Zverev (Saint Petersburg, Russia),
A. N. Ivanov (Saratov, Russia),
A. S. Izmaylov (Saint Petersburg, Russia),
T. N. Kiseleva (Moscow, Russia),
V. B. Koshelev (Moscow, Russia),
A. I. Krupatkin (Moscow, Russia),
G. I. Lobov (Saint Petersburg, Russia),
L. N. Maslov (Tomsk, Russia),
V. E. Milyukov (Moscow, Russia),
Nodar Mitagvaria (Tbilisi, Georgia),
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 Власов Т. Д. – главный редактор (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Амосов В. И. – заместитель главного редактора (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Тульцева С. Н. – научный редактор (Санкт-Петербург),
к. б. н. Пугач В. А. – ответственный секретарь (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург),
чл.-корр. РАН, профессор Галагудза М. М. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Козлов В. И. (Москва),
д. б. н., профессор Муравьев А. В. (Ярославль),
д. м. н., профессор Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург),
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 Бриль А. Г. (Бирмингем, Великобритания),
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),
чл.-корр. РАН, доцент Жмеренецкий К. В. (Хабаровск),
д. м. н., профессор Загидуллин Н. Ш. (Уфа),
д. м. н., профессор Зверев О. Г. (Санкт-Петербург),
д. м. н., доцент Иванов А. Н. (Саратов),
д. м. н., доцент Измайлов А. С. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Киселева Т. Н. (Москва),
д. б. н., профессор Кошелев В. Б. (Москва),
д. м. н., профессор Крупаткин А. И. (Москва),
д. м. н., профессор Лобов Г. И. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Маслов Л. Н. (Томск),
д. м. н., профессор Милуков В. Е. (Москва),
профессор Митагвария Н. П. (Тбилиси, Грузия),
д. м. н., профессор Морозов К. М. (Москва),
д. м. н., профессор Никифоров В. С. (Санкт-Петербург),
профессор Прис А. (Берлин, Германия),
профессор Салдана 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)

РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
Издательство ООО «СП Минимакс»
197376, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 7
Редакция: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Лицензия: ЛП № 000141 от 08 апреля 1999 г.
Регистрационное удостоверение: ПИ № 77-90-25

Подписано в печать: 16.02.2024 г. Формат: А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 196.

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!



Наше бурное время испытаний и оптимистических перемен одновременно создает для медицинской науки немыслимые ранее возможности всеобъемлющего зрительного томографического представления почти любого патологического процесса или заболевания, но одновременно и предъявляет требования, соответствовать которым еще несколько лет назад было бы почти невозможно. В первую очередь это невиданное ранее слияние методов клинической медицины и современных технологий, которые от анатомического подхода убежденно и уверенно переходят к пониманию диагностической визуализации как визуальной патофизиологии.

Мне, как врачу, посвятившему всю жизнь одновременно патофизиологии и лучевой диагностике, особенно приятно, что стараниями коллег Первого

Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова – профессоров Т. Д. Власова (кафедра патофизиологии) и В. И. Амосова (кафедра лучевой диагностики) такой современный комплексный подход составляет сегодня сердцевину, суть издаваемого ими журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» и этим выгодно отличает его от «обычных» клинико-визуализационных или медико-физических журналов в России и за рубежом.

Очередной тематический номер Журнала – № 1 (2024) – посвящен актуальным вопросам патофизиологического изучения и томографической визуализации сердца и легких.

В открывающей номер проблемно-передовой статье В. П. Золотницкой, В. И. Амосова и Т. Д. Власова «Клинико-экспериментальные параллели в оценке микроциркуляторных дисфункций легких в торакальной радиологии» основное внимание уделено как раз возможностям перфузионной и ингаляционной ОФЭКТ легких, других томографических методов в детальной оценке расстройств микроциркуляции при широком круге заболеваний и поражений системы дыхания. Надо сказать, что эта концептуальная статья весьма важна, так как вновь привлекает внимание к принципиальным преимуществам радионуклидных исследований легких, зачастую несправедливо отодвигаемых на задний план относительно более новыми, но менее физиологичными КТ- и МРТ-технологиями.

Статья А. А. Обуховой и соавторов сконцентрирована на прогностическом использовании комплексного кардио-респираторного обследования у пациентов с интерстициальными фиброзирующими поражениями легких. Поскольку фиброзирующая патология легких после пандемии Covid-19 сегодня выявляется у значительного числа перенесших эту инфекцию, статья в равной степени будет интересна специалистам – пульмонологам, фтизиатрам, терапевтам.

Коллектив кемеровских лучевых диагностов – А. Н. Коков, В. Л. Масенко и Р. А. Мухамадияров представил оригинальную методику оценки и ранней диагностики атеросклероза и в частности – атерокальциноза, расчет эквивалентной плотности кальциевых депозитов, фактически – новый рентгеновский компьютерно-томографический синдром нарушений метаболизма кальция в сосудистой стенке. Он крайне интересен и очевидно заслуживает изучения не только в рамках одного исследовательского института, но и в большом по численности межцентровом исследовании.

Большой коллектив авторов под руководством В. П. Золотницкой (В. П. Золотницкая, В. И. Амосов, А. Я. Бедров, А. А. Моисеев, А. П. Литвинов, Р. Б. Перлов) представили исключительно убедительный и оригинальный материал по оценке методом ОФЭКТ артериального кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с хронической ишемией. Он позволяет топически оценить распределение тканевого мышечного кровотока у каждого пациента с артериальной недостаточностью при поражении аорты и илеофemorальных бассейнов. Нет сомнений, что в ближайшее время авторам удастся вычислительно совместить свои ОФЭКТ-изображения

тканевой перфузии с ангиограммами нижних конечностей и дать в руки ангиохирургов новый метод «золотого стандарта» в планировании тактики илеофemorальной реваскуляризации.

Статья К. Д. Марченко, О. В. Лукиной и соавторов посвящена применению общих подходов исследования нарушений микроциркуляции и отека тканей средствами МР-томографии при глуктоком инфильтративном эндометриозе, сопровождающемся синдромом тазовых болей.

С. М. Минин, О. Я. Васильцева, И. Л. Буховец и соавторы предложили принципиально новый вид фармакологической пробы для оценки жизнеспособности миокарда у пациентов, перенесших острый инфаркт, – на основе применения нитроглицерина в сочетании с перфузионной ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом. Нитроглицерин, максимально улучшающий микроциркуляцию жизнеспособного миокарда у постинфарктных пациентов, обеспечивает его эффективную визуализацию при перфузионной ОФЭКТ, и, на этой основе, прогнозирование картины миокардиальной перфузии после проведения аортокоронарного шунтирования.

Статья С. А. Афанасьева, Д. С. Кондратьевой, А. И. Лебедева «Влияние интрамиокардиальной инъекции аллогенного биоматериала на толерантность организма к физической нагрузке после деструктивного поражения сердечной мышцы (экспериментальное исследование)» амбициозна и представляет собой экспериментальное визуальное доказательство возможности стимулировать репарацию поврежденного миокарда с помощью оригинального аллогенного пептидного препарата. В случае успеха в клинических условиях, вслед за публикуемым здесь экспериментальным исследованием, изучаемый препарат может открыть пути к фармакологической кардиомиопластике, появление которой предсказывал еще академик В. В. Пекарский в 1991–1992 гг. Однако этот подход, составляющий приоритет отечественной кардиологии, в то же время требует энергичного продолжения и налагает на его авторов чрезвычайную ответственность.

Очень интересны, детально представлены и тщательно обсуждены клинические случаи применения мультимодальных томографических подходов в частных диагностических ситуациях, их три: Л. Э. Галяутдинова, И. В. Басек, Д. В. Алексеева, В. М. Ветра, Л. Б. Митрофанова, Д. В. Бендов, Е. Л. Урумова, Г. Е. Труфанов, А. С. Сидорина. Папиллярная фиброэластома как причина ишемии миокарда: клиническое наблюдение; и два из педиатрической практики: М. К. Шапина, М. И. Гурова, Н. А. Ильина «Мультимодальная лучевая диагностика при рецидиве врожденной диафрагмальной грыжи у ребенка с врожденным пороком сердца: клиническое наблюдение» и С. Б. Русских, Н. А. Ильина, О. И. Усков «Редкий случай врожденного порока сердца: атрезия общей легочной вены». Знакомство с этими материалами, в равной степени научными и в то же время учебными, обязательно для каждого вдумчивого лучевого диагноста.

Наконец, дидактически выверенная и основанная на многолетнем и значительном по объему случаев лекция Н. А. Ильиной и соавторов дает детальное клинико-инструментальное описание редких интерстициальных заболеваний легких у младенцев. Этот материал особенно интересен молодым докторам, поскольку слабое знакомство с лучевой семиотикой редкой патологии легких у новорожденных зачастую создает критические, а порой и трагические трудности в их дальнейшем клиническом ведении.

Безусловно, материал номера весьма разнообразен, но при этом объединен общим принципиальным подходом – уверенностью, что основой дальнейшего прогресса диагностической визуализации важнейшей предпосылкой, наряду с техническим прогрессом аппаратной базы томографии и обработки изображений, является более углубленное использование патофизиологических подходов. С этим утверждением невозможно спорить. Его можно только использовать все шире и шире – для блага наших пациентов.

Поэтому рекомендую читателям изучить материалы № 1 Журнала за 2024 г. целиком и надеюсь, что представленный здесь на примере кардио-пульмонологии единый визуализационно-патофизиологический подход будет последовательно реализован Журналом и его читателями и в других областях нашей трудной, многогранной, но самой благородной области Знания. Уверен, что этот Путь – магистральный, правильный и успешный.

С уважением, Ваш Юрий Борисович Лишманов – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки России, НИ Ядерный Реактор Инженерной школы «Бимедицинские технологии», Национальный исследовательский Томский Политехнический университет, г. Томск

УДК [616.24-005.755]:616-7

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-6-15

В. П. ЗОЛОТНИЦКАЯ, В. И. АМОСОВ, Т. Д. ВЛАСОВ

Клинико-экспериментальные параллели в оценке микроциркуляторных дисфункций легких в торакальной радиологии

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: zolotnitskaja68@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 25.11.23 г.; принята к печати 27.12.23 г.

Резюме

Введение. Хроническая обструктивная болезнь (ХОБЛ) и тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) остаются наиболее часто встречаемыми и социально-значимыми заболеваниями легких. Нарушения кровообращения при этих патологиях играют важнейшую роль в развитии заболевания. Лучевые методы, такие как компьютерная томография/ангиография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), являются ведущими в распознавании изменений в паренхиме и сосудах легких. Многие вопросы могут успешно решаться в эксперименте. Основные лучевые методики, применяемые для исследования сосудистого русла при моделировании заболеваний легких у экспериментальных животных: микроангиография и перфузионная сцинтиграфия. **Цель** – показать возможности лучевых методов диагностики для выявления сосудистых нарушений при ХОБЛ и ТЭЛА в эксперименте и клинике. **Материал и методы.** Проведено клинико-экспериментальное сопоставление изменений кровообращения в легких при ХОБЛ и ТЭЛА по результатам перфузионной сцинтиграфии/ОФЭКТ у 55 крыс с моделированным ХОБЛ-подобным состоянием и 622 пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести, а также 58 крыс с моделированной ТЭЛА и 180 пациентов с ТЭЛА. **Результаты.** При моделировании заболеваний легких (ТЭЛА и ХОБЛ) были получены результаты, аналогичные изменениям кровообращения и структурным изменениям в паренхиме легких у пациентов с этими нозологиями. При ХОБЛ изменения в паренхиме легких коррелировали с нарушениями функциональных показателей (микроциркуляции, PaO_2 , $PaCO_2$, ДСЛзд, DLco/VA, СДЛА), повышением уровня эндотелина-1 ($r=0,72$) и фактора роста эндотелия (VEGF-A) ($r=0,79$). Анализ экспериментальных и клинических данных по ТЭЛА показал значимость выявления малых форм тромбоэмболии. **Выводы.** 1. Стойкие микроциркуляторные дисфункции в малом круге кровообращения играют важную роль в патогенезе хронической бронхообструктивной патологии. Уже через 7 дней в ишемизированном участке легочной ткани можно обнаружить начальные признаки эмфиземы, а к 60-му дню – типичные буллезные полости. 2. При хроническом течении малых форм тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии формируется локальная эмфизема. 3. На ранних стадиях формирования ХОБЛ формируются регионарные зоны эмфизематозной перестройки легочной ткани с превалированием вентиляционных дисфункций и зоны «компрессионной ишемии», где преобладают сосудистые нарушения. По мере прогрессирования патологического процесса фактор ишемии приобретает самостоятельное значение в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: микроциркуляция, радиология, эксперимент, тромбоэмболия, ХОБЛ

Для цитирования: Золотницкая В. П., Амосов В. И., Власов Т. Д. Клинико-экспериментальные параллели в оценке микроциркуляторных дисфункций легких в торакальной радиологии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024; 23(1):6–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-6-15.

UDC [616.24-005.755]:616-7

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-6-15

V. P. ZOLOTNITSKAYA, V. I. AMOSOV, T. D. VLASOV

Clinical and experimental parallels in the assessment of micro-circulatory dysfunctions of the lungs in thoracic radiology

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru.

Received 25.11.23; accepted 27.12.23

Summary

Introduction. Chronic obstructive disease (COPD) and thromboembolism of the branches of the pulmonary artery or pulmonary embolism (PE) remain the most common and socially significant lung diseases. Circulatory disorders in these pathologies play a critical role in the development of the disease. Radiation techniques, such as computed tomography/angiography and single-photon emission computed tomography (SPECT), are the leading ones in recognizing changes in the lung parenchyma

and vessels. Many questions can be successfully solved experimentally. The main radiation techniques used to study the vascular bed when modeling lung diseases in experimental animals are microangiography and perfusion scintigraphy. *Purpose.* To show the capabilities of radiation diagnostic methods for identifying vascular disorders in COPD and PE in experiments and clinical manifestations. *Material and methods.* A clinical and experimental comparison of pulmonary circulation changes during COPD and PE was carried out based on the results of perfusion scintigraphy/SPECT in 55 rats with simulated COPD-like condition and 622 patients with COPD of varying severity, as well as 58 rats with simulated PE and 180 patients with PE. *Results.* When modelling lung diseases (PE and COPD), the results similar to blood circulation and structural changes in the lung parenchyma in patients with these nosologies were obtained. In COPD, changes in the lung parenchyma correlated with disturbances in functional indicators (microcirculation, PaO₂, PaCO₂, DSLzd, DLco/VA, SDPA) and increased levels of endothelin-1 ($r=0.72$) and endothelial growth factor (VEGF-A) ($r=0.79$). Analysis of experimental and clinical data on PE showed the importance of identifying minor forms of thromboembolism. *Conclusion.* 1. Persistent microcirculatory dysfunctions in the pulmonary circulation play an important role in the pathogenesis of chronic broncho-obstructive pathology. After just 7 days, initial signs of emphysema can be detected in the ischemic area of the lung tissue, and by the 60th day typical bullous cavities can be detected. 2. In the chronic course of minor forms of thromboembolism of small branches of the pulmonary artery, local emphysema is formed. 3. At the early stages of COPD formation, regional zones of emphysematous restructuring of the lung tissue with a predominance of ventilation dysfunctions and zones of «compressive ischemia» with prevailing vascular disorders are formed. As the pathological process progresses, the ischemia factor acquires independent significance in the pathogenesis of the disease.

Keywords: microcirculation, radiology, experiment, thromboembolism, COPD

For citation: Zolotnitskaya V. P., Amosov V. I., Vlasov T. D. Clinical and experimental parallels in the assessment of microcirculatory dysfunctions of the lungs in thoracic radiology. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024; 23(1): 6–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-6-15.

Введение

Экспериментальной платформой для изучения механизмов развития и прогрессирования заболеваний легких, оценки эффективности и безопасности применяемых лекарственных средств, определения новых направлений лечения, а также для проверки гипотез, определяющих развитие болезни, является моделирование различных патологических процессов в легких. Наибольший интерес для изучения в эксперименте на животных имеют тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Оба заболевания являются одними из самых распространенных социально значимых болезней органов грудной полости, с высоким риском инвалидизации и смертности [1–4]. Изучение артериоло-капиллярного русла легких остается сложным, вследствие анатомо-функциональных особенностей сосудистого русла, его разветвленности, особенностей развития анастомозов и трудной доступности для исследования. Патоморфологическое исследование предполагает комплексную оценку состояния легочной паренхимы, сердца и сосудов с поиском в них патологических нарушений и детальный макро- и микроскопический анализ самих изменений на разных сроках формирования заболеваний. Наряду с морфологическим, иммунологическим, цитологическим, иммуногистохимическим методами находят применение методы лучевой диагностики для оценки состояния паренхимы и сосудов легких.

Основные лучевые методики, применяемые для исследования сосудистого русла при моделировании заболеваний легких у экспериментальных животных: ангиопульмонография, микроангиография и перфузионная сцинтиграфия.

Методика ангиопульмонографии в большей степени нашла свое применение в экспериментальных исследованиях по моделированию эмболии легочной артерии. Ей отводится ведущая роль в определении локализации тромбоэмболов в крупных сосудах легких [5]. Для ангиографии используются различные контрастные препараты: водорастворимые (сергозин,

кардиотраст, верографин и т. д.), масляные (йодлипол, майодил), триомбраст, водная взвесь мелкодисперсного сульфата бария. Эти препараты выбираются в зависимости от поставленных целей исследования. Именно применение ангиопульмонографии позволило проследить эволюционные изменения крупных тромбоэмболов и провести параллели между массивностью эмболии и развивающимися системными дисфункциями. G. Walter et al. (1968) [6] в эксперименте на десяти собаках проанализировали диагностические возможности обзорной рентгенографии, ангиопульмонографии и перфузионного сканирования при тромбоэмболии легочной артерии. Одним из основных выводов проведенного исследования было утверждение о неэффективности обзорной рентгенографии – «рентгенограмма легких не может служить основанием для диагноза и при любом подозрении на окклюзию легочных артерий должна выполняться ангиопульмонография и/или сканирование легких». Одновременно отмечена методическая недостаточность ангиопульмонографии в изучении поражения мелких сосудов и характера микроциркуляторных нарушений. Это побудило исследователей к разработке специального ангиографического подхода в работе, получившего название «микроангиография».

Микроангиографические исследования в настоящее время успешно применяются для изучения сердечно-сосудистой системы в условиях эксперимента. Этот метод обладает высокой разрешающей способностью и позволяет изучать прижизненное и посмертное состояние сосудистой системы в норме и при различных патологических состояниях [7]. Прижизненное введение контрастного вещества и применение антикоагулянтов позволяют обеспечить равномерное и тугое заполнение сосудов малого круга кровообращения, что весьма важно для интерпретации полученных данных. Наиболее оптимальными контрастными веществами для прижизненного заполнения сосудистой системы лабораторных животных являются микропак и серноокислый барий, стабилизированный карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ). Эти

вещества химически неактивны, не диффундируют через стенки сосудов.

Введение контрастного вещества в кровеносное русло животных необходимо производить при следующих условиях:

- введение контрастной взвеси производится только при общем глубоком наркозе животного;
- контрастные вещества обязательно должны подогреваться до температуры тела животного и вводиться при постоянном контролируемом давлении;
- для заполнения артериальной системы может быть использована любая артерия или брюшная аорта;
- при заполнении вен большого круга кровообращения также может быть использована любая вена, следует лишь учитывать запирающую роль венозных клапанов;
- перед заполнением сосудистой системы контрольной взвесью необходимо ввести гепарин.

Новый этап в изучении микроциркуляции был ознаменован разработкой радионуклидных методик исследования легких с использованием эмболизирующих радиофармпрепаратов. Способ был разработан в 1955 году и в реальную практику вошел в 60-е годы, благодаря работам G. V. Taplin et al. (1961–1966) [8]. G. Walter, D. J. Sabiston, W. G. Wolfe в своих работах по экспериментальному моделированию эмболии легочной артерии у собак [9, 10] продемонстрировали возможности перфузионной сцинтиграфии в выявлении нарушений микроциркуляции, установив полное исключение перфузии в легких с частичным снижением вентиляции при острой эмболии, с последующим восстановлением вентиляции через 48 часов, и сохраняющимся нарушением кровотока в течение месяца, тем самым показав значимость оценки нарушений перфузии при заболеваниях легких, объясняя это «альвеоло-васкулярными» и «бронхо-васкулярными» рефлексам.

Однако и до настоящего времени применение радионуклидных методов в большей степени носит поисковый характер и сцинтиграфия (сканирование) в основном используется для топической диагностики и сопоставления с другими (ангиографическими) методами [11, 12].

Цель работы – показать возможности лучевых методов диагностики для выявления сосудистых нарушений при ХОБЛ и ТЭЛА в эксперименте и клинике.

Материал и методы исследования

Для изучения кровообращения легких у крыс была разработана специальная радионуклидная методика на основе перфузионной сцинтиграфии с Tc-99m-макроагрегатами альбумина (Макротех, 99mTc) – радиофармпрепарат (РФП). Объектом исследования служили крысы-самцы линии Вистар, массой 180–200 г, разводки питомника лабораторных животных «Рапполово» РАМН. Исследования проводились в соответствии с приказом МЗСР РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Правила лабораторной практики». На проведение исследования было получено решение этического комитета ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, № 12 от 22.11.2011 г.

Особенностью радионуклидной методики исследования мелких животных является необходимость введения малых объемов РФП. Животное в состоянии поверхностного наркоза (5 % раствор хлоралгидрата внутривентриально) фиксировали на специальном столике в положении на спине. Обнажали бедренную вену и с помощью инсулинового шприца медленно вводили РФП, объем 0,05–0,1 мл и активность 2–5 МБк. Перфузионную сцинтиграфию легких выполняли на гамма-камере Forte (*Philips*, США). Столик с животным ориентировали перед детектором гамма-камеры так, чтобы центр сцинтилляционного кристалла приходился на грудную клетку крысы. Сбор информации производили с набором 10 000 импульсов в матрице 256×256×1 в режиме увеличения изображения. Анализ сцинтиграмм осуществлялся визуально и с помощью компьютерной обработки, позволяющей оценить интенсивность кровообращения в каждом легком. Для оценки артериовенозного шунтирования сравнивали накопление РФП в легких и в большом круге кровообращения. Полученные количественные показатели, характеризующие интенсивность кровотока в легких в физиологическом состоянии, служили для расчета дефицита перфузии и сопоставления с данными, полученными при моделировании заболеваний легких: хронической обструктивной болезни (n=45) и тромбоэмболии легочной артерии (n=40), 10 крыс составили контрольную группу.

Доступным рентгенологическим методом исследования сосудов легких у лабораторных животных является микроангиография. Наиболее оптимальным контрастным веществом является 20–50 % взвесь сульфата бария в воде с величиной частиц 1 мкм. С целью стабилизации контрастного вещества и более прочной фиксации в сосудах добавляли желатин и КМЦ. Раствор вводили в бедренную или подключичную вену крысы. Животное погибало в течение 3–5 секунд. Выделяли комплекс «сердце-легкие». Для того чтобы легкие оставались воздушными, их раздували до размеров, близких к физиологическому вдоху, путем введения шприцем воздуха в трахею, с последующей ее перевязкой. Рентгеновские снимки выполняли на малогабаритной импульсной микрофокусной рентгеновской установке РЕИС.И. (Россия). Увеличение 1:7,5. Напряжение – 30 кВ, сила тока – 98 мА, время экспозиции – 5 мин.

Стадийное формирование ХОБЛ у крыс воспроизводили с помощью ингаляционного воздействия диоксида азота (NO₂). Крыс помещали в камеру, смонтированную в вытяжном шкафу, которая соединялась шлангом с лабораторной установкой для получения диоксида азота, животных три раза в день подвергали 30-минутным экспозициям NO₂ с интервалом в 30 мин. Концентрация NO₂ определялась колориметрическим методом и составляла 30–40 мг/м³. Общее количество животных составило 36, из них крыс интактной группы – 5. По пять особей были выведены из опыта (путем цервикальной дислокации) после 15 и 30 дней воздействия диоксида азота для исследования реактивности легочных артерий и изучения развивающихся морфо-

логических изменений в легочной ткани на этапах формирования ХОБЛ. Оставшиеся крысы ($n=21$) на протяжении 60 дней подвергались воздействию NO_2 . Перфузионную сцинтиграфию выполняли после 15, 30 и 60 дней воздействия NO_2 .

Для моделирования разных форм ТЭЛА использовали тромбоэмболы из аутокрови крыс, размером от 0,2 до 1,2 мм, пропуская их через иглы с соответствующим внутренним диаметром. Животных обследовали в острую фазу эмболии, на 7-й и 40-й день. Сцинтиграммы оценивали визуально и количественно с расчетом перфузионного дефицита кровотока. Для подтверждения данных сцинтиграфии и определения точной локализации тромбоэмболов проводили микроангиографическое исследование легких.

Клиническая часть исследования состояла в ренгено-радиологическом обследовании пациентов с ХОБЛ разной степени выраженности ($n=622$) и пациентов с ТЭЛА с разным уровнем обтурации ветвей легочной артерии ($n=180$). Компьютерная томография органов грудной полости выполнялась на аппаратах Optima 660 GE, Optima 540 (*General Electric Hangwei Medical Systems Co. Ltd*, США). Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких проводилась на двухдетекторной гамма-камере Forte (*Philips*, США). Обследование пациентов проводилось по стандартным методикам исследования с соблюдением требований радиационной безопасности.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи стандартных пакетов IBM SPSS Statistics для Windows (версия 26.0). Проверка наличия нормального распределения количественных показателей в выборке проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении применялась параметрическая статистика: среднее (M) и стандартное отклонение (SD).

Корреляционный анализ для сопоставления количественных переменных между собой проводился с использованием коэффициента Спирмена при отклонении, отличающемся от нормального. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В экспериментальном исследовании по данным перфузионной сцинтиграфии (рис. 1, а) были установлены основные закономерности кровообращения в малом круге, в том числе капиллярного: регионарная асимметричность перфузии между правым и левым легкими, обусловленная анатомо-морфологическими особенностями строения органов дыхания у крыс (рис. 1, б); отсутствие четкой сегментарной организации в ветвлении легочных артерий с наличием большого числа мелких ветвей, отходящих от долевого ствола; отсутствие артериовенозного шунтирования крови в легких в норме; относительное преобладание перфузионной функции в нижних отделах обоих легких над верхними. Следующей особенностью сцинтиграфического образа является отсутствие выраженной тени от сердца и крупных сосудов. Такая особенность обусловлена наличием добавочной доли, расположенной центрально на поверхности сердца. В норме у крыс сброс крови по

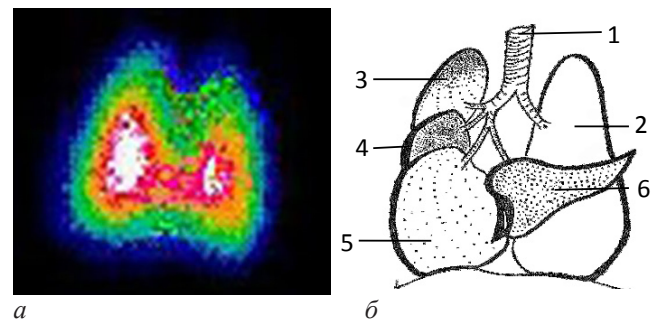


Рис. 1. Радиологическое исследование легких у крыс: а – сцинтиграмма легких крысы в норме; б – схема строения легких крысы: 1 – трахея, 2 – левое легкое, состоящее из одной доли, 3 – верхушечная доля правого легкого, 4 – сердечная доля, 5 – диафрагматическая доля, 6 – добавочная доля правого легкого

Fig. 1. Radiological examination of the lungs in rats: а – scintigram of normal rat lungs; б – diagram of the rat lung structure: 1 – trachea, 2 – left lung consisting of one lobe, 3 – apical lobe of the right lung, 4 – cardiac lobe, 5 – diaphragmatic lobe, 6 – accessory lobe of the right lung

артериовенозным шунтам отсутствует или составляет менее 2 % от общей введенной активности.

Левое легкое и, соответственно, левая легочная артерия имеют относительно упрощенную организацию и не совсем четкое деление долевого артерия на сегментарные ветви. От левой главной ветви отходят пары мелких артерий, анатомически характерные для субсегментарных. Правое легкое, 4-долевое, имеет достаточно сложную организацию и, соответственно, особое ветвление легочной артерии. Первой от ствола отходит артерия к верхушечной доле, имеющей 3 сегментарные ветви. Дальше отходит артерия к сердечной доле, имеющая (не всегда отчетливо выраженные) 2 сегментарные ветви. Сразу вслед за ней отходит длинным извитым стволом ветвь к добавочной доле, не имеющая отчетливого сегментарного строения. Диафрагматическая доля питается наиболее крупной легочной артерией с достаточно отчетливым ветвлением на 4 сегментарных ветви.

При моделировании ХОБЛ через 15 дней ингаляционного воздействия NO_2 у всех крыс выявлены диффузные нарушения микроциркуляции и локальные сегментарные изменения кровотока преимущественно в верхних отделах легких (рис. 2, а). Через 30 дней диффузные нарушения перфузии носили существенно более выраженный характер, а локальные изменения затрагивали не только легочные сегменты, но и добавочную, верхушечную, диафрагмальную доли правого легкого (рис. 2, в). У 29 % крыс выявлен сброс крови по шунтам в большой круг кровообращения (рис. 2, б). Через 60 дней преобладали значительные диффузные и локальные нарушения легочной перфузии (рис. 2, г).

По результатам перфузионной сцинтиграфии ухудшение функционального состояния сосудистого русла легких происходит уже на ранней стадии формирования ХОБЛ, увеличиваясь к 30-му дню и сопровождаясь эффектом артериовенозного шунтирования крови в легких. В последующие 30 дней нарушения перфузии продолжали нарастать с преобладанием значительных диффузных и локальных изменений (рис. 2, д).

Аналогичные результаты изменений функциональных показателей (микроциркуляции, PaO_2 , PaCO_2 ,

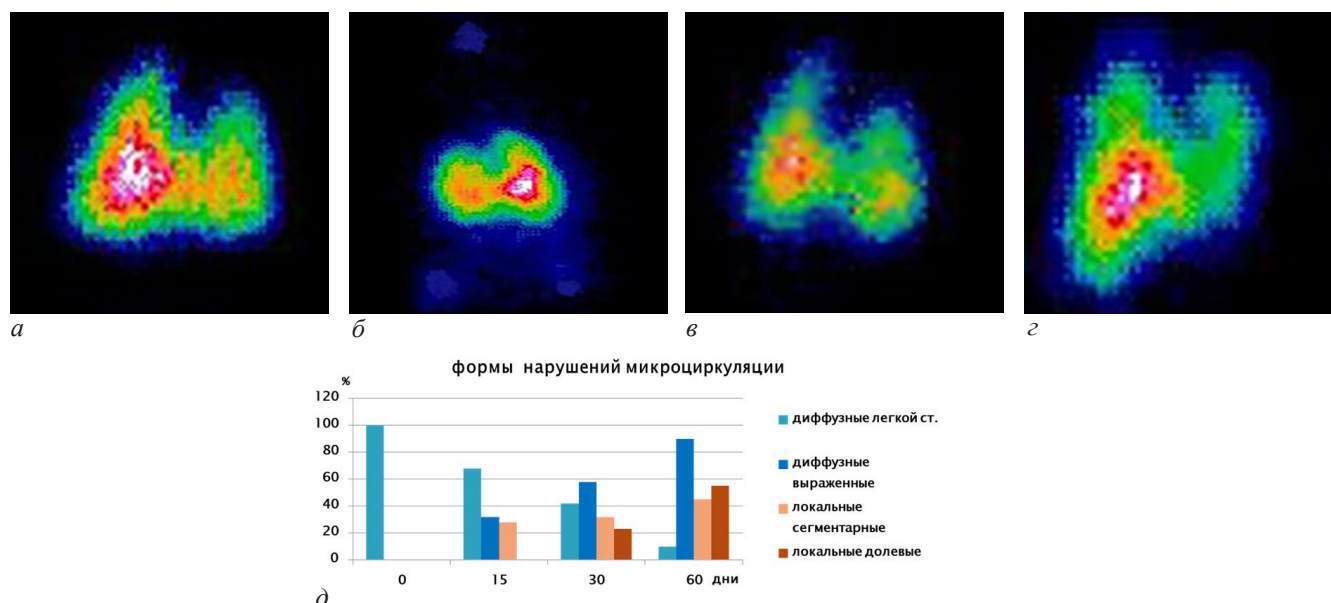


Рис. 2. Сцинтиграммы легких крыс после 15 (а), 30 (б) и 60 дней (в) ингаляционного воздействия диоксида азота и гистограмма выявляемых нарушений микроциркуляции в легких на разных сроках формирования ХОБЛ-подобного состояния: а – определяются диффузные нарушения микроциркуляции и субсегментарные дефекты перфузии в верхних отделах левого легкого; б – отрицательная динамика, определяются как диффузные, так и локальные нарушения кровотока, регистрируется сброс крови «справа-налево» по шунтам с фиксацией радиофармпрепарата в головном мозге и почках и т. д.; в – отрицательная динамика, выявлены значительные диффузные и локальные (сегментарные и долевые) нарушения легочной перфузии; з – через 60 дней, значительные диффузные и локальные нарушения легочной перфузии; д – гистограмма, отражающая уровень нарушений микроциркуляции на этапах формирования ХОБЛ-подобного состояния

Fig. 2. Scintigrams of rat lungs after 15 (a), 30 (b) and 60 days (v) of inhalation exposure to nitrogen dioxide and histogram of detected microcirculation disorders in lungs at different stages of COPD-like state formation: a – diffuse microcirculation disorders and subsegmental perfusion defects are determined in the upper parts of the left lung; б – negative dynamics, both diffuse and local blood flow disturbances are determined, the «right to left» blood discharge through shunts with fixation of the radiopharmaceutical in the brain and kidneys, etc. is recorded; в – negative dynamics, significant diffuse and local (segmental and lobar) disturbances of pulmonary perfusion were revealed; з – after 60 days, significant diffuse and local impairments of pulmonary perfusion; д – histogram reflecting the level of microcirculation disorders at the stages of COPD-like state formation

Изменение перфузии, газообмена и давления в легочной артерии при развитии ХОБЛ

Changes in perfusion, gas exchange and pulmonary artery pressure in the development of COPD

Стадия ХОБЛ	Показатель					
	Дефицит перфузии N<10 %	PaO ₂ 80–100 мм рт. ст.	PaCO ₂ 35–45 мм рт. ст.	ДСЛзд 81–140 % Д	DLco/VA>80 %Д	СДЛА 20–25 мм рт. ст.
I	–16,8±1,4	76,9±3,6	35,1±1,2	79,9±3,2	81,1±1,9	27,3±2,9
II	–27,6±3,1	65,4±3,9	36,3±2,4	66,7±4,2	58,4±4,3	33,2±1,5
III	–56,4±4,3	58,4±2,9	40,4±2,7	53,2±7,6	34,2±4,2	37,8±2,6
IV	–67,2±7,3	46,8±3,7	45,1±3,3	28,2±5,4	25,2±6,3	43,6±4,5

ДСЛзд, DLco/VA, СДЛА) выявлены у пациентов с ХОБЛ. Уже на самом раннем этапе формирования ХОБЛ при наличии минимальных структурных изменений паренхимы легких определяются изменения микроциркуляции, снижается PaO₂ (76,9±3,6, в норме 80–100 мм рт. ст.) и PaCO₂ имеет тенденцию к снижению (35,1±1,2 мм рт. ст., в норме 35–45 мм рт. ст.), что может свидетельствовать о начальных проявлениях дыхательной недостаточности, преимущественно перфузионного типа, по мере развития патологического процесса увеличиваются нарушения перфузии (рис. 3) и все перечисленные показатели (таблица).

Снижение микроциркуляции коррелировало с повышением показателей эндотелина-1 (r=0,72) и фактора роста эндотелия (VEGF-A) (r=0,79).

При моделировании ТЭЛА получены данные по нарушениям кровообращения, аналогичные результатам, выявляемым у пациентов с этой патологией.

При экспериментальном моделировании массивной ТЭЛА из 16 наблюдений у 6 животных подтверждена тромбоэмболия ствола легочной артерии, а у 10 животных эмболы локализовались в главных и долевых артериях. При обтурации ствола легочной артерии всегда наступала практически мгновенная смерть от резких гемодинамических нарушений, приводящих к развитию острого легочного сердца с последующей полной поперечной блокадой, фибрилляцией и остановкой сердца. Другими словами, при этой форме эмболии ведущим является кардиальный синдром, при котором в компенсаторный процесс не успевают включиться такие важные защитные механизмы, как перераспределение кровотока в сосудах легких и артериовенозное шунтирование.

В проведенных наблюдениях, непосредственно после эмболии ствола легочной артерии, вводили внутривенно вслед за эмболом радиофармпрепарат.

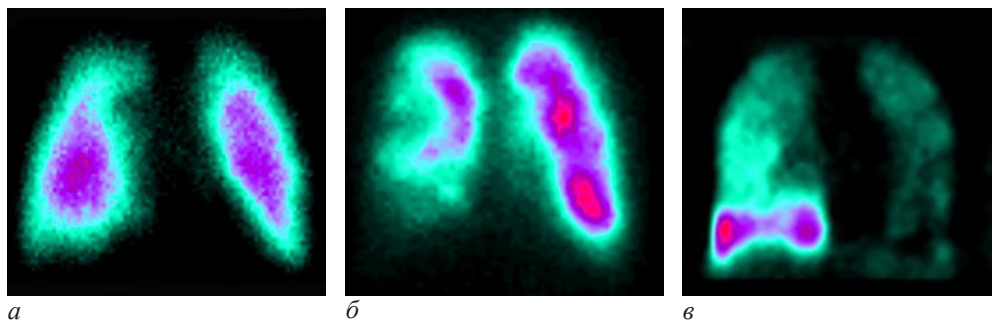


Рис. 3. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов на этапах формирования ХОБЛ: *а* – начальная стадия. Микроциркуляция снижена в верхних отделах, в плащевой зоне легких; *б* – этап среднетяжелого течения заболевания. Появляются локальные зоны редукции кровотока сегментарного и субсегментарного уровня; *в* – крайне-тяжелое течение заболевания. Значительные изменения микроциркуляции. Перфузия остается относительно сохранной в нижней доле правого легкого

Fig. 3. Changes in lung microcirculation in patients at the stages of COPD formation: *a* – initial stage. Microcirculation is reduced in the upper sections, in the mantle zone of the lungs; *б* – stage of moderate course of the disease. Local zones of blood flow reduction at the segmental and subsegmental levels appear; *в* – extremely severe course of the disease. Significant changes in microcirculation. Perfusion remains relatively intact in the lower lobe of the right lung

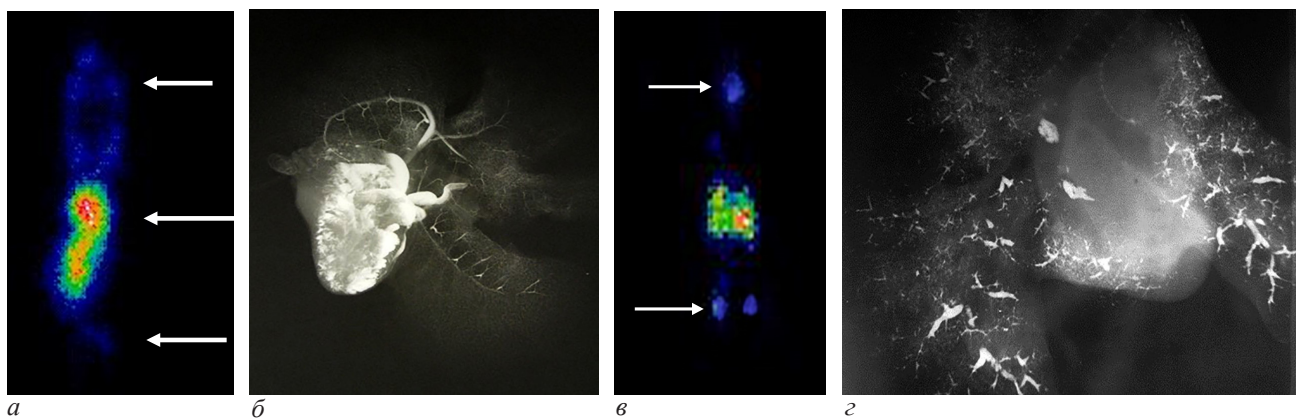


Рис. 4. Сцинтиграммы и микро рентгеенограммы легких крыс с моделированной массивной ТЭЛА: *а* – сцинтиграмма тромбоземболии ствола легочной артерии; *б* – микро рентгеенограмма комплекса сердце–легкие крысы, локализация основной массы контрастного препарата в патологически расширенных полостях правых отделов сердца; *в* – сцинтиграмма крысы, выявлено шунтирование крови (накопление РФП помимо легких в области головы и почек); *г* – микро рентгеенограмма комплекса сердце–легкие крысы, выявлены множественные тромбоземболы в ветвях легочной артерии

Fig. 4. Scintigrams and microradiographs of the rat lungs with simulated massive PE: *a* – scintigram of thromboembolism of the pulmonary artery trunk; *б* – micro-radiogram of the rat heart-lung complex, localization of the main mass of contrast substance in the pathologically dilated cavities of the right parts of the heart; *в* – scintigram of the rat, blood shunting was revealed (in addition to the lungs, there is accumulation of radiopharmaceuticals in the head and kidneys); *г* – micro-radiogram of the rat heart-lung complex, multiple thromboemboli were detected in the branches of the pulmonary artery

Однако это всегда встречало затруднение вследствие резкого повышения центрального венозного давления и начинающегося кровотечения из перфорированной вены. В 4 случаях из 6, когда препарат удалось ввести до наступления смерти и выполнить перфузионную сцинтиграфию, полученные данные были однотипны и характеризовались: отсутствием сцинтиграфического изображения легких (рис. 4, *а*); локализацией основной массы препарата в патологически расширенных полостях правых отделов сердца (рис. 4, *б*); визуализацией крупных вен большого круга кровообращения (преимущественно нижней и частично верхней полой вены).

При локализации эмболов в главных и долевых ветвях легочной артерии из 10 наблюдений мгновенная смерть наступила лишь в одном случае (10 %). Большинство животных, несмотря на выраженные гемодинамические нарушения, продолжали жить: 6 крыс – в течение суток, остальные перенесли эмболию и находились в удовлетворительном состоянии к седьмому дню. Имел место разной степени выраженности сброс крови по шунтам в большой

круг кровообращения – от 8,3 % до 31,2 % (рис. 4, *в*), при выполнении микро рентгенографии выявлялись множественные тромбы.

Одним из важнейших механизмов регуляции органной и системной гемодинамики в острую фазу эмболии является артериовенозное шунтирование крови в легких (право-левый шунт). Другим важным регулирующим механизмом была регионарная гиперперфузия, включающая в себя коллатеральное кровообращение и открытие резервной артериоло-капиллярной сети в неэмболизированных участках легких. Эффекты гиперперфузии и коллатерального кровотока развивались постепенно, приводя к компенсаторному усилению микроциркуляции в легких (рис. 5).

При эмболии с локализацией множественных тромбов в мелких артериях и артериолах системные гемодинамические и кардиальные нарушения могут быть незначительны, а ведущей является легочная симптоматика, требующая специальной дифференциальной диагностики ТЭЛА с другими болезнями органов дыхания. Это особая патофизиологическая

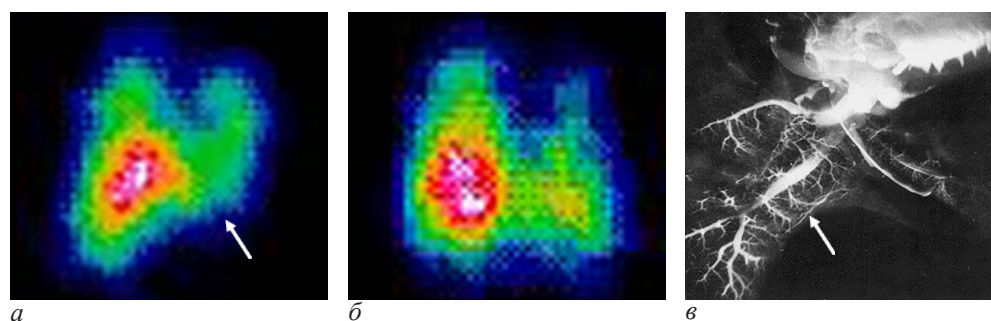


Рис. 5. Рентгено-радиологическое наблюдение крысы с моделированной ТЭЛА: *а* – скintiграмма легких крысы, выполненная после введения тромбоземболов, определяются зоны редукции кровотока и значительного его снижения; *б* – скintiграмма легких крысы, выполненная на 7-й день эксперимента. Выявлены зоны гиперперфузии, отмечается некоторая тенденция к восстановлению микроциркуляции; *в* – микрорентгенограмма комплекса сердце–легкие крысы. Отмечается богатое артериальное кровообращение диафрагматической доли с «пышным» ветвлением легочных артерий, даже с открытием коллатеральных анастомозов между артериями субсегментов (указано стрелкой)

Fig. 5. X-ray radiological observation of a rat with simulated PE: *a* – scintigram of the rat lungs, performed after the administration of thromboemboli, zones of blood flow reduction and its significant decrease are determined; *б* – scintigram of rat lungs, performed on the 7th day of the experiment. Zones of hyperperfusion have been identified, and there is some tendency to restore microcirculation; *в* – micro-radiogram of the heart–lung complex. There is a rich arterial circulation in the diaphragmatic lobe, with «lush» branching of the pulmonary arteries, even with the opening of collateral anastomoses between the arteries of the subsegments (indicated by the arrow)

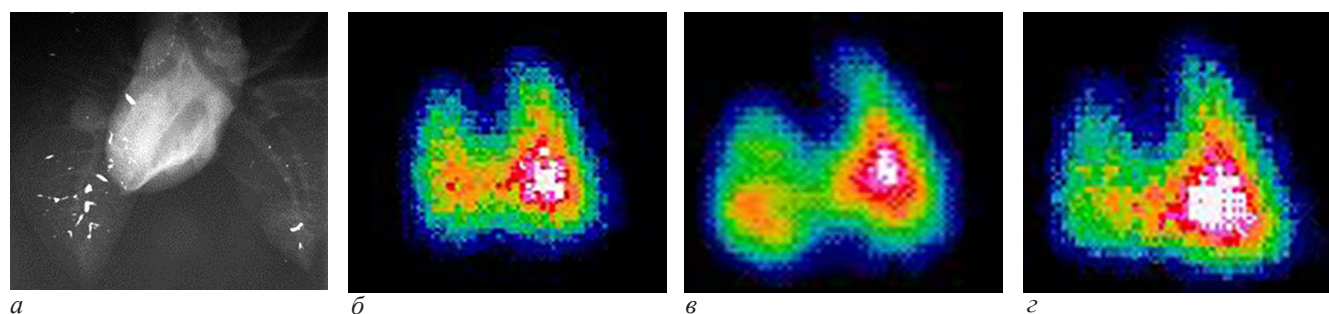


Рис. 6. Наблюдение крысы с моделированной ТЭЛА мелких ветвей: *а* – микрорентгенограмма комплекса сердце–легкие, рентгеноконтрастные тромбоземболы в просвете сегментарных и субсегментарных ветвей легочной артерии; *б* – скintiграмма легких крысы, выполненная после введения тромбоземболов, определяются зоны редукции кровотока и значительного его снижения, расположенные преимущественно в правом легком; *в* – скintiграмма легких крысы, выполненная на 7-й день эксперимента. Выявлены зоны гипоперфузии, отмечается некоторая тенденция к снижению микроциркуляции в верхних отделах левого легкого; *з* – скintiграмма легких крысы, выполненная на 40-й день, определяются зоны редукции кровотока и значительного его снижения в правом легком

Fig. 6. Observing a rat with simulated PE of small branches: *a* – micro-radiogram of the heart–lung complex, the X-ray contrast thromboemboli in the lumen of the segmental and subsegmental branches of the pulmonary artery; *б* – scintigram of the rat lungs, performed after the administration of thromboemboli, zones of blood flow reduction and its significant decrease, located mainly in the right lung, are determined; *в* – scintigram of the rat lungs, performed on the 7th day of the experiment. Zones of hypoperfusion were identified, and there was a slight tendency towards a decrease in microcirculation in the upper parts of the left lung; *з* – scintigram of the rat lungs, performed on the 40th day, zones of blood flow reduction and its significant decrease in the right lung are determined

форма, часто именуемая как «душ» эмболов, многообразная в клинических проявлениях, обычно вторична, наблюдается при тромбофлебите, поражении сердца, имеет тенденцию к хронизации процесса и требует комплексной терапии как первичного поражения, так и самой эмболии.

Эта форма тромбоземболии была получена у 24 животных, 22 из них остались живы и были помещены в хронический опыт для наблюдения в динамике, контроль осуществлялся в острую фазу эмболии, на 7-й и 40-й день. У животных с тромбоземболами в ветвях легочной артерии сегментарного и субсегментарного уровня эмболов и гемодинамическими нарушениями всегда достоверно определялись дефекты перфузии в обоих легких, и диагноз эмболии не вызывал сомнений (рис. 6, *а*). Сохраняющиеся нарушения перфузии и их увеличение в некоторых участках легких на 7-й день и особенно на 40-й день свидетельствовали о развивающихся микроциркуляторных расстройствах в постэмболизированных лег-

ких. К 40-му дню в легочной паренхиме появляется резкая негетогенность воздушности, что проявляется чередованием зон ателектазирования и постинфарктного пневмосклероза, с участками эмфизематозных вздутий (деструкции межальвеолярных перегородок и гиперинфляционное перерастяжение альвеол).

У пациентов с острой ТЭЛА при выполнении перфузионной скintiграфии легких/ОФЭКТ определяется характерная скintiграфическая картина в виде четко очерченных дефектов перфузии, треугольной формы, с расположением, соответствующим зоне пораженного сосуда (главная ветвь, доля, сегмент, субсегмент) (рис. 7). Нередко определяются множественные дефекты перфузии. Перфузионная скintiграфия легких/ОФЭКТ не позволяет установить точную локализацию тромбоземболов, поскольку она выявляет не сам пораженный сосуд, а зону, которую он кровоснабжает. Специфичность перфузионной скintiграфии легких существенно повышается при сопоставлении результатов с рентгенологическими/КТ

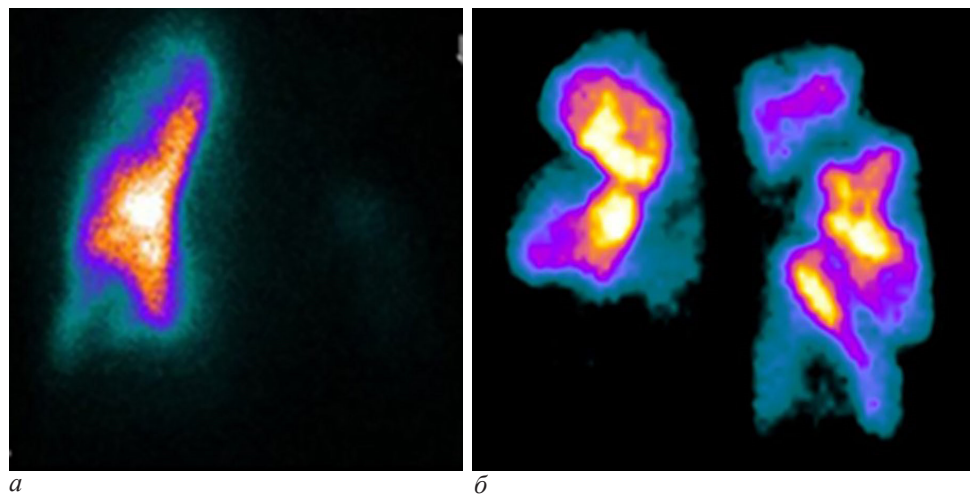


Рис. 7. Сцинтиграммы легких пациентов с поражением главной ветви левой легочной артерии и субсегментарных ветвей правого легкого (а), и множественными дефектами перфузии до-левого, сегментарного и субсегментарного уровня в обоих легких (б)

Fig. 7. Scintigrams of the patients' lungs with lesions of the main branch of the left pulmonary artery and subsegmental branches of the right lung (a), and numerous perfusion defects at the lobar, segmental and subsegmental levels in both lungs (b)

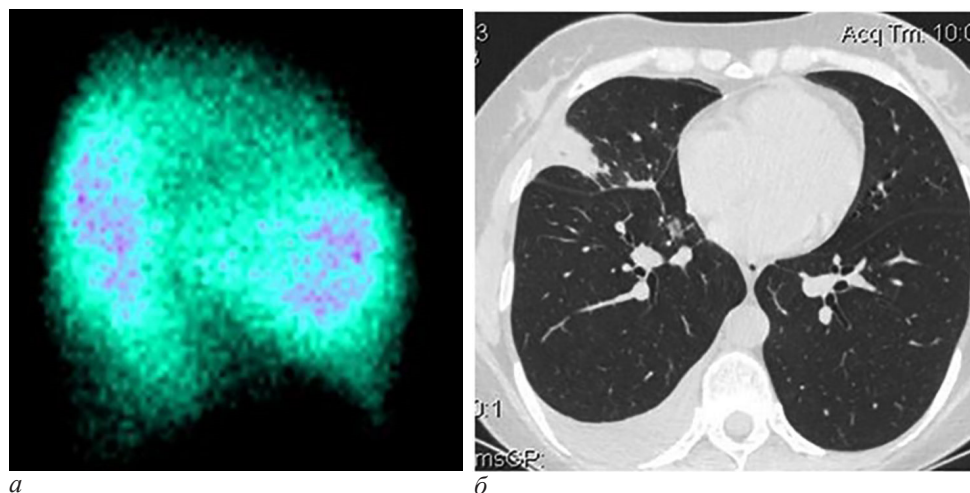


Рис. 8. Наблюдение пациента с ТЭЛА мелких ветвей, осложненной развитием инфаркт-пневмонии. На сцинтиграмме легкого в боковой проекции определяется треугольной формы дефект перфузии (а). На компьютерной томограмме выявлен участок консолидации клиновидной формы, широким основанием прилежащий к плевре, небольшое количество жидкости в плевральной полости (б)

Fig. 8. Observing a patient with PE of small branches, complicated by the development of infarction-pneumonia. A lateral projection of the lung scintigram shows a triangular perfusion defect (a). A computed tomogram revealed a wedge-shaped area of consolidation, with a wide base adjacent to the pleura; a small amount of fluid in the pleural cavity (b)

данными. Наличие дефектов перфузии, не совпадающих по площади и локализации с изменениями на рентгенограмме, свидетельствует о наличии ТЭЛА.

При тромбоэмболии сегментарных и субсегментарных ветвей степень окклюзии сосудистого русла не настолько велика, чтобы развилось острое легочное сердце, а расстройства гемодинамики в малом круге незначительны. Однако недооценка так называемых малых форм эмболии в клинической практике недопустима, ибо это есть пусковой момент к развитию сложных регионарных дисфункций легких, ведущих к хроническому течению заболевания.

В нашем исследовании у 88 пациентов (56,4 %) с ТЭЛА мелких ветвей (n=156) были выявлены признаки бронхоспазма. Развивающийся рефлексорный бронхоспазм у больных с ТЭЛА мелких ветвей утя-

желяет течение заболевания. Требуется его своевременная диагностика и лечебная коррекция. При хроническом течении заболевания возможно развитие эмфиземы, которая сначала может быть локальной, в ишемизированных сегментах, а со временем затрагивающей соседние участки легких. В этом случае тяжесть заболевания будет обусловлена не самой эмболией как таковой, а развитием стойкого бронхообструктивного синдрома.

Кроме этого, осложнением течения ТЭЛА мелких ветвей является инфаркт легкого. Хотя он и не относится к числу обязательных осложнений, мы наблюдали его у 26 пациентов (16,6 %) (рис. 8). Паренхима легких имеет три источника доставки кислорода: ветви легочной артерии, бронхиальные артерии и дыхательные пути. При отсутствии сердечных и легочных

заболеваний инфаркт-пневмония развивается редко. У больных с недостаточностью работы левого желудочка происходит повышение давления в системе легочной артерии (давление заклинивания), снижение кровотока по бронхиальным артериям, результатом чего и является развитие инфаркта легкого.

Нередко инфаркт легкого сочетается с плевральным выпотом, что в нашем случае было выявлено у 14 пациентов из 42 с этим осложнением. Плевральный выпот обычно возникает у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии, сопровождается появлением боли над зоной поражения, кашлем, кровохарканьем. Наличие плеврита у пациента с ТЭЛА не является благоприятным фактором, так как влечет за собой более длительный процесс восстановления пациента и развитие участков необратимых изменений (спаек) в наддиафрагмальной области, что в последующем будет влиять на биомеханику дыхания.

Моделирование (как искусственное воспроизведение биологических процессов) в современной науке приобрело самостоятельное значение, представляя собой основу для изучения различных сторон патогенеза заболеваний у человека, помогая решать спорные диагностические вопросы.

Проведенные экспериментальные исследования и анализ клинических данных позволяют заключить, что тромбоэмболия мелких ветвей является пусковым механизмом для развития достаточно специфических функциональных и морфологических изменений в системе органов внешнего дыхания. Именно эти изменения, которые в рабочем порядке можно обозначить как «постэмболическая болезнь» легких, определяют характер развивающихся микроциркуляторных дисфункций. Этот факт, с одной стороны, объясняется развитием как морфологических изменений в паренхиме легких (локальный пневмосклероз, ателектазирование, эмфизема), приводящих к расстройствам капиллярного кровотока в мелких постэмболизированных участках легких, а с другой стороны, функциональным перераспределением микроциркуляции с относительной гиперперфузией относительно сохраненных зон. В работах [13–15] показано, что тромбоэмболия ветвей легочной артерии является не только частым осложнением ХОБЛ, но и провоцирует развитие в постэмболизированном участке легких эмфизематозных изменений. Кроме этого, ХОБЛ и ТЭЛА нередко имеют схожие симптомы в виде кашля, одышки, а иногда и сухих хрипов, которые встречаются у 10–30 % пациентов с ТЭЛА [16, 17]. Множественная тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии приводит к системным гемодинамическим и кардиальным нарушениям, которые могут быть совсем незначительны, а на первый план выходит легочно-плевральный синдром, который проявляется постепенно и ведет к хроническому течению заболевания в постэмболизированном легком, что делает актуальной проблему лечения малых форм ТЭЛА [18, 19]. Присоединяющиеся расстройства биомеханики дыхания тоже накладывают отпечаток на тяжесть болезни. Например, у пациентов с ХОБЛ отклонение показателей биомеханики дыха-

ния и инспираторно-экспираторной компьютерной томографии высокого разрешения являются ранними признаками нарушения бронхиальной проходимости, и степень его повышения соответствует нарастанию клинических проявлений ХОБЛ [20].

Резюмируя полученные результаты экспериментальных и клинических исследований можно утверждать, что экспериментальная модель позволяет выделить и проанализировать отдельные грани болезни. Однако биологические модели, как бы ни были близки к патологии человека, не в состоянии сформировать все стороны заболевания и достичь тождественности.

Выводы

1. Методика перфузионной сцинтиграфии может эффективно применяться для исследования нарушений кровообращения в легких у мелких лабораторных животных при моделировании заболеваний.

2. Стойкие микроциркуляторные дисфункции в малом круге кровообращения играют важную роль в патогенезе хронической бронхообструктивной патологии. Уже через 7 дней в ишемизированном участке легочной ткани можно обнаружить начальные признаки эмфиземы, а к 60-му дню – типичные буллезные полости.

3. При хроническом течении малых форм тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии формируется локальная эмфизема.

4. На ранних стадиях формирования ХОБЛ формируются регионарные зоны эмфизематозной перестройки легочной ткани с превалированием вентиляционных дисфункций и зоны «компрессионной ишемии», где преобладают сосудистые нарушения. По мере прогрессирования патологического процесса фактор ишемии приобретает самостоятельное значение в патогенезе заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Yip KP, Stockley RA, Sapey E. Catching “Early” COPD – The Diagnostic Conundrum. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:957-968. Doi: 10.2147/COPD.S296842.
2. Burny PG, Patel J, Newson R, Minelli S, Nagavy M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1239-1247. Doi: 10.1183/09031936.00142414.
3. Lu HH, Zeng HH, Chen Y. Chronic obstructive pulmonary disease: A new perspective. *Chronic Dis Transl Med.* 2021;7(2):79-87. Doi: 10.1016/j.cdtm.2021.02.003.
4. Верткин А.Л., Грицанчук А.М. Тромбоэмболия легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат // *Архив внутр. мед.* – 2014. – № 1. – С. 33–39. [Vertkin AL, Gritsanchuk AM. Pulmonary embolism: an epidemic that everyone is silent about. *Archive of Internal Medicine.* 2014;(1):33-39. (In Russ.)]. Doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-1-33-39.
5. Галкин В.В., Борисова Н.К., Хроменков В.И. Ангиопульмонография и сканирование легких при экспериментальной легочной тромбоэмболии // *Эксперим. хир. и анестезиол.* – 1972. – Т. 1. – С. 23–24. [Galkin VV, Borisova NK, Khromenkov VI. Angiopulmonography and lung scanning in

experimental pulmonary thromboembolism. *Experim Surg Anesthesiol.* 1972;1:23-24. (In Russ.).

6. Walter G, Wolfe WG, David G et al. A study of changes in the roentgenogram of the chest in experimental pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet.* 1968;127(3):492-498.

7. Jandik J, Endrys J, Rehulova E et al. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Card Vasc.* 1993;27(6):1076-1083. Doi: 10.1093/cvr/27.6.1076.

8. Taplin GV, Johnson DE, Dore EK, Kaplan HS. 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.

9. Wolfe WG, Sabiston DC. Pulmonary embolism. *Anesthesiology.* 1969;30(2):252. Doi: 10.1097/00000542-196902000-00031.

10. Sabiston DJ, Wolfe WG. Experimental and clinical observations on the natural history of pulmonary embolism. *Ann Surg.* 1968;168(1):1-15. Doi: 10.1097/00000658-196807000-00001.

11. Лецинская О.В. / Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерно-томографической ангиопульмонографией, в диагностике тромбоэмболии легочной артерии / Лецинская О.В., Кудряшова Н.Е., Мигунова Е.В. и др. // Роль больниц скорой помощи и научно-исследовательских институтов в снижении предотвратимой смертности среди населения: материалы 4-го съезда врачей неотложной медицины с междунар. участием (Москва, 19–20 октября 2018 г.). – М.: МОО НПО ВММ, 2018. – С. 179–180. [Leshchinskaya OV, Kudryashova NE, Migunova EV, Kungurtsev EV, Nikitina OV, Sinyakova OG, Nefedova GA, Kokov ML. Perfusion single-photon emission computed tomography combined with computed tomographic angiopulmonography in the diagnosis of pulmonary embolism. In the collection. *The role of emergency hospitals and research institutes in reducing preventable mortality among the population. Proceedings of the 4th Congress of Emergency Medicine Physicians with international participation (Moscow, 19–20 October 2018).* Moscow, 2018:179-180. (In Russ.)].

12. Завадовский К.В., Гуля М.О. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: возможности радионуклидных методов диагностики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 17–23. [Zavadovsky KV, Gulya MO. Chronic postembolic pulmonary embolism: the role of radionuclide imaging. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2019;18(1):17-23. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-17-23.

13. 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. 65–70. [Lukina OV. Radiologic diagnosis of pulmonary embolism in patients with emphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2013;12(1):65-70. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2013-12-1-65-70.

14. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of

Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2016; 151(3):544-554. Doi: 10.1016/j.chest.2016.07.034.

15. Bertoletti L, Couturaud F, Sanchez O, Jimenez D. Pulmonary Embolism and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2023;49(8):809-815. Doi: 10.1055/s-0042-1756190.

16. Yang R, Liu G, Deng S. Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis Transl Med.* 2021; 7(3):149-156. Doi: 10.1016/j.cdtm.2021.04.001.

17. Bertoletti L, Coutureau F, Sanchez O, Jimenez D. Pulmonary embolism and chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Thromb Hemost.* 2023;49(8):809-815. Doi: 10.1055/s-0042-1756190.

18. Jackson K, Aujayeb A. Pleural effusion in pulmonary embolism: a single center experience. *Treatment.* 2020;12(12):e11942. Doi: 10.7759/cureus.11942.

19. Прогнозирование и лечение тромбоэмболии легочной артерии / Бабушкина Г., Губаева А., Якупова Д., Пилушин В. // Врач. – 2019. – Т. 30, № 9. – С. 45–47. [Babushkina G, Gubaeva A, Yakupova D, Pilyushin V. Prediction and treatment of pulmonary embolism. *Doctor.* 2019;30(9):45-47. (In Russ.)]. Doi: 10.29296/25877305-2019-09-08.

20. Эккардт Э.В. Значение биомеханики дыхания и компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике бронхообструктивного синдрома // Бюлл. Сиб. Мед. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 106–109. [Eckardt EV. The importance of respiratory biomechanics and high-resolution computed tomography in the diagnosis of broncho-obstructive syndrome. *Bull Sib Med.* 2010;9(3):106-109. (In Russ.)]. Doi: 10.20538/1682-0363-2010-3-106-109.

Информация об авторах

Золотницкая Валентина Петровна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник НКЦ лучевой диагностики и лучевой терапии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7982-3805.

Амосов Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедры рентгенологии и радиационной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1888-277X.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Authors information

Zolotnitskaya Valentina P. – MD, Professor, Head, Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7982-3805.

Amosov Viktor I. – PhD, Professor, Head of radiology and radiation medicine department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1888-277X.

Vlasov Timur D. – MD, Professor, Head, Department of Pathological Physiology with the Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

УДК 616.24-002.17-003.92-037:616.1-07
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-16-25

А. А. ОБУХОВА^{1, 2}, А. Н. КУЛИКОВ¹, Ю. Д. РАБИК¹,
М. И. БУТОМО¹, А. В. ЗИНЧЕНКО¹, Н. В. МАРКОВ¹,
З. А. ЗАРИПОВА¹, Д. В. ДЗАДЗУА¹, Е. В. ОБУХОВА³,
А. Х. АХМИНЕЕВА⁴, Л. Н. НОВИКОВА¹

Возможности прогнозирования течения фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких на основе комплексного исследования кардиореспираторной системы

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
E-mail: Obukhova_ann@mail.ru

Статья поступила в редакцию 31.12.23 г.; принята к печати 29.01.24 г.

Резюме

Введение. Проблема прогнозирования течения фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ФИЗЛ) крайне актуальна для своевременного начала лечения. **Цель.** Построить прогностическую модель на основе данных комплексного исследования кардиореспираторной системы у больных ФИЗЛ. **Материал и методы.** Исследование включало группу из 40 пациентов – 18 мужчин и 22 женщины (возраст $M \pm S$ $60 \pm 9,7$ лет), с верифицированным ФИЗЛ, которые выполнили полный комплекс клинично-инструментальных исследований кардиореспираторной системы на момент включения в исследование и через 12 месяцев наблюдения. Далее они были разделены на 2 группы: группа А (20 человек), не достигшие комбинированной точки, и группа Б (20 человек), достигшие комбинированной точки через 12 месяцев. Комбинированная точка включала: нарастание степени одышки по шкале mMRC до 4 баллов, ухудшение результатов теста с 6-минутной ходьбой ≥ 50 м, снижение ФЖЕЛ или ОЕЛ ≥ 10 %, снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) ≥ 15 %, трансплантация легких, наступление летального исхода вследствие болезни легких. **Результаты.** Группы А и Б не различались по полу, возрасту (группа А ($M \pm S$) $57 \pm 11,8$ лет, группа Б ($M \pm S$) $63 \pm 7,6$ лет, ($p=0,06$)), структуре нозологии ФИЗЛ, характеру проводимой терапии и частоте назначения антифибротических средств. Твердая конечная точка за 12 месяцев была достигнута у 20 из 40 пациентов (50 %). Больные, достигшие комбинированной точки, характеризовались исходно более низкими объемами легких (ЖЕЛ ($M \pm S$) $2,09 \pm 0,56$ ($p=0,016$)); ФЖЕЛ ($M \pm S$) $1,99 \pm 0,55$ ($p=0,029$)), ОФВ₁ ($M \pm S$) $1,67 \pm 0,37$ ($p=0,036$)) по результатам комплексного исследования функции внешнего дыхания; более высоким индексом десатурации (ИД ($M \pm S$) $5,76 \pm 4,48$ ($p=0,022$)) и более выраженным снижением сатурации за ночь по данным компьютерной пульсоксиметрии и кардио-респираторного мониторингирования (Min SpO₂ ($M \pm S$) $81,01 \pm 6,74$ ($p<0,029$)). Была разработана прогностическая модель, куда вошли такие показатели, как: постбронхолитический МОС 75, TAPSE, VE/VCO₂ (VO₂ пик), индекс десатурации и минимальная SPO₂ % (AUC=0,949). **Заключение.** Разработанная прогностическая модель течения ФИЗЛ, построенная на данных комплексного исследования кардиореспираторной системы, продемонстрировала высокую чувствительность (93,8 %) и специфичность (87,5 %).

Ключевые слова: фиброзирующие интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, кардиопульмональный тест, прогнозирующие факторы течения фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких

Для цитирования: Обухова А. А., Куликов А. Н., Рабик Ю. Д., Бутомо М. И., Зинченко А. В., Марков Н. В., Зарипова З. А., Дзадзуа Д. В., Обухова Е. В., Ахминеева А. Х., Новикова Л. Н. Возможности прогнозирования течения фиброзирующих интерстициальных болезней легких на основе комплексного исследования кардиореспираторной системы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):16–25. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-16-25.

A. A. OBUKHOVA^{1, 2}, A. N. KULIKOV¹, Yu. D. RABIK¹,
M. I. BUTOMO¹, A. V. ZINCHENKO¹, N. V. MARKOV¹,
Z. A. ZARIPOVA¹, D. V. DZADZUA¹, E. V. OBUKHOVA³,
A. K. AKHMINEEVA⁴, L. N. NOVIKOVA¹

Possibilities for predicting the course of fibrosing interstitial lung diseases based on a comprehensive study of the cardio-respiratory system

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

2, Litovskaya street, Saint Petersburg, Russia, 194100

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

1, Ostrovityanova street, Moscow, Russia, 117997

⁴ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

6, Academiva Lebedeva street, Saint Petersburg, Russia, 194044

E-mail: Obukhova_ann@mail.ru

Received 31.12.23; accepted 29.01.24

Summary

Introduction. The problem of predicting the course of fibrosing interstitial lung diseases (FILD) is extremely relevant for the timely initiation of the treatment. **Aim.** To build a prognostic model based on data from a comprehensive study of the cardiorespiratory system in patients with FILD. **Material and methods.** The study included a group of 40 patients: 18 men and 22 women ($M \pm S$ 60 $\pm$ 9.7 years old), with verified FILD, who completed a full range of clinical and instrumental studies of the cardiorespiratory system at the time of inclusion in the study and after 12 months of observation. Then the initial group was divided into 2 groups: group A (20 patients), which did not reach the combined point, and group B (20 patients), which reached the combined point after 12 months. The combined point consisted of several outcomes: an increase in the degree of dyspnea on the m-MRC scale to 4 points, a deterioration in the results of the 6-minute walk test ≥ 50 m, a decrease in FVC or TLC ≥ 10 %, a decrease in the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) ≥ 15 %, the lung transplantation, a death due to the lung disease. **Results.** Groups A and B did not have any differences in gender, age (A group ($M \pm S$) 57 $\pm$ 11.8 y. o.; B group ($M \pm S$) 63 $\pm$ 7.6 y. o., ($p=0.06$)), structure of the FILD nosology, the therapy and the frequency of the antifibrotic drug prescription. The hard endpoint at 12 months was achieved in 20 of 40 patients (50 %). Patients who reached the combined point were characterized by initially lower lung volumes (VC($M \pm S$) 2.09 $\pm$ 0.56 ($p=0.016$)); FVC ($M \pm S$) 1.99 $\pm$ 0.55 ($p=0.029$)), FEV1 ($M \pm S$) 1.67 $\pm$ 0.37 ($p=0.036$)), according to the results of a comprehensive study of the pulmonary function; a higher oxygen desaturation index (ODI ($M \pm S$) 5.76 $\pm$ 4.48 ($p=0.022$)) and a more pronounced decrease in nocturnal saturation according to the computer pulse oximetry and the cardiorespiratory monitoring (SpO₂ ($M \pm S$) 81.01 $\pm$ 6.74 ($p<0.029$)). We developed a prognostic model that included such indicators as: post-bronchodilator MOC $\bar{75}$, TAPSE, VE/VCO₂ (VO₂ peak), desaturation index and minimum SPO₂ % (AUC=0.949). **Conclusion.** The developed prognostic model for the course of FILD, based on the data from the comprehensive study of the cardiorespiratory system, demonstrated high sensitivity (93.8 %) and specificity (87.5 %).

Keywords: fibrosing interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, cardiopulmonary exercise testing, prognose factors of fibrosing interstitial lung diseases

For citation: Obukhova A. A., Kulikov A. N., Rabik Yu. D., Butomo M. I., Zinchenko A. V., Markov N. V., Zaripova Z. A., Dzadzua D. V., Obukhova E. V., Akhmineeva A. K., Novikova L. N. Possibilities for predicting the course of fibrosing interstitial lung diseases based on a comprehensive study of the cardio-respiratory system. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(1):16–25. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-16-25.

Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующаяся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол). Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ФИЗЛ) – ИЗЛ, которые проявляются прогрессирующим пневмофиброзом. Эта группа заболеваний включает такие нозологии, как: идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), экзогенный аллергический альвеолит (фиброзирующий тип), плевропаренхиматозный фиброэластоз и другие [1, 2]. ИЛФ – наиболее распространенная, тяжелая и прогрессирующая нозологическая форма ФИЗЛ. Рас-

пространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет около 8–12 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость – 4–7 случаев на 100 000 населения [3–5].

Важность своевременного прогнозирования ФИЗЛ связана с особенностью течения этой группы заболеваний. Результаты исследований говорят о том, что прогноз при ИЛФ зачастую хуже, чем при многих злокачественных опухолях [6], а медиана выживаемости после постановки диагноза составляет около 2,8 лет [7–8], что очень схоже с медианой времени дожития при высоких классах хронической сердечной недостаточности (ХСН) (3,4–4,2 года) [9].

ФИЗЛ, как правило, трудно диагностировать и классифицировать, но точный диагноз имеет большое зна-

чение для своевременного начала лечения [10]. Тактика и стратегия лечения во многом зависят от тяжести прогноза и фенотипа заболевания. Так, некоторые авторы [11–16] выделяют быстро прогрессирующий фиброзирующий фенотип, стремительно ведущий к неблагоприятному исходу, который часто именуют «прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких» [16]. В этом случае традиционный подход к прогнозированию, подразумевающий 5–10-летний период наблюдения, не будет соответствовать стремительным темпам развития болезни. По мнению некоторых авторов, для больных ФИЗЛ более актуальна оценка течения заболевания за 12 месяцев, как наиболее целесообразная для расчета скорости прогрессирования [7–8]. Однако в этом случае теряют актуальность традиционные твердые точки, такие как смерть от легочного заболевания или трансплантации легких. Наиболее ценным представляется анализ динамики клинико-функциональных показателей, как ранних маркеров неблагоприятного течения. Между тем у исследователей нет единого мнения о том, какой именно клинико-функциональный показатель следует избрать как опорный. В качестве твердых «функциональных» точек при прогнозировании ФИЗЛ используют различные, в том числе комбинированные показатели, включающие: снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) или общей емкости легких (ОЕЛ) $\geq 10\%$ в течение 12 месяцев; снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) $\geq 15\%$ в течение 12 месяцев; ухудшение результатов теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) ≥ 50 м через 12 месяцев и др. [17].

В разных исследованиях описывают такие возможные факторы риска прогрессирования ФИЗЛ, как: мужской пол, пожилой возраст, более низкие показатели функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ и ДСЛ) или дистанции теста шестиминутной ходьбы на момент установки диагноза, а также данные кардио-респираторного теста, рентгенологический КТ-паттерн, наличие гипоксемии, коморбидность, некоторые биомаркеры повреждения эпителия и другие [10, 12–14, 18–19]. Однако реальный вклад каждого из этих и других факторов в предиктивную модель ФИЗЛ остается предметом споров, что требует проведения дополнительных исследований в этой области.

Мы занялись разработкой модели прогнозирования течения ФИЗЛ путем анализа информативности не только показателей функции внешнего дыхания, но и данных комплексного исследования кардиореспираторной системы, а в качестве конечной точки использовали комбинированный критерий, составленный из наиболее часто используемых показателей выраженности дыхательных расстройств.

Цель исследования – построить прогностическую модель ФИЗЛ на основе анализа результата данных комплексного исследования кардиореспираторной системы.

Материал и методы исследования

Исследование было выполнено на базе клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, включало группу из 40 пациентов с верифицированным клинико-

рентгенологически ФИЗЛ. Превалирующей нозологией в обследуемой выборке был ИЛФ – 24 пациента (61 %), экзогенный аллергический альвеолит фиброзирующего типа был выявлен у 14 пациентов (34 %), плевропаренхиматозный фиброэластоз легких – у 2 пациентов (5 %).

Критериями включения в исследование были:

– верифицированные клинико-рентгенологически ФИЗЛ;

– возраст от 20 до 75 лет;

– информированное добровольное согласие на проведение исследования.

К критериям не включения относились:

– потребность в постоянной инсуффляции кислородом;

– резко сниженная ДСЛ ($< 30\%$ должной);

– пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата;

– значимая конкурирующая патология сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем;

– острые заболевания и травмы.

Всем пациентам выполняли исходно и через 12 месяцев расширенный комплекс клинико-лабораторно-инструментального обследования, включающий: врачебный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ); эхокардиографию (ЭхоКГ); ТШХ; комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, спирометрия с бронхолитиком, бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких и газов артериальной крови); компьютерную пульсоксиметрию, кардиореспираторное мониторирование (КРМ), кардиореспираторный тест (КРТ).

В качестве твердой конечной точки использовали комбинированный критерий, состоящий из следующих показателей:

– нарастание степени одышки по шкале mMRC до 4 баллов за 12 месяцев;

– ухудшение результатов ТШХ ≥ 50 м через 12 месяцев;

– снижение ФЖЕЛ или ОЕЛ $\geq 10\%$ в течение 12 месяцев;

– снижение ДСЛ $\geq 15\%$ в течение 12 месяцев;

– трансплантация легких;

– наступление летального исхода вследствие болезни легких.

ЭКГ в 12 стандартных отведениях выполняли с помощью ЭКГ-системы: КФС-01.001 «Кардиометр-МТ» (АО «Микард Лана», Россия).

Эхокардиографию выполняли на приборах экспертного класса – Vivid 7 Dimension (*General Electric*, США). Применялся стандартный протокол последовательного сканирования сердца во всех стандартных позициях, с использованием одномерного (М-режима), двухмерного (В-режима) и доплеровских режимов. Для оценки правых отделов использовались показатели: базальный размер правого желудочка (ПЖ) (мм) и поперечный размер правого предсердия (ПП) (мм), толщина стенки ПЖ (мм), амплитуда систолической экскурсии площади трикуспидального кольца (TAPSE, мм), диаметр (мм) и коллабирование на вдохе (%) нижней полой вены, расчетное систолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.).

Комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, спирометрия с бронхолитиком, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких) выполнялось на аппаратуре MasterScreen (*CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger*, Германия) в соответствии со стандартами ATS/ERS. ДСЛ исследовали путем расчета DLco методом однократного вдоха с задержкой дыхания. Для исследования DLco применялась газовая смесь с содержанием оксида углерода (0,26 %), гелия (9,3 %) и синтетического воздуха. Проводилась обязательная коррекция полученного значения DLco по уровню гемоглобина (Hb) на момент исследования функции внешнего дыхания (ФВД). Для анализа показателей ФВД использовались формулы должных величин Р. Ф. Клемента (1987).

Компьютерная пульсоксиметрия выполнялась на пульсоксиметре PulseOX 7500 (*SPO Medical*, Израиль). Регистрация сигнала проходила каждые 2 секунды, для анализа полученных данных оценивались: SpO₂ (исходное, минимальное, максимальное, среднее значение, %); частота сердечных сокращений (ЧСС) (минимальное, максимальное, среднее значение); число десатураций; индекс десатураций – ИД (количество значимых эпизодов десатураций (≥ 3 % в час); максимальная длительность непрерывного периода, при котором сатурация была ниже 89 %; общее время записи, при котором сатурация была выше 89 %; распределение SpO₂ (диапазон сатурации/время, %); таблицы и диаграммы распределения данных сатурации; кривые сатурации и пульса для визуального анализа за весь период наблюдения и за любой выбранный интервал.

Кардиореспираторное мониторирование выполнялось на комбинированном холтер-мониторе ЭКГ+Дыхание (КТ-07-3/12Р) фирмы «Инкарт» (Санкт-Петербург, Россия). Оценивалась суточная запись 3 отведений ЭКГ, реопневмограммы, спирограммы, храпа, пульсоксиметрии, положения тела и двигательной активности пациента.

Кардиореспираторный тест проводился на установке Cortex MetaLyser 3B, SunTech Tango M2, Custo Cardio 200 и велоэргометре Ergoline (Германия). Оценивались показатели доставки кислорода – потребление кислорода на пике нагрузки (VO₂/кг пик), потребление кислорода на уровне анаэробного порога (VO₂/кг АП); показатели, отражающие вентиляцию и газообмен: вентиляционный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO₂), показатель соотношения вентиляции мертвого пространства к дыхательному объему (ДО), отражающий взаимоотношения вентиляции и перфузии (ФМП/ДО), дыхательный объем, частота дыхания (ЧД), уровень сатурации (SPO₂, %), дыхательный резерв на пике нагрузки, отражающий соотношение между потребностью организма в вентиляции и его обеспечением (ДР, %); ряд показателей, отражающих эффективность выполненной нагрузки, таких как: уровень аэробной мощности – соотношение потребления кислорода мышцами на единицу выполненной работы (VO₂/WR), количество достигнутых метаболических единиц (MET).

Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica for Windows v.10 (США) и программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия).

Перед выполнением анализа статистических данных проверяли переменные в выборке на предмет соответствия закону нормального распределения с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Различия между категориальными переменными определяли методами непараметрической статистики: при оценке независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни, для связанных – критерий Вилкоксона. При сравнении числовых переменных с нормальным распределением применяли Т-критерий Стьюдента для независимых и связанных выборок.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R² Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование была включена группа из 40 пациентов – 18 мужчин и 22 женщины (возраст 60±9,7 лет) с верифицированным клинко-рентгенологически ФИЗЛ, которые выполнили исходно (на момент включения) и через 12 месяцев полный комплекс клинко-инструментальных исследований кардиореспираторной системы. Твердая конечная точка за 12 месяцев была достигнута у 20 из 40 пациентов (50 %). Ни у одного из обследуемых не было зарегистрировано летального исхода, не было также случаев трансплантации легких. Пациенты для последующего анализа были разделены на 2 группы: группа А, в которую были включены 20 пациентов, не достигших комбинированной точки, и группа В, состоявшая из 20 пациентов, достигших комбинированной конечной точки.

Группы А и В не различались по полу, возрасту (57±11,8 лет против 63±7,6 лет, p=0,06), структуре нозологии, характеру проводимой терапии и частоте назначения антифибротических средств. Для дальнейшего анализа были отобраны те показатели, по которым группы отличались при исходном обследовании (табл. 1, 2). Дополнительный ряд показателей-предикторов был получен по итогам бисериального корреляционного анализа (для непрерывных переменных) и корреляций по Спирмену для категориальных переменных (табл. 3).

Обнаружено, что потенциально полезными переменными при формировании модели могут выступать показатели спирометрии, некоторые показатели кардиореспираторного теста и кардиореспираторного мониторирования, а также критерий сократимости ПЖ – TAPSE.

Итоги анализа показали, что в конечную модель вошли лишь некоторые из приведенных в таблицах показателей, а именно: TAPSE, V'E/V'CO₂(V'O₂ пик),

Таблица 1

Различия по показателям функции внешнего дыхания между больными ФИЗЛ, достигшими и не достигшими комбинированной конечной точки (ККТ)

Table 1

Differences in indicators of pulmonary function between the FILD patients who achieved and those who did not achieve the combined endpoint

Параметр	Не достигшие ККТ, группа А, N=20 (M±S)	Достигшие ККТ, группа Б, N=20 (M±S)	P<0,05
ЖЕЛ исходно*, л	2,85±0,99	2,09±0,56	0,016
ЖЕЛ после БЛ**, л	2,94±1,02	2,04±0,44	0,004
ФЖЕЛ исходно, л	2,67±1,00	1,99±0,55	0,029
ФЖЕЛ после БЛ, л	2,75±0,97	1,97±0,47	0,009
ОФВ ₁ после БЛ, л	2,17±0,80	1,67±0,37	0,036
Индекс ТИФФНО после БЛ, %	78,59±6,70	85,34±7,57	0,035
ПОС после БЛ, л/с	7,48±2,22	5,97±1,37	0,042
МОС 75 исходно, %Д	40,24±17,49	60,48±33,29	0,015
МОС 75 после БЛ, %Д	46,73±16,54	64,69±28,29	0,042

Примечание: * – показатели, полученные исходно, до ингаляции бронхолитика (вентолина или атровента); ** – показатели, полученные после ингаляции бронхолитика (вентолина или атровента); ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с; индекс ТИФФНО – отношение ОФВ₁ к ЖЕЛ; ПОС – пиковая объемная скорость выдоха; МОС 75 – максимальная объемная скорость выдоха, в момент выдоха 75 % ФЖЕЛ; БЛ – бронхолитик.

Таблица 2

Различия по показателям кардиореспираторного теста и кардиореспираторного мониторингирования между больными ФИЗЛ, достигшими и не достигшими комбинированной конечной точки (ККТ)

Table 2

Differences in cardiorespiratory test and cardiorespiratory monitoring performance between the FILD patients who achieved and those who did not achieve the combined endpoint

Параметр	Не достигшие ККТ, группа А, N=20 M±S	Достигшие ККТ, группа Б, N=20 M±S	p<0,05
V'E/V'CO ₂ (V'O ₂ пик)	32,35±2,74	35,85±5,41	0,021
ДО, л	1,23±0,47	0,95±0,26	0,030
MET, мл O ₂ /кг/мин	4,72±0,90	4,13±0,85	0,047
ИД, количество/час	2,43±3,88	5,76±4,48	0,022
Min SpO ₂ за ночь, %	85,47±4,75	81,01±6,74	0,029

Примечание: V'E/V'CO₂ (V'O₂ пик) – вентиляторный эквивалент по CO₂ на пике нагрузки; ДО – дыхательный объем на пике нагрузки; MET – метаболический эквивалент, количество энергии, затрачиваемое человеком в состоянии покоя, 1 MET соответствует 3,5 мл O₂/кг/мин; ИД – индекс десатураций, количество значимых эпизодов десатурации (более 3 %) в час; Min SpO₂ за ночь, минимальная сатурация кислородом, зарегистрированная в ночное время.

ДО, ИД, Min SpO₂ (%), МОС75 после БЛ, %Д. Построенная модель бинарной логистической регрессии описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \cdot 100 \%, \\ z = -44,293 + 3,626X_{\text{TAPSE}} + 0,503X_{V'E/V'CO_2(V'O_2 \text{ пик})} - 5,712X_{\text{ДО}} + \\ + 1,015X_{\text{ИД}} + 0,225X_{\text{Min SpO}_2 \%} + 0,062X_{\text{МОС75 \%Д2}}$$

где P – вероятность достижения комбинированной конечной точки; X_{TAPSE} – TAPSE; X_{V'E/V'CO₂(V'O₂ пик)} – V'E/V'CO₂(V'O₂ пик); X_{ДО} – ДО; X_{ИД} – ИД; X_{Min SpO₂ %} – min SpO₂ (%); X_{МОС75 %Д2} – МОС75 %Д после БЛ.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель

объясняет 73,1 % наблюдаемой дисперсии показателя «Комбинированная точка» (табл. 4).

При оценке зависимости вероятности достижения комбинированной конечной точки от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1). Площадь под ROC-кривой составила 0,949±0,041 с 95 % ДИ: 0,868 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,472 (табл. 5) Комбинированная точка исхода достигнута при значении логистической функции P выше данной величины или равно ей. Чувствительность и

Таблица 3

**Значимые коэффициенты корреляции между клинико-инструментальными данными
и достижением комбинированной конечной точки**

Table 3

Significant correlation coefficients between clinical and instrumental data and achievement of the combined endpoint

Параметр	R (p<0,05)
Пол	0,347
ЖЕЛ исходно, л	-0,383
ЖЕЛ после БЛ, л	-0,469
ФЖЕЛ после БЛ, л	-0,447
Индекс ТИФФНО, после БЛ, %	0,437
МОС 75 после БЛ, %Д	0,367
ОЕЛ, л	-0,379
TAPSE, см	-0,361
V'E/V'CO ₂ (V'O ₂ пик)	0,403
ИД, количество/час	0,460
Min SpO ₂ за ночь, %	-0,399
Нарушения дыхания во сне	0,355

Примечания: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ЖЕЛ после БЛ – жизненная емкость легких после ингаляции бронхолитика; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; Индекс ТИФФНО – отношение ОФВ₁ к ЖЕЛ; МОС 75 после БЛ, % Д – максимальная объемная скорость выдоха, в момент выдоха 75 % ФЖЕЛ после ингаляции бронхолитика в % к должному значению; ОЕЛ – общая емкость легких; TAPSE – оценка систолической функции кольца трикуспидального клапана; V'E/V'CO₂ (V'O₂пик) – вентиляторный эквивалент по CO₂ на пике нагрузки; ИД – индекс десатурации, количество значимых эпизодов десатурации (более 3 %) в час; Min SpO₂ за ночь – минимальная сатурация кислородом, зарегистрированная в ночное время.

Таблица 4

**Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления показателя
«Комбинированная точка»**

Table 4

Characteristics of the relationship between model predictors and the probability of identifying the Combined point indicator

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
TAPSE	0,091; 0,009–0,883	0,039*	37,570; 0,063–22471,430	0,266
V'E/V'CO ₂ (V'O ₂ пик)	1,191; 0,988–1,436	0,066	1,655; 0,874–3,133	0,122
ДО	0,042; 0,002–1,022	0,052	0,003; 0,000–2,104	0,083
ИД	1,588; 1,027–2,455	0,037*	2,760; 0,594–12,833	0,195
Min SpO ₂ %	0,791; 0,648–0,967	0,022*	1,252; 0,664–2,361	0,488
МОС75 после БЛ, %Д	1,055; 1,009–1,103	0,019*	1,064; 0,975–1,162	0,164

Таблица 5

Пороговые значения логистической функции P

Table 5

Threshold values for the logistic function P

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,882	68,8	100,0	100,0	76,2
0,880	68,8	93,8	91,7	75,0
0,751	75,0	93,8	92,3	78,9
0,695	75,0	87,5	85,7	77,8
0,472	93,8	87,5	88,2	93,3
0,199	93,8	62,5	71,4	90,9
0,173	100,0	62,5	72,7	100,0

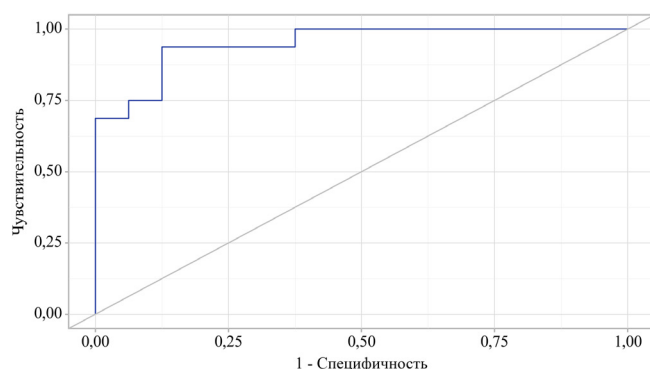


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «Комбинированная точка» от значения логистической функции P

Fig. 1. ROC curve characterizing the dependence of the probability of the Combined point indicator from the logistic function P value

специфичность модели составили 93,8 % и 87,5 % соответственно (рис. 2).

В связи с неблагоприятным течением некоторых фенотипов ФИЗЛ предпринимаются различные попытки прогнозирования исходов заболевания [6–8, 11–16].

Важным направлением исследований является использование специфических биомаркеров крови, отражающих активацию процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции и системного повреждения (CXCL13, CA-125, MMP7, SP-D, YKL-40 и VCAM-1) для оценки риска прогрессирования, обострений и летальности пациентов с ИЛФ и другими ФИЗЛ. Маркеры могут использоваться как для диагностики первичного заболевания, так и в качестве предикторов, нередко в комплексе с другими функциональными показателями. Они могут применяться для оценки ответа на терапевтические воздействия, включая ответ на специфическую терапию антифибротическими препаратами. Между тем такой подход лимитирован высокой стоимостью, ограниченной доступностью и отсутствием данных проспективных исследований для оценки клинической значимости того или иного маркера [12–14, 20, 21].

В своей работе мы попытались оценить информативность инструментальных методов, как наиболее доступных в экспертных центрах, специализирующихся на лечении ФИЗЛ. Наряду с традиционными показателями функции внешнего дыхания и способности выполнять физическую нагрузку (ТШХ) особое внимание было уделено методам исследования сердечно-сосудистой системы и кардиореспираторного взаимодействия, как в рамках оценки функционального состояния больных ФИЗЛ, так и влияния потенциальной коморбидности на выживаемость [22, 23].

Большинство известных работ, посвященных прогнозированию течения ФИЗЛ, опираются, главным образом, на показатели функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ по данным спирометрии и DLco при исследовании ДСЛ). Ретроспективный анализ выживаемости пациентов с ИЛФ через 6 и 12 месяцев по данным комплексного исследования функции внешнего дыхания (с определением ФЖЕЛ %, ОФВ₁ %, ОЕЛ %, DLco %), газов крови и баллов одышки показал, что наибольшую значимость для прогноза имеет степень

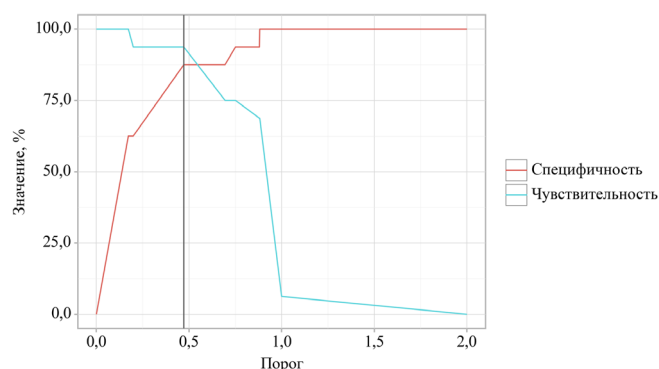


Рис. 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых величин значения логистической функции P

Fig. 2. The sensitivity and specificity analysis of the model depending on the threshold values of the logistic function P value

изменения этих показателей, а не их абсолютные значения [17]. По некоторым данным, снижение ФЖЕЛ и DLco ≥ 10 % от должных значений в течение 6 месяцев у больных ИЛФ было ассоциировано с риском смерти или трансплантации легких, а снижение ФЖЕЛ ≥ 10 % и снижение DLco ≥ 15 % в течение 1 года являлись сильными предикторами смерти у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с системной склеродермией [24], у пациентов с ревматоидным артритом снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 % должных значений выступало маркером прогрессирования сопутствующей ИЗЛ [25].

Мы так же, как и другие исследователи, использовали негативную динамику ФЖЕЛ и ДСЛ, однако в составе комбинированной конечной точки неблагоприятного исхода, включавшей также данные клинического обследования (степень одышки по шкале MRC), результаты ТШХ, факт смерти от заболевания легких или трансплантации легких). Такой критерий прогноза представляется более чувствительным инструментом, чем отдельно взятые показатели, на что указывают и некоторые другие исследователи [10, 17].

Пациенты, достигшие комбинированной точки через 12 месяцев, характеризовались исходно более низкими объемами легких (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁); более высоким индексом десатурации O₂ и более выраженным снижением сатурации O₂ за ночь по данным компьютерной пульсоксиметрии. При анализе результатов эхокардиографии и кардиореспираторного теста выяснилось, что течение ФИЗЛ оказалось хуже у больных с более низкой сократимостью правого желудочка (TAPSE), гипервентиляцией (повышение VE/VCO₂ более 30) и сниженной толерантностью к физической нагрузке (MET).

В прогностическую модель на основе бинарной логистической регрессии вошли не только традиционные параметры функции внешнего дыхания (дыхательный объем, индекс десатурации, минимальная SpO₂ и МОС75), но также данные эхокардиографии и кардио-респираторного тестирования, включавшие такие показатели, как TAPSE и V'E/V'CO₂ (V'O₂ пик). Полученная модель характеризовалась высокой чувствительностью и специфичностью, 93,8 и 87,5 % соответственно.

Интересно отметить, что пациенты, достигшие комбинированной конечной точки, характеризова-

лись более высокими спирометрическими показателями потока (МОС 75 %) и более высоким индексом ТИФНО при более низких ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ в сравнении с теми, кто не достиг комбинированной точки. Перечисленные различия можно объяснить более коротким выдохом у пациентов с низкими легочными объемами, что характеризует относительно высокие скорости в терминальном отрезке ФЖЕЛ. Действительно, у этих пациентов выдох был существенно короче, чем у пациентов, не достигших твердой конечной точки (2,56 с (1,71–3,43) против 3,98 с (3,80–4,00); $p=0,012$). Данные о возможной связи потоковых спирометрических показателей или показателей обструкции с прогнозом ФИЗЛ в доступной литературе не встречались. При обзоре литературы не встретились и работы, посвященные прогностической роли данных эхокардиографии при ФИЗЛ.

Число исследований, изучавших пользу КРТ, относительно невелико [19, 26]. В них оценивалась взаимосвязь между итогами КРТ и широким спектром различных клинических исходов, включавших, помимо «классических» (смерть или госпитализация), еще и такие, как: нарастание степени тяжести заболевания (например, ухудшение функции дыхания), ухудшение общего состояния или качества жизни. Системный обзор, включавший 13 исследований, посвященных прогностической роли КРТ при ИЗЛ, позволяет сделать заключение о том, что это направление имеет хорошие перспективы, однако проблемы с дизайном работ не позволяют выделить какой-либо по-настоящему надежный показатель или порог прогноза. Среди потенциально полезных были рассмотрены: 1) максимальное потребление кислорода на нагрузке (VO_2 пик); 2) эффективность вентиляции (VE/VCO_2); 3) гипоксемия, индуцированная физической нагрузкой. Авторы обзора находят наиболее перспективным исследование эффективности вентиляции [26]. И в нашей работе среди показателей КРТ с прогнозом были связаны лишь вентиляторный эквивалент по CO_2 (VE/VCO_2) и мощность выполненной нагрузки (МЕТ).

В большей части исследований показатели КРТ были единственным прогностическим фактором [27], но в других работах данные теста использовались как часть более широкого комплексного исследования, включавшего такие методики, как тест 6-минутной ходьбы [28–30] или параметры функции дыхания [31]. В одном исследовании КРТ использовался в совокупности с другими показателями покоя клинических, рентгенологических и функциональных исследований для разработки оценки прогноза выживаемости у пациентов с впервые диагностированным ИЛФ [32]. Если бы прогностическая роль КРТ была подтверждена, его можно было бы использовать в более ранние сроки для динамического наблюдения пациентов группы риска по прогрессированию ФИЗЛ. [26]. Однако представляется, что большие перспективы дает использование комбинации данных клинического обследования и комплексного кардиореспираторного тестирования.

Среди ограничений настоящего исследования следует отметить: малую по объему выборку пациентов при широком наборе критериев, неоднородность нозологического состава больных, отсутствие

«твердых» исходов (смерть, трансплантация легких) за 12-месячный период наблюдения, а также отсутствие валидации полученной модели на контрольной выборке ФИЗЛ.

Выводы

Разработанная прогностическая модель течения ФИЗЛ, базирующаяся на данных комплексного исследования кардиореспираторной системы, продемонстрировала высокую чувствительность (93,8 %) и специфичность (87,5 %). Ее переменные включали: постбронхолитический МОС 75 %, TAPSE, VE/VCO_2 (VO_2 пик), ИД и минимальную SPO_2 %. Модель для своей валидации требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция // Доктор.Ру. – 2018. – № 4. – С. 148. [Il'kovich MM, Novikova LN. Idiopatischekiye interstitsial'nyye pnevmonii: ob'yedinitel'naya kontseptsiya. Doktor.Ru. 2018;(4):148. (In Russ.).]
2. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии // Тер. арх. – 2021. – Т. 93, № 3. – С. 333–336. [Il'kovich MM, Novikova LN. Idiopatischekiye interstitsial'nyye pnevmonii. Ther arch. 2021;93(3):333–336. (In Russ.).] Doi: 10.26442/00403660.2021.03.200660.
3. Richeldi L, Rubin AS, Avdeev S, Udwadia ZF, Xu ZJ. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. BMC Med J. 2021;19(1):220. Doi: 10.1186/s12916-015-0495-0.
4. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нагаткина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 525–552. [Avdeev SN, Chikina SYu, Nagatkina OV. Idiopatcheskiy legochnyy fibroz: novyye mezhnunarodnyye klinicheskiye rekomendatsii. Pulmonology. 2019;29(5):525–552. (In Russ.).] Doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552.
5. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 473–495. [Avdeev SN, Ay-sanov ZR, Belevskiy AS, Kogan EA, Merzhoeva ZM, Petrov DV, Samsonova MV, Terpigorev SA, Trushenko NV, Trofimenko NV, Tyurin IE, Chernyaev AL, Chernyak AV, Chikina SYu, Shmelev EI. Idiopatcheskiy legochnyy fibroz: federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu. Pulmonology. 2022;32(3):473–495. (In Russ.).] Doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
6. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. Eur Respir J. 2010;35(3):496–504. Doi: 10.1183/09031936.00077309.
7. Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2213–2217. Doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2003049.
8. Mapel DW, Hunt WC, Utton R, Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB. Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. Thorax. 1998; 53(6):469–476. Doi: 10.1136/thx.53.6.469.
9. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Феде-

- рации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА - XCH // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14. [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG, Badin YuV, Bakulina EV, Vinogradova NG, Galyavich AS, Ionova TS, Kamalov GM, Kechedzhieva SG, Koziolova NA, Malenkova VYu, Malchikova SV, Mareev YuV, Smirnova EA, Tarlovskaya EI, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Cardiology*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.)]. Doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
10. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res*. 2020;21(1):32. Doi: 10.1186/s12931-020-1296-3.
11. Авдеев С.Н. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния // Практик. пульмонол. – 2016. – № 2. – С. 37–46. [Avdeev SN. Razlichnyye varianty techeniya idiopaticeskogo legochnogo fibroza: fenotipy i komorbidnyye sostoyaniya. *Pract Pulmonol*. 2016;(2):37-46. (In Russ.)].
12. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярлова Д.Б. Прогностические биомаркеры прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких // Мед. совет. – 2023. – № 4. – С. 86–91. [Kuzubova NA, Titova ON, Sklyarova DB. Prognosticheskiye biomarkery progressiruyushchego legochnogo fibroza u patsiyentov s interstitsial'nyimi zabolevaniyami legkikh. *Med Council*. 2023;(4):86-91. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/ms2023-013.
13. Болотова Е.В., Юркова Ю.Г. Биологические маркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа интерстициальных заболеваний легких // Инноваци. мед. Кубани. – 2023. – № 4. – С. 126–133. [Bolotova EV, Jurkova JuG. Biologicheskiye markery progressiruyushchego fibroznoy fenotipa interstitsial'nykh zabolevaniy legkikh. *Innov Med Kuban*. 2023;(4):126-133. (In Russ.)]. Doi: 10.35401/254198972023.84126133.
14. Кузубова Н.А. Молекулярные предикторы прогрессирования легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких / Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярлова Д.Б. // Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре: материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию со дня образования СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» (Санкт-Петербург, 5–6 июля 2023 г.). / под. ред. В.А. Волчкова – СПб: ГМПБ №2. 2023. – С. 185–191. [Kuzubova NA, Titova ON, Sklyarova DB. Molekulyarnyye prediktory progressirovaniya legochnogo fibroza u patsiyentov s interstitsial'nyimi zabolevaniyami legkikh. *Innovatsionnyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya v mnogoprofil'nom meditsinskom statsionare. Materialy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 30-letiyu so dnya obrazovaniya «SPb GBUZ Gorodskaya mnogoprofil'naya bol'nitsa №2»* (St. Petersburg, 5–6 July 2023) / ed. by VA Volchkov. Saint Petersburg, GMPB №2, 2023:185-191. (in Russ.)].
15. Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, Ahmad K, Boussel L, Brevet M, Chababryse L, Fabre C, Marque S, Revel D, Thivolet-Bejui F, Traclet J, Zeghmar S, Maucourt-Boulch D, Cottin V. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J*. 2021;57(2):2002718. Doi: 10.1183/13993003.02718-2020.
16. Прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких. Дискуссионные аспекты проблемы / Илькович М.М., Новикова Л.Н., Сперанская А.А., Двораковская И.В. // Тер. арх. – 2023. – Т. 95, № 3. – С. 255–259. [Il'kovich MM, Novikova LN, Speranskaya AA, Dvorakovskaya IV. Progressiruyushchaya fibroziruyushchaya bolezнь legkikh. *Diskussionnyye aspekty problemy. Ther arch*. 2023;95(3):255-259. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2023.03.202075.
17. Li X, Peng S, Wei L, Li Z. Relevance analysis of clinical and lung function parameters changing and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(12):4759-4769.
18. Патент № RU2796612C1 Российская Федерация, МИП A61B 5/00, A61B 5/0205, A61B 5/08. Способ прогнозирования развития легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких: заявл. 22.08.2022 : опубл. 26.05.2023 / Нашиатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. [Nashatyreva MS, Trofimenko IN, Chernyak BA. Sposob prognozirovaniya razvitiya legochnogo fibroza u patsiyentov s interstitsial'nyimi zabolevaniyami legkikh. Patent RF, no. RU2796612C1, 2023.]
19. Современный взгляд на кардиопульмональное нагрузочное тестирование (обзор рекомендаций eacpr/aha, 2016) / Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Гасендич Е.С., Тов И.В. // Архивъ внутр. мед. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 5–14. [Vatutin NT, Smyrnova GS, Gasendich ES, Tov IV. Modern view of cardiopulmonary exercise testing (review of aacpr/aha guidelines, 2016). *Arch Intern Med*. 2017;7(1):5-14. (in Russ.)]. Doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-5-14.
20. Alqalyoobi S, Adegunsoye A, Linderholm A, Hrusch C, Cutting C, Ma SF, Sperling A, Noth I, Strek ME, Oldham JM. Circulating Plasma Biomarkers of Progressive Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(2):250-253. Doi: 10.1164/rccm.201907-1343LE.
21. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, Hattori N, Hirohashi N, Tanigawa K, Kohno N, Bonella F, Guzman J, Costabel U. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014; 108(7):1031-1039. Doi: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
22. Torrisi SE, Ley B, Kreuter M, Wijsenbeek M, Vittinghoff E, Collard HR, Vancheri C. The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study. *Eur Respir J*. 2019; 53(3):1801587. Doi: 10.1183/13993003.01587-2018.
23. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, Brown CE, Calligaro G, Cassidy N, Corte TJ, Geissler K, Hassan AA, Johansson KA, Kairalla R, Kolb M, Kondoh Y, Quadrelli S, Swigris J, Udwadia Z, Wells A, Wijsenbeek M. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):968-980. Doi: 10.1016/S2213-2600(17)30383-1.
24. Goh NS, Hoyle RK, Denton CP, Hansell DM, Renzo EA, Maher TM, Nicholson AG, Wells AU. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2017;69(8):1670-1678. Doi: 10.1002/art.40130.
25. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, Frankel SK, Hobbs SB, Huie TJ, Ketzer J, Mannina A, Olson AL, Russell G, Tsuchiya Y, Yunt ZX, Zelarney PT, Brown KK, Swigris JJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2016;47(2):588-596. Doi: 10.1183/13993003.00357-2015.
26. Barratt SL, Davis R, Sharp C, Pauling JD. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in interstitial lung disease: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2020;6(3):00027-2020. Doi: 10.1183/23120541.00027-2020.
27. Обухова А.А., Куликов А.Н., Рабик Ю.Д. и др. Эффективность краткосрочной PAP-терапии у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких // Астрах. мед. журн. – 2023. – № 2. – С. 76–86. [Obukhova AA, Kulikov AN, Rabik UD, Butomo MI, Zinchenko AV, Markov NV, Zaripova ZA. Efficiency of short-term pap-therapy in patients with fibrosing interstitial lung diseases. *Astrakhan Med J*. 2023;(2):76-86. (In Russ.)]. Doi: 10.29039/1992-6499-2023-2-76-86.
28. Layton AM, Armstrong HF, Kim HP, Meza KS, D'Ovidio F, Arcasoy SM. Cardiopulmonary exercise factors predict survival in patients with advanced interstitial lung disease referred for lung transplantation. *Respir Med*. 2017;126:59-67. Doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.022.

29. Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med.* 2005;99(11):1431-1439. Doi: 10.1016/j.rmed.2005.03.007.

30. Triantafyllidou C, Manali E, Lyberopoulos P, Kolilekas L, Kagouridis K, Gyftopoulos S, Vougas K, Kotanidou A, Alchanatis M, Karakatsani A, Papiris SA. The Role of Cardiopulmonary Exercise Test in IPF Prognosis. *Pulm Med.* 2013;2013:514817. Doi: 10.1155/2013/514817.

31. Gläser S, Obst A, Koch B, Henkel B, Grieger A, Felix SB, Halank M, Bruch L, Bollmann T, Warnke C, Schäper C, Ewert R. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency. *PLoS One.* 2013;8(6):e65643. Doi: 10.1371/journal.pone.0065643.

32. King Jr TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1171-1181. Doi: 10.1164/ajrccm.164.7.2003140.

Информация об авторах

Обухова Анна Алексеевна – аспирант кафедры функциональной диагностики, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; ассистент кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Obukhova_ann@mail.ru.

Куликов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru.

Бутото Мария Игоревна – канд. мед. наук, доцент кафедры функциональной диагностики, зав. отделением функциональной диагностики № 1, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mbutomo@mail.ru.

Рабик Юлия Дмитриевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры функциональной диагностики, зав. отделением функциональной диагностики № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: rabjul@yandex.ru.

Зинченко Арина Вадимовна – зав. отделением респираторной терапии, врач-пульмонолог клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: arina.zinchenko@gmail.com.

Марков Никита Вадимович – врач-пульмонолог отделения респираторной терапии, клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: markovnik1195@gmail.com.

Зарипова Зульфия Абдулловна – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: realzulya@mail.ru.

Дзадзуа Дали Велодиевна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dali-dzadzua@mail.ru.

Обухова Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры скорой и неотложной помощи ФДПО РНИМУ им. акад. И. П. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: Obukhova_EV@mail.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aaziza@mail.ru.

Новикова Любовь Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: novikoval06@mail.ru.

Authors information

Obukhova Anna A. – Postgraduate Student, Department of Functional Diagnostics; Physician, Functional Diagnostics Unit № 2, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Obukhova_ann@mail.ru.

Kulikov Alexander N. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Functional Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru.

Butomo Mariya I. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Department of Functional Diagnostics; Head, Functional Diagnostics Unit № 1, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mbutomo@mail.ru.

Rabik Yuliya D. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Assistant, Department of Functional Diagnostics; Head, Functional Diagnostics Unit № 2, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: rabjul@yandex.ru.

Zinchenko Arina V. – Head, Respiratory Therapy Unit; Pulmonologist, Clinics of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: arina.zinchenko@gmail.com.

Markov Nikita V. – Pulmonologist, Respiratory Therapy Unit, Clinics of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: markovnik1195@gmail.com.

Zaripova Zulfiya A. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: realzulya@mail.ru.

Dzadzua Dali V. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Pulmonologist, Clinics of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dali-dzadzua@mail.ru.

Obukhova Elena V. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Department of Emergency and Urgent Care, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: Obukhova_EV@mail.ru.

Akhmineeva Aziza Kh. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Health Organization and Public Health, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: aaziza@mail.ru.

Novikova Lubov N. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Department of Pulmonology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: novikoval06@mail.ru.

УДК 616.13-004.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-26-36

А. Н. КОКОВ, В. Л. МАСЕНКО, Р. А. МУХАМАДИЯРОВ

Эквивалентная плотность кальциевых депозитов – новый диагностический паттерн атерокальциноза

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
E-mail: dr.kokov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.11.23 г.; принята к печати 27.12.23 г.

Резюме

Цель. Оценка плотности кальцинированного субстрата атеросклеротических бляшек каротидных артерий с использованием данных многосрезовой компьютерной томографии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. **Материал и методы.** В работе у 251 пациента с верифицированным атеросклерозом коронарных и сонных артерий, с высокой распространенностью стенокардии, инфаркта миокарда в анамнезе и модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сонных артерий для оценки кальциевого индекса и определения эквивалентной плотности кальциевых депозитов (ЭПКД). Проведено морфологическое подисследование материала удаленных атеросклеротических бляшек с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) у 12 пациентов. **Результаты.** По данным МСКТ выделены 5 основных типов расположения кальциевых депозитов в толще атеросклеротической бляшки. Отмечена ассоциация тотально кальцинированных бляшек со стенозами сонных артерий более 30 %. По данным СЭМ выделены 2 ведущих паттерна – рассеянного и компактного типов микрокальцификации. Отмечена статистически достоверная ассоциация низкого уровня ЭПКД с рассеянным типом кальцификации как *in vivo* ($p=0,010$), так и *ex vivo* ($p=0,008$). Пациенты с ЭПКД сонных артерий менее 0,21 мг/мм³ отмечали достоверно более высокую частоту выявления сахарного диабета 2-го типа ($p=0,0001$) и инсульта в анамнезе ($p=0,021$). При сопоставлении данных МСКТ о плотности кальциевых депозитов и локализации их в атеросклеротической бляшке отмечено статистически достоверное преобладание низкой ЭПКД при поверхностном кальцинозе бляшки ($p=0,002$). **Заключение.** Применение расчетного показателя эквивалентной плотности кальциевых депозитов атеросклеротического субстрата позволяет неинвазивно получить новые данные о структуре бляшки. Отмеченная ассоциация поверхностного распределения кальцификации с низкой плотностью кальцинатов по данным МСКТ может свидетельствовать о потенциальной нестабильности бляшки.

Ключевые слова: атеросклероз, кальциноз, микрокальцификация, компьютерная томография

Для цитирования: Кокос А. Н., Масенко В. Л., Мухамадияров Р. А. Эквивалентная плотность кальциевых депозитов – новый диагностический паттерн атерокальциноза. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):26–36. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-26-36.

UDC 616.13-004.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-26-36

A. N. KOKOV, V. L. MASENKO, R. A. MUKHAMADIYAROV

Equivalent density of calcium deposits – a new diagnostic pattern for atherocalcinosis

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia
6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russia, 650002
E-mail: dr.kokov@mail.ru

Received 23.11.23; accepted 27.12.23

Summary

Objective. To assess the density of the calcified substrate of atherosclerotic plaques of the carotid arteries using data from the computed tomography of patients with multifocal atherosclerosis. **Material and methods.** In 251 patients with verified atherosclerosis of the coronary and carotid arteries, with a high prevalence of angina pectoris, a history of myocardial infarction and modifiable cardiovascular risk factors, multislice computed tomography (MSCT) of the carotid arteries was performed to assess the calcium index and determine the equivalent density of calcium deposits (EDCD). A morphological sub-study of the material from the removed atherosclerotic plaques was carried out using scanning electron microscopy (SEM) in 12 patients. **Results.** According to the MSCT data, we identified 5 main types of calcium deposit location in the thickness of the atherosclerotic plaque. We noted that totally calcified plaques were associated with carotid artery stenoses by more than 30 %. According to the SEM data, we identified 2 leading patterns: diffuse and compact types of microcalcification. There was a statistically significant association of a low level of EDCD with a diffuse type of calcification both *in vivo* ($p=0.010$) and *ex vivo* ($p=0.008$). Patients, having carotid artery EDCD less than 0.21 mg/mm³, reported a significantly higher incidence of type 2 diabetes mellitus ($p=0.0001$) and a history of stroke ($p=0.021$). When comparing the MSCT data

on the calcium deposit density and their localization in the atherosclerotic plaque, we noted a statistically significant predominance of low EDCD with superficial calcification of the plaque ($p=0.002$). *Conclusion.* The use of a calculated indicator of the equivalent density of calcium deposits of the atherosclerotic substrate allows us to non-invasively obtain new data on the structure of plaques. The observed association of the superficial distribution of calcification with low calcification density according to the MSCT data may indicate potential plaque instability.

Keywords: atherosclerosis, calcification, microcalcification, CT scan

For citation: Kokov A. N., Masenko V. L., Mukhamadiyarov R. A. Equivalent density of calcium deposits – a new diagnostic pattern for atherocalcinosis. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(1):26–36. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-26-36.

Введение

Развитие сосудистой кальцификации в настоящее время напрямую связывают с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и атеросклерозом [1]. В прошлом кальциноз считали пассивным дегенеративным процессом, возникающим на конечной стадии образования атеросклеротических бляшек у пожилых пациентов. Наличие выраженной кальцификации традиционно ассоциировалось с финальной стадией формирования атеросклеротической бляшки и рассматривалось как признак стабильности бляшки и ее устойчивости к разрыву [2]. Однако результаты ряда исследований показали противоположный, дестабилизирующий эффект кальциевых депозитов, вызывающих напряжение покрышки атеросклеротической бляшки, которое может привести к ее повреждению [3]. В настоящее время количественная оценка кальциноза коронарных артерий переживает стратификационный «ренессанс» на фоне активного изучения негативной прогностической роли кальциноза у категории пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, в том числе больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) или реваскуляризацией коронарного русла в анамнезе [4, 5]. Кальцификация является важной структурной особенностью прогрессирующих атеросклеротических бляшек любой локализации. Исследование сонных артерий этой позиции может иметь принципиальное значение, поскольку они представляют собой сосуды большего калибра по сравнению с уже широко изученными коронарными артериями. Кроме того, на сегодняшний день еще не ясно, мешают ли кальцификации стабильности каротидных бляшек или представляют собой лишь пассивное явление без какого-либо клинического значения. Также еще предстоит выяснить возможную роль различных факторов риска в процессах кальцификации бляшек.

Параметры количественной оценки кальцинозов в проекции артерий по методу Агатстона позволяют сделать вывод о выраженности васкулярной кальцификации, характеризуют объем и эквивалентную массу гидроксиапатита кальция, составляющего основной субстрат рентгенопозитивной бляшки. При этом структура кальциевого депозита может быть весьма вариативной за счет компактного или рассеянного распределения микрокальцинатов в проекции исследуемого участка кальциноза [6]. Оценка плотности кальциевых депозитов является предметом изучения с позиции ее влияния на стабильность атеросклеротической бляшки и определения прогноза больных с мультифокальным атеросклерозом (МФА) [7, 8].

Целью настоящего исследования явилась оценка плотности кальцинированного субстрата атероскле-

ротических бляшек каротидных артерий с использование данных многосрезовой компьютерной томографии пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Материал и методы исследования

В одноцентровое обсервационное одномоментное когортное исследование включен 251 пациент мужского пола (медиана возраста 61 (56; 65) год), проходивший лечение на базе клиники Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ). Критериями включения являлись: возраст менее 75 лет, верифицированное атеросклеротическое поражение коронарных и сонных артерий, кальциноз сонных артерий по данным МСКТ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились наличие в анамнезе реваскуляризации коронарных и сонных артерий, тяжелая сопутствующая патология, в том числе онкологические заболевания. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции и одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ (протокол № 11 от 27.12.2019 г.). У всех участников до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие (утверждено 27.12.2019 г.). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Большинство пациентов, включенных в исследование, ранее перенесли инфаркт миокарда, характеризовались наличием гипертонии, имели признаки стенокардии ФК II–III и значимой застойной сердечной недостаточности. В исследуемой выборке отмечена довольно значительная распространенность модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска, таких как табакокурение, ожирение, сахарный диабет 2-го типа и гиперхолестеринемия. Полученные данные клинико-анамнестической характеристики соответствуют результатам крупных российских и международных эпидемиологических исследований и в целом отражают реальную клиническую тяжесть больных ИБС, поступающих в стационары Кемеровской области.

Для верификации атеросклеротического поражения сонных артерий и определения степени стеноза всем пациентам выполнено цветное дуплексное сканирование (ЦДС) магистральных артерий шеи на сонографе Vivid 7 Dementia (*General Electric*, США) с линейными датчиками с частотой 5–7 МГц по общепринятой методике.

Оценку тяжести поражения коронарного русла проводили с помощью селективной коронарной ангиографии (КАГ) на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США).

Таблица 1

Общая клинико-anamnestическая характеристика группы

Table 1

General clinical and anamnesic characteristics of the study group

Показатель	Общая выборка (n=251)
Мужчины, n (%)	251 (100)
Возраст, лет, Me (LQ; UQ)	61 (56; 65)
ИМТ, кг/м ² , Me (LQ; UQ)	28,4 (25,6; 30,4)
ИМТ>30 кг/м ² , n (%)	75 (29,9)
Курение, n (%)	97 (38,6)
АГ в анамнезе, n (%)	224 (89,2)
СД 2-го типа, n (%)	53 (21,1)
Гиперхолестеринемия, n (%)	100 (39,8)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	192 (76,5)
ОНМК в анамнезе, n (%)	14 (5,6)
Стенокардия ФК I, n (%)	26 (10,4)
Стенокардия ФК II, n (%)	111 (44,2)
Стенокардия ФК III, n (%)	73 (29,1)
ХСН ФК I, n (%)	12 (4,8)
ХСН ФК II, n (%)	185 (73,7)
ХСН ФК III, n (%)	54 (21,5)
ФВ ЛЖ в %, Me (LQ; UQ)	54 (46; 62)
ФВ ЛЖ ≤40%, n (%)	24 (9,6)
СКФ, мл/мин/1,73м ² , Me, (LQ; UQ)	102 (85; 112)

Количественную оценку кальциноза сонных артерий осуществляли с помощью компьютерной томографии на мультиспиральном компьютерном томографе SOMATOM Sensation 64 (*Siemens*, Германия) путем сканирования со следующими параметрами: напряжение 120 кВ, сила тока 55 мА, скорость вращения трубки 0,33 с, матрица 512×512. Полученные изображения оценивали с помощью программного продукта CaScore, входящего в пакет постпроцессинговой обработки рабочей станции Leonardo (*Siemens*, Германия). Помимо определения кальциевого индекса (КИ) в единицах Агатстона (AU), при исследовании каротидных артерий для них были получены данные суммарного показателя объема кальциевых депозитов (ОКД, мм³) и эквивалентной массы кальциевого депозита – гидроксиапатита кальция (ЭМКД, мг). Количественная оценка кальциноза сосудистого русла отражает степень тяжести кальцификации, распространенность и объемные характеристики кальциевых депозитов. Однако распределение соединений кальция в пределах атеросклеротической бляшки может варьировать от «рассеянного» до «компактного». Таким образом, требуется дополнительная оценка кальцината с позиции определения его плотности. Гистохимический, микроскопический анализ удаленных атеросклеротических бляшек позволяет оценить плотность депозита. Но в литературе не было найдено сведений об использовании неинвазивных методик, позволяющих получить количественные значения плотности кальцинатов.

В качестве дополнительного параметра, характеризующего пространственное распределение соединений кальция в пределах атеросклеротического субстрата и дающего количественную оценку его плотности, нами был использован показатель эквивалентной плотности кальциевого депозита (ЭПКД, мг/мм³), который рассчитывался как отношение суммарных значений ЭМКД и ОКД [9]. Данный параметр определялся как для коронарных, так и для брахиоцефальных артерий.

Исследование по оценке морфологической структуры бляшек сонных артерий и соответствия данных МСКТ о плотностной характеристике кальциевых депозитов с данными гистологического исследования было выполнено в подгруппе пациентов из основной выборки, подвергшихся плановой каротидной эндартерэктомии (n=12).

Перед оперативным вмешательством всем пациентам этой группы выполняли повторное исследование каротидных артерий методом МСКТ с количественной оценкой кальциноза. После эндартерэктомии атеросклеротические бляшки помещали в 10 % водный раствор формалина. Анализ морфологии удаленных атеросклеротических бляшек осуществляли методами МСКТ и сканирующей электронной микроскопии.

После суточной фиксации в формалине биоматериал окрашивали 2 % тетраоксидом осмия, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (*Electron Microscopy Sciences*, США) и далее проводили ее по-

лимеризацию при 60 °С. После этого образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке с напылением углерода (толщина покрытия 10–15 нм). Визуализацию структуры образцов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах проводили на электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ. На цифровых микрофотографиях идентифицировали депозиты гидроксипатита кальция, клеточные структуры, определяли их локализацию и взаимодействие между собой и с другими элементами ткани.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы SPSS Statistics v.22.0 (США). Для количественных признаков данные представлены в виде медианы и квартилей – Me (LQ;UQ). Количественные и порядковые переменные сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни; качественные признаки – с помощью критерия χ^2 или точного теста Фишера. Для установления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ Спирмена (r). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным МСКТ отмечена высокая распространенность билатерального атеросклеротического поражения внутренних сонных артерий – 57,3 % (144 пациентов). Локализация бляшек с включениями кальцинатов во всех случаях соответствовала области бифуркации общей сонной артерии и проксимальному сегменту внутренней сонной артерии.

Детальное изучение МСКТ-изображений позволило визуально выделить 5 основных типов расположения кальциевых депозитов в толще атеросклеротического субстрата относительно поверхности бляшек сонных артерий:

- поверхностный тип: расположение кальцинатов на поверхности бляшки;
- смешанный, преимущественно поверхностный тип: большая часть кальцинатов располагается субинтимально и в поверхностных отделах ядра бляшки;
- тотальный тип: кальцификация распространяется на всю толщу бляшки;
- смешанный, преимущественно глубокий тип: большая часть кальцификации охватывает глубокие отделы бляшки;
- глубокий тип: кальцинаты располагаются только в проекции меди и глубоких отделов атероматозного ядра.

На рис. 1 представлены примеры основных типов локализации кальцинатов в бляшках и характеристика распространенности этих типов в основной выборке.

По данным настоящего исследования, у пациентов с МФА было выявлено лишь 9,3 % бляшек сонных артерий с поверхностным типом кальцификации. Большинство кальцинированных каротидных бляшек относилось к смешанным типам с вовлечением в процессы кальцификации центральных участков и медиального слоя стенки артерии.

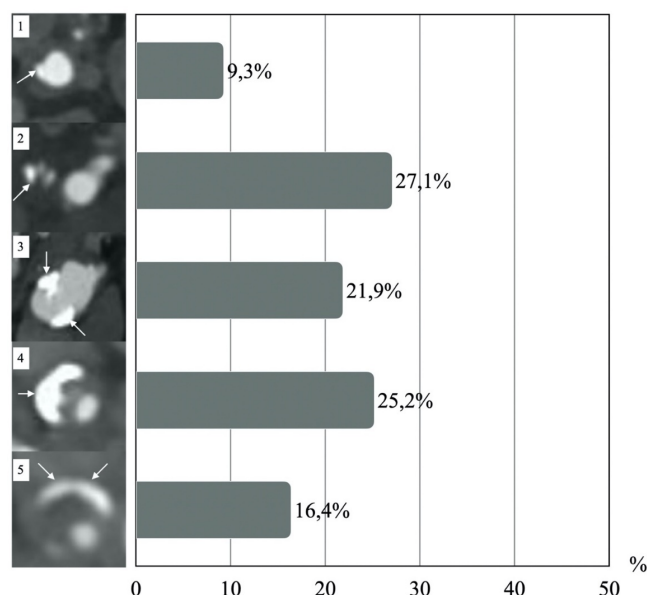


Рис. 1. Частота выявления различных вариантов локализации кальцинатов внутри атеросклеротических бляшек каротидных артерий по данным многосрезовой компьютерной томографии: 1 – поверхностный тип, 2 – смешанный, преимущественно поверхностный тип, 3 – тотальный тип, 4 – смешанный, преимущественно глубокий тип, 5 – глубокий тип. Белыми стрелками отмечены депозиты кальция

Fig. 1. Detection frequency of different variants of calcification localization inside atherosclerotic plaques of carotid arteries according to MSCT: 1 – superficial type, 2 – mixed, predominantly superficial type, 3 – total type, 4 – mixed, predominantly deep type, 5 – deep type. White arrows indicate calcium deposits

Оценка связи преимущественной локализации кальциевых депозитов в структуре атеросклеротического субстрата и степени стенозов сонных артерий указывает на преобладание тотально кальцинированных бляшек и смешанного типа бляшек с поверхностной кальцификацией у пациентов со стенозами от 30 до 50 % и гемодинамически значимыми стенозами более 50 % (рис. 2). Локализация кальциевых депозитов в области медиальной оболочки и глубоких отделах бляшки была более типична для стенозов сонных артерий менее 30 %.

При количественной оценке кальциноза по данным МСКТ в общей выборке пациентов с МФА, ввиду наличия кальцинированных атеросклеротических бляшек сонных артерий, КИ равнялся 59,7 (3,4; 351,5) AU. При сравнительном анализе показателей количественной оценки кальциноза отмечены более высокие значения КИ, объема и массы кальциевых депозитов у пациентов со стенозами более 50 % просвета артерий.

Однако существенные различия показателей каротидного кальциноза в группах с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами сонных артерий были обусловлены в первую очередь низкими значениями у пациентов со стенозами от 0 до 30 % (рис. 3). Тогда как кальцификация бляшек, вызывающих 30–50 % стеноз, была недостоверно больше, чем при стенозах более 50 % (199,8 AU против 147,9 AU, $p = 0,45$).

С целью дополнительной оценки кальцинированной части атеросклеротических бляшек коронарных и каротидных артерий был использован расчетный

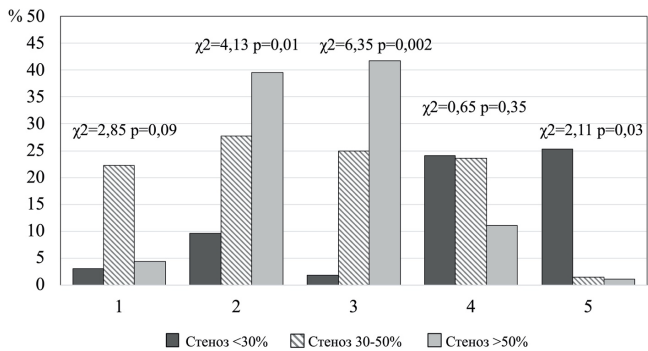


Рис. 2. Частота выявления различных вариантов локализации кальцинатов внутри атеросклеротических бляшек сонных артерий в зависимости от степени их стеноза: 1 – поверхностный, 2 – смешанный, преимущественно поверхностный, 3 – тотальный, 4 – смешанный, преимущественно глубокий, 5 – глубокий

Fig. 2. Detection frequency of different variants of calcification localization inside atherosclerotic plaques of carotid arteries depending on their stenosis degree: 1 – superficial, 2 – mixed, mainly superficial, 3 – total, 4 – mixed, mainly deep, 5 – deep

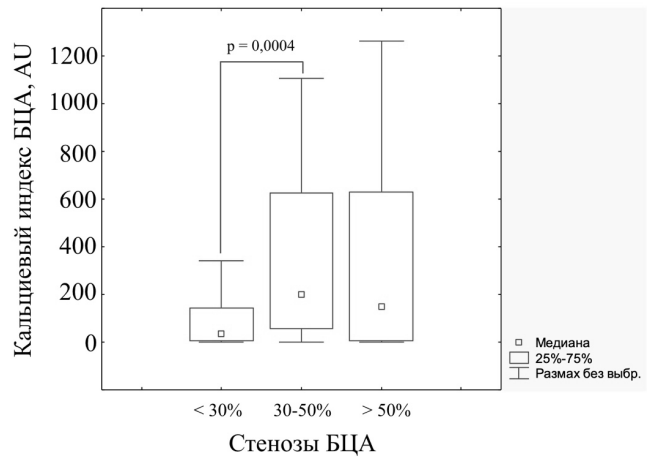


Рис. 3. Диаграмма размаха кальциевого индекса брахиоцефальных артерий в зависимости от стеноза каротидных артерий

Fig. 3. Diagram of the brachiocephalic artery calcium index depending on the carotid artery stenosis

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов, включенных в морфологическое подисследование

Table 2

Clinical characteristics of patients included in the morphological substudy

Показатель	Значение (n=12)
Возраст, лет, Ме (LQ; UQ)	62 (58; 61)
ИМТ >30 кг/м², n (%)	5 (41,7)
Курение, n (%)	5 (41,7)
АГ в анамнезе, n (%)	10 (83,3)
СД 2 типа, n (%)	5 (41,7)
Гиперхолестеринемия, n (%)	7 (58,3)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	10 (83,3)
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (16,6)
Стенокардия, n (%)	3 (25,0)
ХСН ФК I, n (%)	1 (8,3)
ХСН ФК II, n (%)	11 (91,6)
ХСН ФК III, n (%)	0 (0)
Трехсосудистое поражение КА, %	4 (33,3)
ФВ ЛЖ <40 %, n (%)	0 (0)
Показатель по шкале EuroSCORE в баллах, Ме, (LQ; UQ)	8,8 (6,1; 10,4)
СКФ, мл/мин/1,73м², Ме, (LQ; UQ)	97 (85;112)

показатель эквивалентной плотности кальциевого депозита (ЭПКД), который указывает на общие плотностные характеристики кальцинатов исследуемого бассейна. Данный показатель был предварительно анализирован с использованием выборки больных (n=12), подвергшихся каротидной эндалтерэктомии, путем сопоставления данных МСКТ каротидных атеросклеротических бляшек с результатами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) извлеченных бляшек внутренних сонных артерий с участками атерокальциноза.

Всем пациентам, вошедшим в морфологическое подисследование, по данным МСКТ верифицировали гемодинамически значимые стенозы сонных

артерий в области бифуркации – 82,6 (77; 86,5) %. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Критериями распределения гидроксиапатита кальция в структуре кальциевого депозита бляшки явились визуальные признаки по данным электронной микроскопии, объединенные в 2 кластера микрокальцификации – рассеянный тип (тип А) и компактный тип (тип Б). В основу кластерной дифференцировки структурных особенностей кальциноза каротидных артерий легли данные работ F. Otsuka и K. Yahagi et al. [10, 11].

Паттерны взаимного расположения и внешняя характеристика микрокальцинатов в структуре

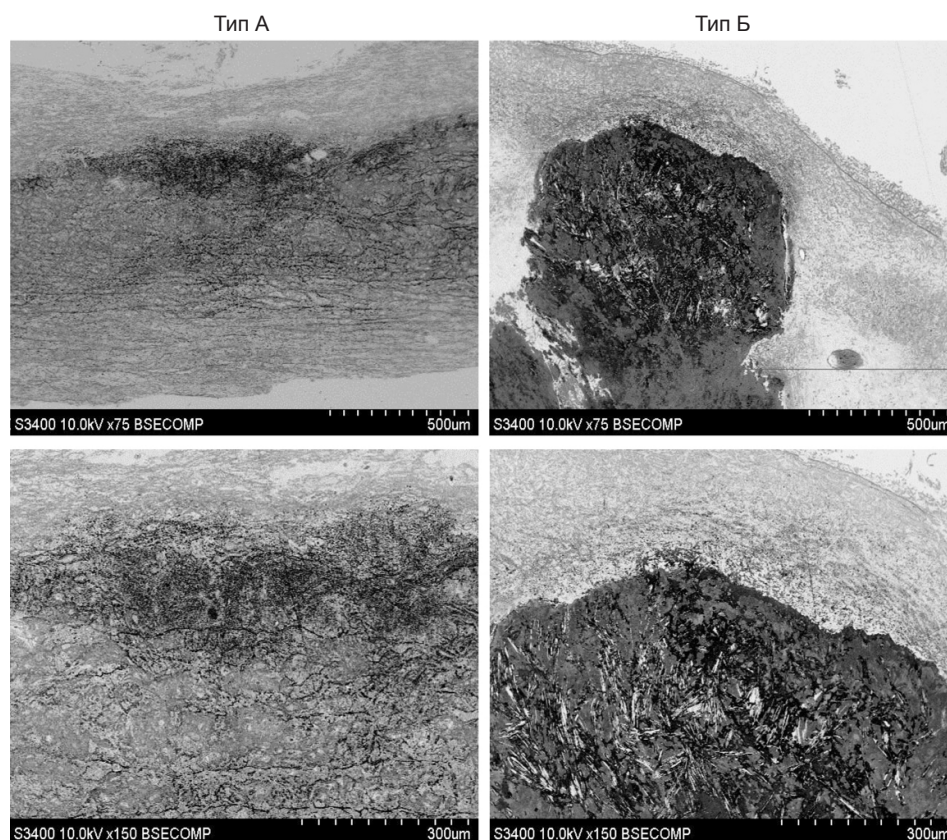


Рис. 4. Основные паттерны микрокальцификации атеросклеротической бляшки по данным сканирующей электронной микроскопии: тип А (рассеянный), тип Б (компактный)

Fig. 4. Main patterns of atherosclerotic plaque microcalcification according to scanning electron microscopy: type A (scattered), type B (compact)

кальциевых депозитов представлены на рис. 4. Для первого типа микроструктуры (тип А) было характерно наличие множественных мелких (10–30 мкм) кристаллов гидроксиапатита кальция диффузно или в виде облаковидных участков в неинтимае. Второй тип микроструктуры кальцинатов (тип Б) был представлен крупными кальциевыми депозитами (до 600 мкм), которые находили в виде включений в неинтимае. Такие депозиты были гетерогенны по структуре и представляли собой игольчатые и округлые кристаллы, образующие единый конгломерат.

Следует отметить то, что оба типа микроструктуры кальцинатов встречались в каждом из изученных микропрепаратов бляшек, но при этом можно было выделить ведущий паттерн структуры микрокальцификации. Таким образом, у 4 пациентов был отмечен ведущий тип А, в структуре бляшек других 8 пациентов на фоне участков рассеянной кальцификации преобладали массивные кальцинаты (тип Б). При анализе данных МСКТ сонных артерий до операции и удаленных бляшек перед подготовкой макропрепаратов для СЭМ отмечены высокие показатели количественных параметров кальцификации атеросклеротических субстратов обоих типов (рис. 5).

При сопоставимых значениях КИ, объема и массы депозитов была выявлена достоверно низкая ЭПКД (0,18 (0,17; 0,18) мг/мм³) при рассеянном типе А микроструктуры кальцинатов. Сравнительная характеристика количественных параметров МСКТ кальцинированных бляшек при различных типах кальцификации представлена в табл. 3.

При сравнительном попарном анализе показателей количественной оценки кальциноза, полученных *in vivo* и *ex vivo*, не было выявлено статистически достоверных различий ($p > 0,05$).

Таким образом, мы получили подтверждение валидности использования данных количественной оценки кальциевых депозитов атеросклеротических бляшек в отношении косвенной оценки микроструктуры кальцинатов.

Отсутствие данных литературы об использовании показателя ЭПКД в оценке тяжести поражения периферического артериального русла поставило перед нами задачу сопоставления групп пациентов с высокой и низкой плотностью кальциевых депозитов каротидных артерий. Пациенты общей выборки были разделены на 2 группы на основании показателей ЭПКД ниже и выше значения медианы, которая составила 0,21 мг/мм³. Таким образом, 137 пациентов вошли в группу с ЭПКД менее 0,21 мг/мм³, во вторую группу, со значением ЭПКД БЦА равным или более 0,21 мг/мм³, вошли 114 больных. Сравнительные клинко-инструментальные характеристики групп представлены в табл. 4.

Для больных с высокой и низкой ЭПКД не было выявлено различий по частоте диагностики ожирения, употреблению табака, тяжести коронарного поражения. Вместе с тем у больных с низкой ЭПКД достоверно чаще отмечали наличие сахарного диабета 2-го типа и инсульта в анамнезе.

У пациентов с плотными кальцинатами значительно чаще выявляли гемодинамически значимые

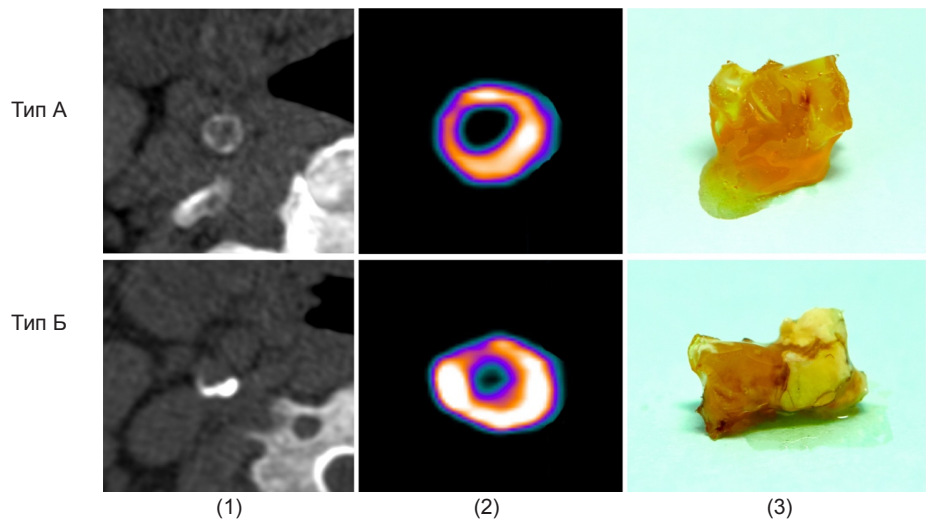


Рис. 5. Нативная многосрезовая компьютерная томография: 1 – сонные артерии, 2 – удаленные участки каротидных артерий с бляшками, 3 – макропрепараты, фиксированные эпоксидной смолой
Fig. 5. Native MSCT: 1 – carotid arteries, 2 – removed sections of carotid arteries with plaques, 3 – macroscopic specimens fixed with epoxy resin

Таблица 3

Результаты количественной оценки кальциноза бляшек сонных артерий до операции каротидной эндартерэктомии (*in vivo*) и после операции (*ex vivo*), Me (LQ; UQ)

Table 3

Quantitative assessment results of carotid artery plaque calcification before carotid endarterectomy surgery (*in vivo*) and after surgery (*ex vivo*), Me (LQ; UQ)

Показатель	Тип А (n=4)	Тип Б (n=8)	p
<i>in vivo</i>			
КИ, AU	449,9 (367,4; 538,9)	475,9 (453,0; 536,1)	0,72
ОКД, мм ³	392,7 (339,7; 475,6)	411,9 (368,8; 465,2)	0,68
ЭМКД, мг	62,1 (59,5; 76,9)	90,2 (73,1; 105,5)	0,06
ЭПКД, мг/мм ³	0,18 (0,17; 0,18)	0,22 (0,19; 0,23)	0,01
<i>ex vivo</i>			
КИ, AU	434,7 (350,4; 529,3)	455,3 (420,5; 518,0)	0,79
ОКД, мм ³	362,1 (304,6; 442,2)	401,4 (348,0; 475,2)	0,12
ЭМКД, мг	59,9 (54,1; 72,1)	87,9 (69,1; 106,1)	0,11
ЭПКД, мг/мм ³	0,17 (0,16; 0,18)	0,22 (0,18; 0,24)	0,008

стенозы сонных артерий (57,9 % против 18,3 % у больных с низкой ЭПКД, $p=0,003$). Из ряда показателей, характеризующих липидный обмен, так же, как и при различной плотности ЭПКД КА, достоверно большими значениями при низкой плотности кальцинатов сонных артерий характеризовался уровень тиреоглобулина (ТГ) ($p=0,03$).

При оценке корреляционной связи уровня кальциноза (КИ) и плотности депозитов кальция каротидных артерий отмечено, что корреляционная связь ЭПКД и КИ при ЭПКД ниже медианы (0,21 мг/мм³) равнялась $r=0,35$ ($p<0,001$), тогда как при уровне ЭПКД выше медианы – $r=0,46$ ($p<0,001$). То есть плотность депозитов кальция сонных артерий продолжает увеличиваться при нарастании кальциноза.

При сопоставлении данных МСКТ о плотности кальциевых депозитов и локализации их в атеросклеротической бляшке отмечено статистически достоверное преобладание низкой ЭПКД при поверхност-

ном кальцинозе бляшки. Высокая плотность кальцинатов достоверно чаще выявлялась при смешанном, преимущественно глубоком типе (рис. 6).

Происходящая в последнее десятилетие смена парадигмы в идентификации лиц, подверженных риску, для включения стратегий раннего выявления субклинического атеросклероза в дополнение к использованию традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, требует поиска информативных диагностических подходов раннего выявления атеросклероза. Количественная оценка кальцификации коронарных артерий с помощью бесконтрастной компьютерной томографии стала одним из наиболее эффективных средств для уточнения оценки сердечно-сосудистого риска. Исследования демонстрируют, что балльная оценка коронарного кальциноза обеспечивает дополнительную прогностическую ценность выше традиционных факторов риска, а также улучшает идентификацию пациентов из группы риска.

Таблица 4

Сравнительная клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от эквивалентной плотности кальцинатов каротидных артерий

Table 4

Comparative clinical and instrumental characteristics of patients depending on the equivalent density of carotid artery calcifications

Показатель	ЭПКД БЦА <0,21 (n=137)	ЭПКД БЦА >0,21 (n=114)	p
Ожирение, n (%)	49 (35,8)	40 (35,1)	0,731
Курение, n (%)	63 (45,9)	43 (37,7)	0,207
СД 2-го типа, n (%)	62 (45,3)	9 (7,9)	0,000
ПИКС в анамнезе, n (%)	117 (85,4)	82 (71,9)	0,053
ОНМК в анамнезе, n (%)	17 (12,4)	4 (3,5)	0,021
АГ в анамнезе, n (%)	122 (89,1)	103 (90,4)	0,129
Стенокардия ФК III, n (%)	46 (33,5)	44 (38,5)	0,497
ХСН ФК III, n (%)	31 (22,6)	38 (33,3)	0,157
Стенозы БЦА более 50 %, n (%)	25 (18,3)	66 (57,9)	0,003
ФВ, Ме (LQ; UQ)	53,9 (49,8; 59,5)	52,8(47,3; 59,1)	0,397
Кальциевый индекс, AU, Ме (LQ; UQ)	67,9 (5,0; 472,1)	123,2 (34,4; 578,2)	0,028
НbA1c, %, Ме (LQ; UQ)	6,5 (5,2; 6,6)	5,2 (4,3; 6,3)	0,000
ОХ, ммоль/л, Ме (LQ; UQ)	4,75 (4,20; 5,50)	4,69 (4,10; 6,70)	0,75
ЛПНП, ммоль/л, Ме (LQ; UQ)	2,60 (1,86; 2,95)	2,53 (2,32; 3,51)	0,11
ЛПВП, ммоль/л, Ме (LQ; UQ)	1,12 (0,79; 1,22)	1,10 (0,82; 1,28)	0,69
ТГ, ммоль/л, Ме (LQ; UQ)	2,12 (1,55; 2,51)	1,45 (1,33; 1,84)	0,03
СКФ мл/мин/1,73м ² , Ме (LQ; UQ)	102,2 (98,2; 105,2)	104,2 (92,2; 105,9)	0,19

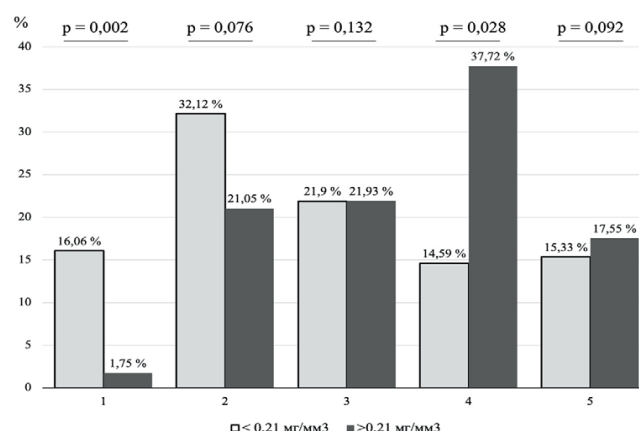


Рис. 6. Частота выявления различных вариантов локализации кальцинатов внутри атеросклеротических бляшек сонных артерий в зависимости от ЭПКД: 1 – поверхностный, 2 – смешанный, преимущественно поверхностный, 3 – тотальный, 4 – смешанный, преимущественно глубокий, 5 – глубокий

Fig. 6. Detection frequency of different variants of calcification localization inside atherosclerotic plaques of carotid arteries depending on EDCD: 1 – superficial, 2 – mixed, predominantly superficial, 3 – total, 4 – mixed, predominantly deep, 5 – deep

Но метод Агатстона не позволяет получить информацию о характере распределения соединений кальция в бляшке. По мнению многих авторов, расположение кальцинатов на поверхности значительно ухудшает прогноз вследствие повышенного риска разрыва таких бляшек [12–14].

Считается, что отложения кальция в глубоких слоях бляшки обусловлены индуцированной минерализацией матрикса в результате нарушения баланса

регуляторов остеогенеза (остеопонтин, остеопротегерин, матриксный Gla-протеин, фетuin-A), тогда как кальцификация поверхности бляшки связана с неоангиогенезом и воспалительной реакцией [15].

Широкие возможности оценки структуры атеросклеротической бляшки отрывают методы внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии, получившие развитие в последнее время [8]. Однако информативность и точность данных

методик сопряжена с инвазивностью, высокими затратами на расходные материалы и ограничением использования их в специализированных кардиологических центрах.

Поиск доступных инструментов получения данных о характеристике кальцинированной части атеросклеротической бляшки привел к разработке расчетного показателя эквивалентной плотности кальциевого депозита, который имеет в своей основе данные рутинной количественной оценки кальциноза по данным МСКТ. Несмотря на очевидную простоту его определения, до недавнего времени ЭПКД не использовался в клинической практике и научной работе. По принципу получения наиболее близок к ЭПКД модифицированный индекс Агатстона [16]. Но при его расчете используется не эквивалентная масса кальцината, а его максимальная рентгеновская плотность. В этом случае, ориентируясь на максимальные значения рентгеноконтрастности бляшки, данные о ее плотности получить нельзя. В связи с этим нами была проведена оценка кальцинированных субстратов при атеросклерозе сонных артерий с использованием расчетного показателя ЭПКД.

В качестве объективизирующей методики была выбрана оценка микрокальцификации с использованием СЭМ. Микроизображения, полученные с использованием СЭМ в обратно-рассеянных электронах, имеют визуальное сходство с традиционными электронограммами трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), но представлены в инвертированном (негативном) контрасте. Сходство изображений обусловлено тем, что для фиксации и окрашивания образцов используются те же красители, что и для ТЭМ, в результате при обоих методах происходит контрастирование одних и тех же структур. Существенным преимуществом СЭМ является размер площади изучаемого объекта [17]. При исследовании ТЭМ площадь не превышает $0,5 \text{ мм}^2$, тогда как СЭМ позволяет оценивать качественную структуру с площадью от 1 см^2 и выше. Критериями распределения гидроксиапатита кальция в структуре кальциевого депозита бляшки явились визуальные признаки по данным электронной микроскопии.

Формирование макрокальцинатов в структуре неоинтимы и липидного ядра атеросклеротической бляшки является динамическим процессом. Образованию конгломератов гидроксиапатита кальция предшествует экспрессия белков костного матрикса, костного морфогенетического протеина 2 (BMP-2), остеопротегерина, костного сиалопротеина, остеокальцина и других факторов, регулирующих дифференцировку остеобластов [14]. В дальнейшем скопления микрокальцинатов организуются в пластинчатые, узелковые формы конгломератов, увеличивающиеся в динамике. Образованию массивных конгломератов может также предшествовать кровоизлияние в липидное ядро бляшки [18].

В нашем исследовании вблизи массивных кальцинатов часто наблюдались клетки моноцитарного ряда. Схожие данные были получены при анализе 136 удаленных бляшек сонных артерий New S. с соавторами, которые отмечали сильную прямую кор-

реляционную связь между большим количеством макрофагов и массивным кальцинозом бляшек [19].

Данные патоморфологических исследований позволили связать структуру кальцинатов сосудистой стенки со стабильностью бляшки. Микрокальцификация атеросклеротического субстрата повышает риск разрыва покрышки бляшки за счет увеличения механического напряжения и предрасположенности бляшки к микроразрывам с последующим тромбозом [20]. Преобладание низкой ЭПКД при поверхностной локализации кальцинированного субстрата бляшки, выявленное по данным настоящего исследования, подтверждает эти данные и характеризует потенциальную нестабильность бляшки. В пользу этого свидетельствует более высокая частота инсультов в анамнезе у пациентов с низкой ЭПКД сонных артерий (12,4 %).

Полученные данные о низкой ЭПКД сонных артерий у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа с условием того, что у этих пациентов средние значения объема и массы кальцинатов по данным МСКТ значительно превышают аналогичные значения у пациентов без диабета, позволяет предположить наличие массивных, но «рассеянных» в пределах атеросклеротического субстрата кальцинированных участков. Косвенно это подтверждается данными цветного дуплексного сканирования сонных артерий о преобладании у больных диабетом частично кальцинированных, гетерогенных бляшек. Это может свидетельствовать как в пользу быстрого нарастания мягкотканного компонента бляшки, так и замедленной кальцификации атеросклеротического субстрата у больных сахарным диабетом.

Заключение

Применение расчетного показателя эквивалентной плотности кальциевых депозитов атеросклеротического субстрата позволяет неинвазивно получить новые данные о структуре бляшки. Отмеченная ассоциация поверхностного распределения кальцификации с низкой плотностью кальцинатов по данным МСКТ может свидетельствовать о потенциальной нестабильности бляшки. Полученные данные являются основой для дальнейшего изучения диагностических возможностей нового неинвазивного инструмента количественной и качественной оценки атерокальциноза с целью определения прогноза и эффективности первичной и вторичной профилактики мультифокального атеросклероза.

Источник финансирования / Financial support

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири». / The study was carried out within the framework of the fundamental theme of the Research Institute No. 0419-2022-0002 «Development of innovative models for managing

the risk of developing diseases of the circulatory system, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in the industrial region of Siberia».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Lecker A, Mukherjee D. Coronary Calcium Risk Score and Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):280-284. Doi: 10.2174/1570161118666200403143518.
2. Huang H, Virmani R, Younis H et al. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2001;103(8):1051-1056. Doi: 10.1161/01.cir.103.8.1051.
3. Игнатиев И.М., Челышев Ю.А., Заночкин А.В. и др. Кальцификация атеросклеротических бляшек и оценка их стабильности // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 13–20. [Ignatiev IM, Chelyshev YuA, Zanochnik AV, Gafurov MR, Orlinsky SB, Mamin GV, Khairullin RN. Calcification of atherosclerotic plaques and assessment of their stability. *Angiol Vasc Surg*. 2017;23(1):13-20. (In Russ.)].
4. Кнуutti Ю. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // *Рос. кардиол. журн.* – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 37–57. [Knuutti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol*. 2020;25(2):37-57. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
5. Коков А.Н., Масенко В.Л., Барбараши О.Л. Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование // *Тер. арх.* – 2022. – Т. 94, № 4. – С. 467–472. [Kokov AN, Masenko VL, Barbarash OL. Prognostic significance of equivalent density of calcium deposits of coronary arteries in men with osteopenic syndrome and prior coronary artery bypass grafting: prospective study. *Ther Arch*. 2022;94(4):467-472. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/0403660.2022.04.201463.
6. Барышева Н.А., Меркулова И.Н., Шария М.А. и др. Сравнительный анализ структуры атеросклеротических бляшек у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией по данным компьютерной томографии коронарных артерий // *Кардиол. вестн.* – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 48–56. [Barysheva NA, Merkulova IN, Shariya MA, Shabanova MS, Veselova TN, Gaman SA, Mironov VM, Shakhnovich RM, Zhukova NS, Sukhinina TS, Staroverov II, Ternovoy SK. Assessment of atherosclerotic plaques morphology and composition by computed tomography coronary angiography: comparison in patients with acute coronary syndrome and stable angina. *Russ Cardiol Bull*. 2020;15(4):48-56. (In Russ.)]. Doi: 10.36396/MS.2020.15.4.007.
7. Achenbach S, Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *Eur Heart J*. 2010;31(12):1442-1448. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq150.
8. Шария М.А., Шабанова М.С., Веселова Т.Н. и др. Сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования в оценке параметров атеросклеротических бляшек коронарных артерий // *Мед. визуализ.* – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 7–19. [Shariya MA, Shabanova MS, Veselova TN, Merkulova IN, Mironov VM, Gaman SA, Ternovoy SK. Comparison of computed tomography with intravascular ultrasound in evaluation of coronary plaques parameters. *Med Visualiz*. 2018;22(4):7-19. (In Russ.)]. Doi: 10.24835/1607-0763-2018-4-7-19.
9. Коков А.Н., Масенко В.Л., Малюта Е.Б. и др. Особенности кальциноза коронарного и некоронарного сосудистого русла у больных мультифокальным атеросклерозом // *Радиол.-практ.* – 2013. – № 1. – С. 29–36. [Kokov AN, Masenko VL, Maluta EB, Semenov SE, Barbarash OL. Features of calcification of the coronary and non-coronary vascular bed in patients with multifocal atherosclerosis. *Radiol-pract*. 2013;(1):29-36. (In Russ.)].
10. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):724-736. Doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302642.
11. Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, Finn AV, Davis HR, Joner M, Virmani R. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(2):79-98. Doi: 10.1038/nrcardio.2015.164.
12. Poorthuis MHF, Herings RAR, Dansey K, Damen JAA, Greving JP, Schermerhorn ML, de Borst GJ. External Validation of Risk Prediction Models to Improve Selection of Patients for Carotid Endarterectomy. *Stroke*. 2022;53(1):87-99. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.03252.
13. Espitia O, Chatelais M, Steenman M, Charrier C, Maurer B, Georges S, Houlgatte R, Verrecchia F, Ory B, Lamoureux F, Heymann D, Gouëffic Y, Quillard T. Implication of molecular vascular smooth muscle cell heterogeneity among arterial beds in arterial calcification. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191976. 2018;13(1):e019197. Doi: 10.1371/journal.pone.0191976.
14. Montanaro M, Scimeca M, Anemona L, Servadei F, Giacobbi E, Bonfiglio R, Bonanno E, Urbano N, Ippoliti A, Santeusano G, Schillaci O, Mauriello A. The Paradox Effect of Calcification in Carotid Atherosclerosis: Microcalcification is Correlated with Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):395. Doi: 10.3390/ijms22010395.
15. Karlöf E, Seime T, Dias N, Lengquist M, Witasp A, Almqvist H, Kronqvist M, Gadin JR, Odeberg J, Maegdefessel L, Stenvinkel P, Matic LP, Hedin U. Correlation of computed tomography with carotid plaque transcriptomes associates calcification with lesion-stabilization. *Atherosclerosis*. 2019;288:175-185. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.005.
16. Miralles M, Merino J, Busto M, Perich X, Barranco C, Vidal-Barraquer F. Quantification and characterization of carotid calcium with multi-detector CT-angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(5):561-567. Doi: 10.1016/j.ejvs.2006.02.019.
17. Ruiz JL, Hutcheson JD, Cardoso L, Bakhshian Nik A, Condado de Abreu A, Pham T, Buffolo F, Busatto S, Federici S, Ridolfi A, Aikawa M, Bertazzo S, Bergese P, Weinbaum S, Aikawa E. Nanoanalytical analysis of bisphosphonate-driven alterations of microcalcifications using a 3D hydrogel system and in vivo mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(14):e1811725118. Doi: 10.1073/pnas.1811725118.
18. van den Bouwhuijsen QJ, Bos D, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, Franco OH, van der Lugt A, Vernooij MW. Coexistence of Calcification, Intraplaque Hemorrhage and Lipid Core within the Asymptomatic Atherosclerotic Carotid Plaque: The Rotterdam Study. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(5-6):319-324. Doi: 10.1159/000381138.
19. Chistiakov DA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Calcifying Matrix Vesicles and Atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7463590. Doi: 10.1155/2017/7463590.
20. Терновой С.К., Шабанова М.С., Гаман С.А. и др. Роль компьютерной томографии в выявлении нестабиль-

ных атеросклеротических бляшек коронарных артерий: сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования // *Рос. электр. журн. луч. диагност.* – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 68–79. [Ternovoy SK, Shabanova MS, Gaman SA et al. Role of computed tomography in detection of vulnerable coronary plaques in comparison with intravascular ultrasound. *REJR*. 2016;6(3):68-79. (In Russ.)]. Doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-3-68- 79.

Информация об авторах

Коков Александр Николаевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией лучевых методов диагностики, ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия, e-mail: dr.kokov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7573-0636.

Масенко Владислава Леонидовна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики, ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия, e-mail: dr.masenko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3970-4294.

Мухамадияров Ринат Авхадьевич – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия, e-mail: radiology@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5558-3229.

Authors information

Kokov Alexander N. – MD, Head, Laboratory of Radiology Diagnostic Methods, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: dr.kokov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7573-0636.

Masenko Vladislava L. – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Researcher, Laboratory of Radiology Diagnostic Methods, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: dr.masenko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3970-4294.

Mukhamadiyarov Rinat A. – Candidate of Sciences (PhD) in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia, e-mail: radiology@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5558-3229.

УДК 616-005.4:616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-37-43

В. П. ЗОЛОТНИЦКАЯ, В. И. АМОСОВ, А. Я. БЕДРОВ,
А. А. МОИСЕЕВ, А. П. ЛИТВИНОВ, Р. Б. ПЕРЛОВ

Оценка артериального кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с хронической ишемией методом ОФЭКТ

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: zolotnitskaja68@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 29.12.23 г.; принята к печати 29.01.24 г.

Резюме

Введение. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей – хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание артерий ног, с высоким риском ампутации конечности и смерти. Своевременная диагностика и адекватное лечение помогут замедлить прогрессирование болезни, надолго сохранить хорошее самочувствие пациента и избежать осложнений. **Цель.** Исследовать артериальный кровоток в микроциркуляторном русле нижних конечностей, качественно и количественно оценить нарушение перфузии в функционально значимых мышцах нижних конечностях. **Материал и методы.** Радионуклидное исследование магистральных сосудов и микроциркуляторного русла нижних конечностей выполнено 36 пациентам, пяти – в динамике с диагнозом «облитерирующий атеросклероз нижних конечностей». Введение радиофармпрепарата (РФП) проводилось через катетер, установленный эндоваскулярно над бифуркацией аорты при выполнении пациентам аортоартериографии сосудов нижних конечностей, что также предполагает внутриартериальное введение рентгеноконтрастного препарата. **Результаты.** При обработке результатов радиологического исследования оценивали визуальное распределение РФП в сосудистом русле нижних конечностей, выявляли асимметрию в накоплении РФП в процентах, количественно определяли накопление импульсов РФП в проекции мышц таза, бедер, голеней и стоп, определяя в процентах уровень накопления в каждой из интересующих зон. Полученные результаты радиологического исследования и прямой аортоартериографии нижних конечностей с определением уровня стеноза артерий подтверждали ишемическую природу болевого синдрома, при контрольном исследовании эффективность лечения сопровождалась улучшением перфузионных показателей. **Выводы.** Внутриартериальное введение РФП позволяет оценить состояние периферического артериального русла, что оказывает значительную роль в прогнозе атеросклероза нижних конечностей и результатов реконструктивно-восстановительных вмешательств. Метод дает возможность гибридного топометрического сопоставления артерио-перфузионных карт для диагностики, планируемого лечения и контроля за его результатами в динамике.

Ключевые слова: атеросклероз, хроническая ишемия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ОФЭКТ, реваскуляризация нижних конечностей

Для цитирования: Золотницкая В. П., Амосов В. И., Бедров А. Я., Моисеев А. А., Литвинов А. П., Перлов Р. Б. Оценка артериального кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с хронической ишемией методом ОФЭКТ. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024; 23(1):37–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-37-43.

UDC 616-005.4:616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-37-43

V. P. ZOLOTNITSKAYA, V. I. AMOSOV, A. Ya. BEDROV,
A. A. MOISEEV, A. P. LITVINOV, R. B. PERLOV

Assessment of arterial blood flow in the microvasculature of the lower extremities in patients with chronic ischemia using a single-photon emission computed tomography (SPECT)

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru.

Received 29.12.23; accepted 29.01.24

Summary

Introduction. Obliterating atherosclerosis of the lower extremity vessels is a chronic, steadily progressive disease of the leg arteries, with a high risk of limb amputation and death. Timely diagnosis and adequate treatment will help slow

the disease progression, maintain the patient's good health for a long time and avoid complications. *Purpose.* To study arterial blood flow in the microvasculature of the lower extremities, to qualitatively and quantitatively assess perfusion disturbances in functionally significant muscles of the lower extremities. *Material and methods.* Radionuclide examination of the main vessels and microvasculature of the lower extremities was performed in 36 patients, five of them with a diagnosis of lower extremity obliterating atherosclerosis in dynamics. Radiopharmaceuticals was administered through a catheter installed endovascularly above the aortic bifurcation when patients underwent arteriography of the lower extremity vessels, which also involves intra-arterial administration of a radiopaque contrast agent. *Results.* When processing the radiological study results, we visually assessed the distribution of radiopharmaceuticals in the vascular bed of the lower extremities, identified the asymmetry in the accumulation of radiopharmaceuticals as a percentage, quantified the accumulation of radiopharmaceutical pulses in the projection of the pelvic, thigh, leg and foot muscles, determining the level of accumulation in each of the areas of interest as a percentage. The radiological study results and direct aortic arteriography of the lower extremities with determination of the level of arterial stenosis confirmed the ischemic nature of the pain syndrome; and in the control study, the effectiveness of treatment with an improvement in perfusion parameters. *Conclusions.* Intra-arterial administration of radiopharmaceuticals makes it possible to assess the condition of the peripheral arterial bed, which has a significant role in the prognosis of lower extremity atherosclerosis and the results of reconstructive interventions. The method makes possible a hybrid topometric comparison of arterio-perfusion maps for diagnosis, planned treatment and monitoring of its results in dynamics.

Keywords: atherosclerosis, chronic ischemia, single-photon emission computed tomography, SPECT, lower extremity revascularization

For citation: Zolotnitskaya V. P., Amosov V. I., Bedrov A. Ya., Moiseev A. A., Litvinov A. P., Perlov R. B. Assessment of arterial blood flow in the microvasculature of the lower extremities in patients with chronic ischemia using a single-photon emission computed tomography (SPECT). *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(1):37–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-37-43.

Введение

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей – заболевание, которым страдает 2–3 % населения России, преимущественно мужчины старше 50 лет. Ежегодно регистрируется от 500 до 1000 новых случаев на 1 млн человек [1]. Атеросклероз периферических артерий нижних конечностей значительно снижает качество жизни пациентов, при отсутствии лечения приводит к формированию длительно незаживающих язв, атрофии мускулатуры и развитию гангрены, сопровождается высоким риском ампутации конечности. По данным отечественной и зарубежной литературы, около 90 % всех ампутаций выполняются по поводу прогрессирования хронической критической ишемии сосудов нижних конечностей [2]. Без оперативного вмешательства 40 % пациентов теряют конечность в первые 6 месяцев от начала заболевания, в течение первого года эта цифра возрастает до 90 %, а смертность в течение первого полугодия может достигать 20 % [3, 4]. При проведении реконструктивно-восстановительных вмешательств явления критической ишемии могут быть купированы у 87,8 % больных, позволяя сохранить конечность у 94,4 % пациентов на сроке наблюдения 1 год [5]. При этом результаты оперативного вмешательства во многом зависят от состояния периферического сосудистого русла у пациента.

Нарушение перфузии нижних конечностей является ключевым звеном патогенеза, которое обуславливает осложнения у пациентов с хронической ишемией сосудов нижних конечностей [6, 7]. Поэтому можно уверенно сказать, что оптимальным решением проблемы хронической ишемией, угрожающей потерей конечности (ХИУПК), является своевременная реваскуляризация [8]. Для доказательства данной тактики и обоснования повышения числа реконструктивных операций необходима объективная оценка эффективности выполнения оперативного лечения. В настоящее время для объективной оценки сосудов нижних конечностей используют ультразвуковое дуплексное скани-

рование, дигитальную субтракционную ангиографию, рентгеновскую компьютерную томографическую ангиографию и др. Все эти методы исследуют преимущественно магистральный кровоток, практически не затрагивая микроциркуляторное русло.

Радионуклидные методы визуализации – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) делают оценку перфузии ценным инструментом для определения прогрессирования заболевания и эффективности терапии [9, 10]. Оба метода, хотя и обеспечивают более высокую чувствительность, имеют более низкое пространственное разрешение в сравнении с компьютерной томографией (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ). ПЭТ позволяют исследовать и оценить перфузию и оксигенацию тканей, метаболизм, биологические процессы, в том числе ангиогенез [9]. ОФЭКТ является более доступным и менее дорогим методом, позволяющим оценить состояние кровообращения в нижних конечностях на этапах планирования и оценки лечения. Существующие лучевые методики оценки состояния микроциркуляции и жизнеспособности тканей позволяют решить эту задачу.

Цель исследования – качественно и количественно оценить нарушение перфузии в функционально значимых мышцах нижних конечностей с помощью выполнения новой методики оценки артериального кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей.

Материал и методы исследования

В период с 2022 по 2023 г. проведены исследования кровообращения в артериально-капиллярном русле нижних конечностей 36 пациентам (30 мужчин, возраст $57,6 \pm 6,7$ лет, 6 женщин, возраст $59,9 \pm 7,6$ лет), проходившим обследование и лечение в отделении сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в связи с наличием клинической картины хронической

ишемии нижних конечностей. Пяти пациентам проведено исследование кровообращения в нижних конечностях через полгода после операции по реваскуляризации нижних конечностей.

Пациентам выполнялось внутриаартериальное введение радиофармпрепарата Макротех 99m-Tc в дозе 3,4 МБк на 1 кг массы тела пациента через катетер, установленный эндоваскулярно над бифуркацией аорты. Для этого проводилась пункция и катетеризация магистральной артерии по Селдингеру (методика катетеризации сосудов по проводнику), предпочтительнее через лучевую артерию. Диагностический катетер проводили до бифуркации аорты, выполняли ангиографию нижних конечностей, по окончании которой через тот же катетер вводили медленно РФП в небольшом объеме (1–2 мл). Увеличение количества препарата, в сравнении с рекомендациями по применению для диагностики заболеваний легких, предложенными ООО «Диамед», обусловлено увеличением площади обследования и выбрано эмпирическим путем. Препарат фиксируется в микрососудах артериального русла (не менее 95 % макроагрегатов имеют размер от 10 до 90 мкм) нижних конечностей, тем самым позволяя визуализировать перфузию органа в течение 2–3 часов после его введения при проведении ОФЭКТ в режиме сканирования всего тела.

Исследование выполняли на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (*Philips Forte*, США) в течение 2 часов после введения РФП в режиме сканирования всего тела, 10 см в минуту, коллиматор средней энергии. При сканировании получали картину распределения радиоиндикатора в органах и тканях в передней и задней проекциях. При обработке результатов исследования оценивали визуальное распределение РФП в сосудистом русле нижних конечностей и получали количественную информацию накопления импульсов РФП по передней и задней проекции в окне Patient info, number of counts (общее накопление РФП в области всего тела). В режиме ROI вводили зоны интереса на каждую из нижних конечностей: в проекции бедер, голени и стоп, выявляя асимметрию в накоплении РФП в процентах. Для того, чтобы оценить микроциркуляцию в мышцах нижних конечностей, например *m. tibialis anterior* и *m. digitorum longus*, как наиболее функционально значимых для выполнения их физиологической функции, вводили зоны интереса на область этих мышц, получали информацию в виде накопления импульсов РФП и для оценки перфузии в зоне интереса определяли процентное соотношение количества импульсов в зоне интереса к общему количеству импульсов, приходящихся на всю переднюю проекцию. Такие же действия проводили для оценки накопления РФП в *m. gastrocnemius caput laterale*, *m. gastrocnemius caput mediale* по задней проекции.

Относительные противопоказания для выполнения исследования: беременность и лактация.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи стандартных пакетов IBM SPSS Statistics для Windows (версия 26.0). Проверка наличия нормального распределения количественных

показателей в выборке проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Качественные данные представлены в виде абсолютного числа и процента. Оценка значимости различий количественных показателей для трех и более сравнений двух показателей проведена с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

Результаты исследования и их обсуждение

В нашем исследовании в группе оперированных пациентов ($n=5$), при исследовании кровообращения в нижних конечностях удалось добиться положительных результатов у 5 человек (100 %).

Клинический пример. Больной Г., 71 год, поступил в клинику с жалобами на боль в нижних конечностях, больше слева, по типу низкой перемежающейся хромоты при ходьбе на расстояние 100–150 метров. Данные жалобы беспокоят на протяжении 3 лет. Пациент амбулаторно обращался за помощью к сосудистому хирургу, получал консервативную терапию без положительного эффекта. По данным прямой аортоартериографии нижних конечностей установлено: слева – стеноз 75 % внутренней подвздошной артерии, стеноз 90 % глубокой бедренной артерии, окклюзия поверхностной бедренной артерии в дистальной трети, окклюзия задней и передней большеберцовой артерии; справа – окклюзия поверхностной бедренной и передней большеберцовой артерии. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) слева – 0,56, справа – 0,83 (разница 32,6 %). По результатам ОФЭКТ (рис. 1) получены следующие данные, указывающие на разницу накопления РФП (в %) в мышцах нижних конечностей (табл. 1).

Полученная разница показателей ЛПИ при проведении прямой аортоартериографии (32,6 %) и показателей разницы накопления РФП в мышцах нижних конечностей достоверно выше ($p<0,05$), что свидетельствует о разнице между магистральным кровотоком и микроциркуляцией. Что в свою очередь свидетельствует о развитии коллатерального кровообращения в микрососудистом русле пораженных атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Больному выполнена операция: эндовидеохирургическая поясничная симпатэктомия слева. В послеоперационном периоде пациент отметил улучшение, увеличение дистанции безболевой ходьбы. При контрольной ОФЭКТ через 6 месяцев (рис. 2, табл. 2) после операции получены следующие данные:

В результате проведенного лечения были получены результаты (табл. 3), показывающие положительную динамику микроциркуляции в обеих нижних конечностях, с преобладанием положительных изменений в левой нижней конечности.

При анализе полученных данных обследований 5 пациентов, проведенных до и после эндовидеохирургической поясничной симпатэктомии, были получены результаты (табл. 4), показывающие динамику изменений микроциркуляции в обеих нижних конечностях.

Таким образом, при выполнении комплексного рентгенорадиологического исследования подтверждена ишемическая природа болевого синдрома с

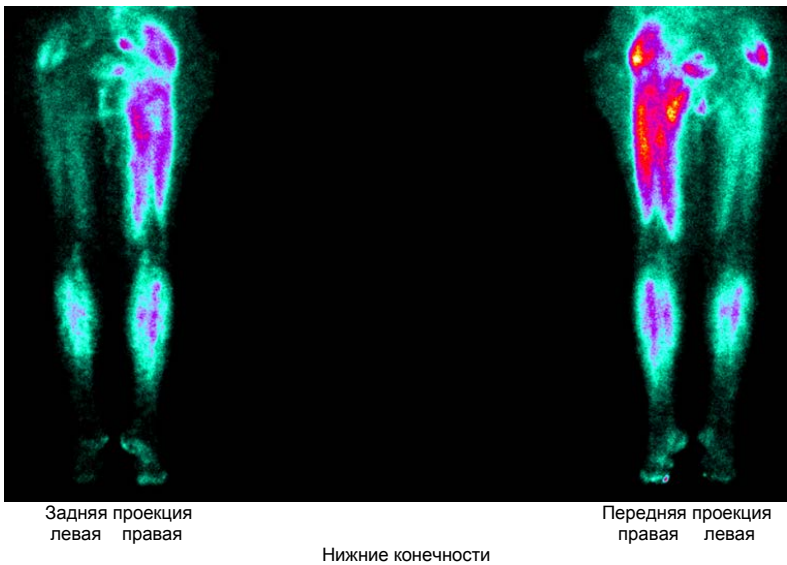


Рис. 1. Распределение РФП в тазовой области и в нижних конечностях пациента Г., 71 год, в передней и задней проекциях, полученное по результатам ОФЭКТ до операции
Fig. 1. Distribution of radiopharmaceuticals in the pelvis and lower extremities of patient G., 71 years old, in the anterior and posterior projections, obtained from the SPECT results before surgery

Показатели накопления РФП в мышцах нижних конечностей до операции, выполнено с помощью ROI в % от всей введенной активности

Table 1			
Indicators of radiopharmaceutical accumulation in the lower extremity muscles before surgery, performed using ROI as a percentage of the total administered activity			
Мышцы	Слева	Справа	Разница в накоплении в мышцах левой и правой нижней конечности, %
m. tibialis anterior	2,10	2,51	16,4
m. digitorum longus	0,26	0,22	15,4
m. gastrocnemius:			
caput laterale	1,28	1,79	28,5
caput mediale	1,44	1,78	19,1

преимущественным поражением левой нижней конечности. При контрольном исследовании подтверждена эффективность лечения с улучшением перфузионных показателей после выполнения операции и купированием явлений низкой перемежающейся хромоты.

Заявленный способ позволяет исследовать артериальный кровоток в микроциркуляторном русле нижних конечностей, качественно и количественно оценивать нарушение перфузии в функционально значимых мышцах нижних конечностей.

В настоящее время для объективной оценки нарушений кровообращения в периферических сосудах нижних конечностей используются ультразвуковое дуплексное сканирование, дигитальная субтракционная ангиография (ДСА), рентгеновская компьютерная томографическая ангиография (КТА), в ряде случаев – магнитно-резонансная томографическая ангиография (МРА). Известные рентгенологические способы диагностики с использованием йодсодержащего контрастного вещества – дигитальная субтракционная ангиография и рентгеновская компьютерная томографическая ангиография имеют ряд недостатков: неудовлетворительная визуализация

эксцентричных стенозов и оценки степени стеноза извилистых сосудов; нет возможности оценки коллатерального кровообращения и микроциркуляторного звена сосудов нижних конечностей; применение йодсодержащего контрастного вещества оказывает токсичное воздействие на эндотелий сосудистой стенки, форменные элементы крови, почки, может вызывать анафилактикоидные реакции; высокая лучевая нагрузка [11]. Широко доступный способ ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) – относительно недорогой и неинвазивный метод визуализации сосудов. Его преимущество заключается в предоставлении информации об анатомии артерий и кровотоке. Ультразвуковое исследование, особенно в цветном режиме, позволяет также визуализировать коллатеральные сосуды. Недостатки исследования: ограничено костными структурами, ожирением, скоплением воздуха, трудностями оценки просвета кальцифицированных артерий, дуплексное сканирование не позволяет сразу получить изображение артерии на всем протяжении [12]. Магнитно-резонансная ангиография является неинвазивным методом диагностики, позволяющим визуализировать артерии нижних конечностей, в том числе – дистальные их

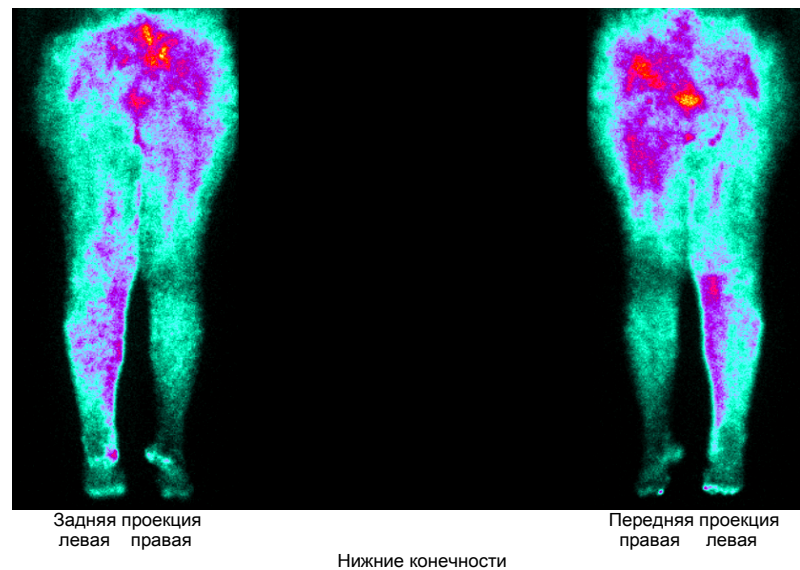


Рис. 2. Распределение РФП в тазовой области и в нижних конечностях пациента Г., 71 года, в передней и задней проекциях, полученное по результатам ОФЭКТ после операции
Fig. 2. Distribution of radiopharmaceuticals in the pelvis and lower extremities of patient G., 71 years old, in the anterior and posterior projections, obtained from the SPECT results after surgery

Таблица 2

Показатели накопления РФП в мышцах нижних конечностей после операции, выполнено с помощью ROI в % от всей введенной активности

Table 2

Indicators of radiopharmaceutical accumulation in the lower extremity muscles after surgery, performed using ROI as a percentage of the total administered activity

Мышцы	Слева	Справа	Разница в накоплении в мышцах левой и правой нижней конечности, %
m. tibialis anterior	3,11	2,76	11,3
m. digitorum longus	1,27	0,97	23,7
m. gastrocnemius: caput laterale	2,39	2,16	9,7
caput mediale	2,09	2,10	0,5

Таблица 3

Показатели накопления РФП в мышцах нижних конечностей через 6 месяцев операции, выполнено с помощью ROI в % от всей введенной активности

Table 3

Indicators of radiopharmaceutical accumulation in the lower extremity muscles 6 months after the surgery, performed using ROI as a percentage of the total administered activity

Мышцы	Динамика (%)	
	слева	справа
m. tibialis anterior	+32,5	+9,1
m. digitorum longus	+79,6	+77,3
m. gastrocnemius caput laterale	+46,5	+17,2
caput mediale	+31,2	+15,3

отделы. Разрешающая способность МРА с контрастированием гадолинием приближается к ДСА. Метод позволяет оценить тканевую перфузию и оксигенацию тканей, при выполнении исследования требует провокации реактивной гиперемии. Имеет ряд недостатков: сложен при измерении перфузии в покое, нельзя выполнять пациентам с водителями ритма или металлическими имплантатами, с клаустрофобией,

с тяжелой почечной недостаточностью (гадолиний нефротоксичен); не позволяет визуализировать кальциноз артерий, что может ограничить ее применение при выборе места для наложения анастомоза; быстрое попадание контраста в венозную сеть не позволяет оценить периферические сосуды; использование 2D времяпролетной бесконтрастной МРА, полезной для оценки стенозов и окклюзии артерий

Таблица 4

Показатели накопления РФП в мышцах нижних конечностей 5 пациентов (выполнено с помощью ROI в % от всей введенной активности) до и после проведенного оперативного лечения

Table 4

Indicators of radiopharmaceutical accumulation in the lower extremity muscles of five patients (performed using ROI as a percentage of the total administered activity), before and after surgical treatment

Мышцы	Динамика (%) (M+m)	
	слева	справа
m.tibialis anterior	40,7+12,6	31,4+17,3
m.digitorum longus	62,3+17,5	57,3+18,4
m.gastrocnemius		
caput laterale	51,5+14,9	27,8+16,7
caput mediale	41,3+18,1	32,3+16,2

голени и стопы, значительно увеличивает время исследования [13]. В послеоперационном периоде современные методы диагностики, используемые для определения успешности реваскуляризации, ограничены в применении, особенно у пациентов с несжимаемыми артериями и локальным отеком. Все они оценивают магистральный кровоток, но не мышечную перфузию.

Применяемый в настоящее время способ оценки кровообращения в нижних конечностях при помощи сцинтиграфии с остеотропным радиофармпрепаратом (например, препарат Пирфотех, ООО «Диамед», Москва) позволяет визуализировать проходимость магистральных артерий и оценить состояние общей перфузии в нижних конечностях [1, 10, 14]. Однако при выполнении этого исследования невозможно изолированно исследовать артериальный кровоток в микрососудистом русле нижних конечностей; нет возможности визуализации коллатерального артериального кровообращения. Но для объективного состояния кровообращения в артериальном русле нижних конечностей необходима оценка дефицита перфузии, в соответствии с тяжестью заболевания и степенью развития коллатералей [15].

Заявленный способ исследования кровообращения в периферическом артериальном микроциркуляторном русле нижних конечностей, включающий внутриартериальное введение через катетер, установленный эндоваскулярно над бифуркацией аорты, РФП Макротех 99mTc в дозе 3,4 МБк на кг массы тела пациента, и последующее выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в режиме сканирования всего тела позволяет провести оценку перфузии в нижних конечностях [16].

1. Одновременно выполняется ангиография сосудов нижних конечностей путем внутриартериального введения рентгеноконтрастного препарата с последующим введением радиофармацевтического препарата Макротех-Тс-99м, с одновременной оценкой магистрального периферического кровотока и перфузии в нижних конечностях.

2. Одновременно качественно и количественно оценивается степень окклюзии артерий и дефицит перфузии в исследуемых зонах.

3. Способ предполагает возможность гибридного топометрического сопоставления ангио-перфузи-

онных карт для диагностики, планируемого лечения и контроля за его результатами в динамике.

Заявленный метод диагностики может быть дополнительным методом для контроля успеха хирургического лечения.

Заключение

Оценка периферического русла играет значительную роль в прогнозе атеросклероза нижних конечностей и результатов реконструктивно-восстановительных вмешательств. Применяемые в настоящее время методы диагностики преимущественно исследуют магистральный кровоток. Необходимы дальнейшие исследования для поиска новых оптимальных методов оценки микроциркуляции у пациентов с заболеваниями периферических артерий.

Перспективы применения нового метода диагностики: в настоящее время изучение перфузии играет важную роль в разработке и тестировании препаратов, предназначенных для улучшения микроциркуляции. Например, представленный способ оценки артериального русла нижних конечностей может быть использован для оценки эффективности лечения заболеваний периферических артерий препаратами группы статинов, простагландинов, генноотерапевтическими препаратами [17]. Целесообразность использования метода в рутинной клинической практике и в клинических испытаниях обусловлена практическими преимуществами метода, такими как скорость, низкая цена и наличие техники в большинстве многоцентровых учреждений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Козловский Б.В., Михайлов И.П., Исаев Г.А. и др. Оценка эффективности оперативного лечения больных с хронической критической ишемией нижних конечностей в стадии трофических осложнений // НМП. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 545–550. [Kozlovsky BV, Mikhailov IP, Isaev GA, Kudryashova NE, Leshchinskaya OV. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment of patients with chronic critical ischemia of the lower extremities in the stage of trophic complications. EMC. 2020;9(4):545-550. (In Russ.)]. Doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-545-550.

2. Хамдамов Б.З., Тешаев Ш.Ж., Хамдамов И.Б. Усовершенствованный способ ампутации на уровне голени при тяжелых

- формах синдрома диабетической стопы // *Опер. хир. и клин. анат.* – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 37–40. [Khamdamov BZ, Teshayev ShZh, Khamdamov IB. Improved method of amputation at shin level in severe forms of diabetic foot syndrome. *Russ J Oper Surg Clin Anat.* 2020;4(2):37–40. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/operhirurg2020402137.
3. Norgen L, Hiatt WR, Dorandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45(SupplS):S5–S67. Doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
4. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1S):S1–S109.e33. Doi: 10.1016/j.ejvs.2019.05.006.
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д. и др. Перспективные методы исследования перфузии у пациентов с атеросклерозом периферических артерий // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 32–38. [Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Klimentova EA, Ncheye AF. Promising methods of studying perfusion in patients with atherosclerosis of peripheral arteries. *Angiol Vasc Surg.* 2018;24(3):32–38. (in Russ.)].
6. Отдаленные результаты лечения пациентов с критической ишемией конечностей / Максимов А.В., Гайсина Э.А., Ситдикова Д.И., Нуретдинов Р.М. // *Практ. мед.* – 2016. – № 4–1. – С. 120–122. [Maksimov AV, Gaisina EA, Sitdikova DI, Nuretdinov RM. Long-term results of treatment of patients with critical limb ischemia. *Pract Med.* 2016;(4–1):120–122. (In Russ.)].
7. Waters RE, Terjung RL, Peters KG, Annex BH. Preclinical models of human peripheral arterial occlusive disease: implications for investigation of therapeutic agents. *J Appl Physiol.* 2004;97(2):773–780. Doi: 10.1152/japplphysiol.00107.2004.
8. Алехин Д.И., Фокин А.А. Новый метод лечения хронической ишемии конечностей с преимущественным поражением дистального артериального русла // *Вестн. хир. им. И.И. Грекова.* – 2004. – № 4. – С. 24–28. [Alekhin DI, Fokin AA. A new method for the treatment of chronic limb ischemia with predominant damage to the distal arterial bed. *Bull Surg named after I.I. Grekov.* 2004;(4):24–28. (In Russ.)].
9. Wolfram RM, Budinsky AC, Sinzinger H. Assessment of peripheral arterial vascular disease with radionuclide techniques. *Semin Nucl Med.* 2001;31(2):129–142. Doi: 10.1053/snuc.2001.21267.
10. Золотницкая В.П., Леонтьева Н.В., Талантов С.В. и др. Радионуклидная диагностика в контроле за эффективностью лазеротерапии при заболеваниях сосудов нижних конечностей // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 28–33. [Zolotnitskaya VP, Leontyeva NV, Talantov SV, Andryushina NB, Sedletskaia EYu. Radionuclide diagnostics in monitoring the effectiveness of laser therapy for vascular diseases of the lower extremities. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2002;1(3):28–33. (In Russ.)].
11. Ota H, Takase K, Rikimaru H, Rikimaru H, Tsuboi M, Yamada T, Sato A et al. Quantitative vascular measurements in arterial occlusive disease. *Radiographics.* 2005;25(5):1141–1158. Doi: 10.1148/rg.255055014.
12. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology.* 2000;216(1):67–77. Doi: 10.1148/radiology.216.1.r00jl0367.
13. Pollak AW, Norton PT, Kramer CM. Multimodality imaging of lower extremity peripheral arterial disease: current role and future directions. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(6):797–807. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.970814.
14. Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Путинцева Е.В. Микроциркуляторные изменения у больных облитерирующим атеросклерозом при реконструкции аорто-бедренного артериального сегмента // *Вестн. эксперим. и клин. хир.* – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 315–320. [Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Putintseva EV. Microcirculatory Changes in Patients with Arteriosclerosis Obliterans after Aorta Femoral Arterial Reconstruction. *Bull Experim Clin Surg.* 2014;7(4):315–320. (In Russ.)].
15. Duerschmied D, Zhou Q, Rink E et al. Simplified contrast ultrasound accurately reveals muscle perfusion deficits and reflects collateralization in PAD. *Atherosclerosis.* 2009;202(2):505–512. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.046.
16. Патент № RU2808916C1 Российская Федерация, МПК A61F 2/06, A61L 27/26, A61L 27/34, A61L 27/40, A61L 27/50. Способ исследования кровообращения в периферическом артериальном микроциркуляторном русле нижних конечностей: заявл. 26.06.2023 : опубл. 05.12.2023 / Амосов В.И., Золотницкая В.П., Бедров А.Я. и др. [Amosov VI, Zolotnitskaya VP, Bedrov AY et al. Method for studying blood circulation in the peripheral arterial microcirculatory system bed of the lower extremities. Patent RF, no. RU2808916C1, 2023.]
17. Kundi R, Prior SJ, Addison O, Odessa A, Michael Lu, Alice SR, Brajesh KL. Contrast-enhanced ultrasound reveals exercise-induced perfusion deficits in claudicants. *J Vasc Endovasc Surg.* 2017;2(1):1–8. Doi: 10.21767/2573-4482.100041.

Информация об авторах:

Золотницкая Валентина Петровна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник НКЦ лучевой диагностики и лучевой терапии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7982-3805.

Амосов Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедры рентгенологии и радиационной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1888-277X.

Бедров Александр Ярославович – д-р мед. наук, зав. отделением сосудистой хирургии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: abedrov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8382-1127.

Моисеев Алексей Андреевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: moiseev85@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9923-4688.

Литвинов Андрей Петрович – зав. радиологическим отделением научно-клинического центра лучевой диагностики, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: apetrovich@me.com, ORCID: 0000-0002-7095-1413.

Перлов Роман Борисович – врач-хирург 4 хирургического отделения (неотложной хирургии), ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: romanperlov8@mail.ru, ORCID: 0009-0004-4834-3536.

Authors information

Zolotnitskaya Valentina P. – Doctor of Sciences in Biology, Senior Researcher, Research and Clinical Center for Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7982-3805.

Amosov Victor I. – MD, Professor, Head, Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1888-277X.

Bedrov Alexandr Ya. – MD, Head, Department of Vascular Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: abedrov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8382-1127.

Moiseev Alexey A. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Assistant, Department of Hospital Surgery with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: moiseev85@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9923-4688.

Litvinov Andrey P. – Head, Radiological Department, Research and Clinical Center for Radiation Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: apetrovich@me.com, ORCID: 0000-0002-7095-1413.

Perlov Roman B. – Surgeon, 4th Surgical Department (Emergency Surgery), Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: romanperlov8@mail.ru, ORCID: 0009-0004-4834-3536.

УДК 616-71:616-002

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-44-49

К. Д. МАРЧЕНКО, А. Г. ГРАМАТИКОВА, О. В. ЛУКИНА,
Е. В. БУБНОВА, В. Ф. БЕЖЕНАРЬ

Взаимосвязь МР-семиотики и интенсивности синдрома тазовых болей у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом заднего компартмента малого таза

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: md.ksenya.marchenko93@gmail.com

Статья поступила в редакцию 26.09.23 г.; принята к печати 27.12.23 г.

Резюме

Цель. Выявить взаимосвязь между МР-семиотикой и интенсивностью синдрома тазовых болей у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом заднего компартмента малого таза. **Материал и методы.** Проведен ретро- и проспективный анализ МР-исследований органов малого таза у 77 пациенток с синдромом тазовых болей, возраст от 24 до 39 лет. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Пациентки были поделены на 2 группы: 1) пациентки с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), не вовлекающим задние отделы малого таза; 2) пациентки с НГЭ заднего отдела малого таза. Пациентки второй группы были разделены на подгруппы: 1 – эндометриоз заднего компартмента малого таза без МР-признаков инвазии стенки кишки, 2 – эндометриоз заднего компартмента с МР-признаками инвазии стенки прилежащих отделов толстой кишки. Исследование проводилось на МР-томографе GE Signa 1,5 Тесла. **Результаты.** Во второй группе пациенток с эндометриозом заднего компартмента малого таза болевой синдром (8,00 (7,00–9,00)) был более интенсивным, чем в первой группе пациенток без эндометриоза заднего компартмента 7,00 (5,00–7,00), $p < 0,001$, оценивались ретроагинальная, ретроцервикальная и позади-маточная локализации. Во второй подгруппе пациенток с признаками инвазии стенки прилежащих отделов толстой кишки синдром тазовых болей по шкале ВАШ был статистически значимо более интенсивным 8,00 (8,00–10,00), чем в первой подгруппе пациенток без признаков инвазии стенки прилежащих отделов толстой кишки 7,00 (6,00–7,00) ($P < 0,001$). **Заключение.** МР-диагностика органов малого таза у пациенток с выраженным болевым синдромом должна проводиться с усиленным вниманием на задние отделы малого таза во избежание осложнений эндометриоза. Оценка вовлечения стенки толстой кишки в процесс НГЭ также имеет значение не только для планирования хирургического лечения, но и для выявления причин интенсивного болевого синдрома у пациенток.

Ключевые слова: эндометриоз, МРТ, наружный генитальный эндометриоз, МРТ-диагностика эндометриоза, ретроцервикальный эндометриоз, синдром тазовых болей

Для цитирования: Марченко К. Д., Граматикова А. Г., Лукина О. В., Бубнова Е. В., Беженарь В. Ф. Взаимосвязь МР-семиотики и интенсивности синдрома тазовых болей у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом заднего компартмента малого таза. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024; 23(1): 44–49. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-44-49.

UDC 616-71:616-002

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-44-49

K. D. MARCHENKO, A. G. GRAMATIKOVA, O. V. LUKINA,
E. V. BUBNOVA, V. F. BEZHENAR

Correlation between MR semiotics and intensity of pelvic pain syndrome in female patients with deep infiltrating endometriosis of the posterior pelvic compartment

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: md.ksenya.marchenko93@gmail.com

Received 26.09.23; accepted 27.12.23

Summary

Objective. To identify the correlation between magnetic resonance (MR) semiotics and the intensity of pelvic pain syndrome in female patients with deep infiltrating endometriosis of the posterior pelvic compartment. **Material and methods.** We performed

a retro- and prospective analysis of MR studies of pelvic organs in 77 female patients with pelvic pain syndrome, aged from 24 to 39 years. We assessed the intensity of the pain syndrome using a visual analog scale (VAS). The patients were divided into 2 groups: 1st-patients with external genital endometriosis (EGE) without involving the posterior pelvic compartment, 2nd-patients with EGE of the posterior pelvic compartment. The patients of the second group were divided into subgroups: 1 – endometriosis of the posterior pelvic compartment without MR signs of intestinal wall invasion, 2 – posterior compartment endometriosis with MR signs of intestinal wall invasion. The study was conducted on a GE Signa 1.5 Tesla MRI scanner. **Results.** In the second group of patients with endometriosis of the posterior pelvic compartment, the pain syndrome (8.00 (7.00–9.00)) was more intense than in the first group of patients without endometriosis of the posterior pelvic compartment 7.00 (5.00–7.00), $p < 0.001$ and we evaluated a retrovaginal, retrocervical and posterior uterine localization. In the second subgroup of patients with signs of the intestinal wall invasion, the pelvic pain syndrome on the VAS was statistically significantly more intense 8.00 (8.00–10.00) than in the first subgroup of patients without signs of the intestinal wall invasion 7.00 (6.00–7.00) ($P < 0.001$). **Conclusion.** Patients with identified deep infiltrating endometriosis of the posterior pelvic compartment have more pronounced manifestations of the pelvic pain syndrome than patients with endometriosis of other localizations.

Keywords: endometriosis, MRI, deep infiltrating endometriosis, MRI assessment of deep infiltrating endometriosis, rectovaginal endometriosis, retrocervical endometriosis, pelvic pain syndrome

For citation: Marchenko K. D., Gramatikova A. G., Lukina O. V., Bubnova E. V., Bezhenar V. F. Correlation between MR semiotics and intensity of pelvic pain syndrome in female patients with deep infiltrating endometriosis of the posterior pelvic compartment. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(1):44–49. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-44-49.

Введение

Эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки [1].

По данным зарубежной литературы выделяют глубокий инфильтративный эндометриоз, который представляет собой вовлечение ретроцервикальной перегородки, ректовагинальной перегородки, маточно-крестцовых связок, свода влагалища и мочевого пузыря и является серьезной проблемой из-за сопутствующей боли и снижения фертильности, поэтому ранняя диагностика считается важным шагом для выбора правильного терапевтического подхода [2].

В то же время в отечественной практике для эндометриоза ретроцервикальной локализации общепризнана клиническая классификация, определяющая объем вмешательства и тактику лечения:

– стадия I – эндометриозидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки; стадия II – прорастание эндометриозидной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист и в серозный покров ректосигмоидного отдела и прямой кишки;

– стадия III – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный покров прямой кишки;

– стадия IV – вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки с распространением процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки, а также распространение процесса в сторону параметрия с вовлечением дистальных отделов мочевыделительной системы (мочеточники и мочевой пузырь) [3].

Эндометриозом страдают около 176 миллионов женщин репродуктивного возраста во всем мире и около 5 миллионов женщин в России. Лишь небольшой процент из них диагностируется и получает соответствующее лечение. Глубокий инфильтративный эндометриоз составляет около 15–30 % всех случаев эндометриоза [4, 5].

В зарубежных литературных источниках анатомически малый таз делится на три компартмента:

передний, средний и задний, при этом уделяется особое внимание заднему компартменту у пациенток с наружным генитальным эндометриозом [6].

Задний компартмент малого таза – наиболее частая локализация глубокого инфильтративного эндометриоза таза. Точная МРТ-оценка этого пространства имеет решающее значение, так как доступ к нему с помощью лапароскопии затруднен, в особенности когда оно облитерировано глубоким инфильтративным эндометриозом [7].

Задний компартмент малого таза представляет собой:

- прямокишечно-маточное пространство;
- ретроцервикальное пространство;
- ректовагинальное пространство;
- маточно-крестцовые связки [8].

Эндометриоз заднего компартмента таза, будучи процессом «снаружи внутрь», представляет собой ректосигмоидные импланты толстой кишки, обычно распространяющиеся из прямокишечно-маточного и ректовагинального пространств в стенку кишки. Результаты визуализации зависят от стадии кровоизлияния и последующего реактивного воспаления/фиброза, вызванного этим процессом. Ректосигмоидный отдел толстой кишки может быть вовлечен поверхностно или глубоко с распространением в мышечный слой. Обычно это проявляется в виде однородных узелков с низким сигналом на изображениях T2WI. Кистозные поражения встречаются редко [9].

Отмечать расположение поражения, размер и глубину инвазии при глубоком инфильтративном эндометриозе кишечника необходимо, поскольку это диктует медикаментозную и хирургическую тактику лечения. Должны быть установлены процент окружности вовлеченной кишки (менее или больше 50 % охвата окружности), длина вовлеченных сегментов кишки и расстояние между узлами. Отношение к Дугласову карману и расстояние от анального края также важны для предоперационного планирования. Дисковидная резекция рассматривается при поражениях менее 50 % окружности кишечника. Сегментарная резекция требуется при больших или многоочаговых узлах, занимающих более 50 % окружности кишечника и/или вызывающих сужение просвета [10, 11].

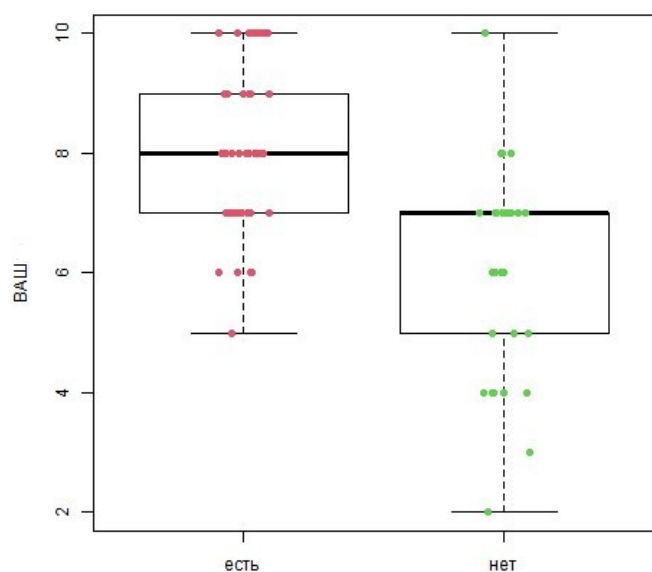


Рис. 1 Распределение пациенток, по оси Y представлены баллы по шкале ВАШ, по оси X представлены группы пациенток в зависимости от отсутствия или наличия у них эндометриоза заднего компартмента малого таза по данным МРТ. 1-я группа обозначена красным цветом, 2-я – зеленым цветом. Обращает на себя внимание, что вторая группа пациенток с наличием эндометриоза заднего компартмента характеризуется наиболее высокими баллами по шкале ВАШ

Fig. 1. Distribution of patients: Y axis represents the VAS scores and X axis represents groups of patients depending on the absence or presence of endometriosis in the posterior pelvic compartment according to MRI. Group 1 is indicated in red, group 2 is in green. This graph shows that the second group of patients with posterior pelvic compartment endometriosis is characterized by the highest VAS scores

Некоторые авторы считают, что тяжесть таких симптомов, как дисменорея, диспареуния, бесплодие и тазовая боль, inadequately коррелирует с тяжестью заболевания [12]. В то время как другие авторы считают, что обогащенная сенсорная иннервация эндометриоидных поражений может играть ключевую роль в гипералгезии и генерации боли. При глубоких инфильтрирующих поражениях плотность нервных волокон выше, чем у перитонеальных локализаций и эндометриозе яичников; в частности, глубокие проникающие поражения кишечника являются наиболее иннервированными из всех типов поражений, что коррелирует с высокой частотой боли, о которой сообщает пациентом. Также существует мнение, что интенсивность боли пропорциональна глубине, в которую проникают поражения; тем не менее во многих случаях степень эндометриоидных поражений не коррелирует с тяжестью симптомов [13].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) играет важную роль в диагностике и хирургическом планировании при тазовом эндометриозе. Основное преимущество магнитно-резонансной томографии в диагностике эндометриоза заключается в том, что это неинвазивный метод с высоким пространственным разрешением, который позволяет проводить многоплоскостную оценку и дает хорошую характеристику тканей без использования ионизирующего излучения или йодсодержащих контрастных веществ. МРТ также позволяет выявить поражения, скрытые наличием спаек и иначе трудно различимые при лапароскопии,

и оценить степень поражения брюшины эндометриозом [14].

Преимущество МРТ по сравнению с УЗИ состоит в том, что получение изображений более воспроизводимо, а полученные изображения охватывают большее поле зрения, что позволяет обнаруживать заболевания за пределами таза. Информация, собранная из нескольких последовательностей при магнитно-резонансной томографии, дает возможность более точно охарактеризовать поражения [15].

Некоторые исследования показывают, что существует статистически значимая разница между МРТ и УЗИ малого таза при диагностике эндометриоза прямой кишки в пользу МРТ [16].

В то же время магнитно-резонансная томография имеет ряд противопоказаний:

- 1-й триместр беременности;
- наличие кардиостимулятора;
- металлические инородные тела в организме;
- имплантаты среднего уха;
- наличие инсулиновой помпы;

Цель исследования – выявить взаимосвязь между МР-семиотикой и интенсивностью синдрома тазовых болей у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом заднего компартмента малого таза.

Материал и методы исследования

Проведен ретро- и проспективный анализ МР-исследований органов малого таза у 80 пациенток с синдромом тазовых болей, возраст от 24 до 39 лет. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Пациентки были поделены на 2 группы: 1 – пациентки с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), не вовлекающим задние отделы малого таза, 2 – пациентки с НГЭ заднего отдела малого таза.

Пациентки второй группы были разделены на подгруппы: 1 – эндометриоз заднего компартмента малого таза без МР-признаков инвазии стенки кишки, 2 – эндометриоз заднего компартмента с МР-признаками инвазии стенки прилежащих отделов толстой кишки.

Исследование проводилось на МР-томографе GE Signa 1,5 Тесла (General Electric, США).

Критериями включения в исследование являлись: наличие у пациентки синдрома тазовых болей, МР-признаки наружного генитального эндометриоза заднего компартмента таза.

Критерии исключения: беременность, тяжелые дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, требующие оперативного лечения, остеоартроз тазобедренных суставов III–IV степени, повреждение капсульно-связочного аппарата тазобедренных суставов, наличие кардиостимулятора, металлические инородные тела в организме, имплантат среднего уха, наличие инсулиновой помпы.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

Протокол МРТ-исследования представлял собой стандартный протокол обследования, рекомендован-

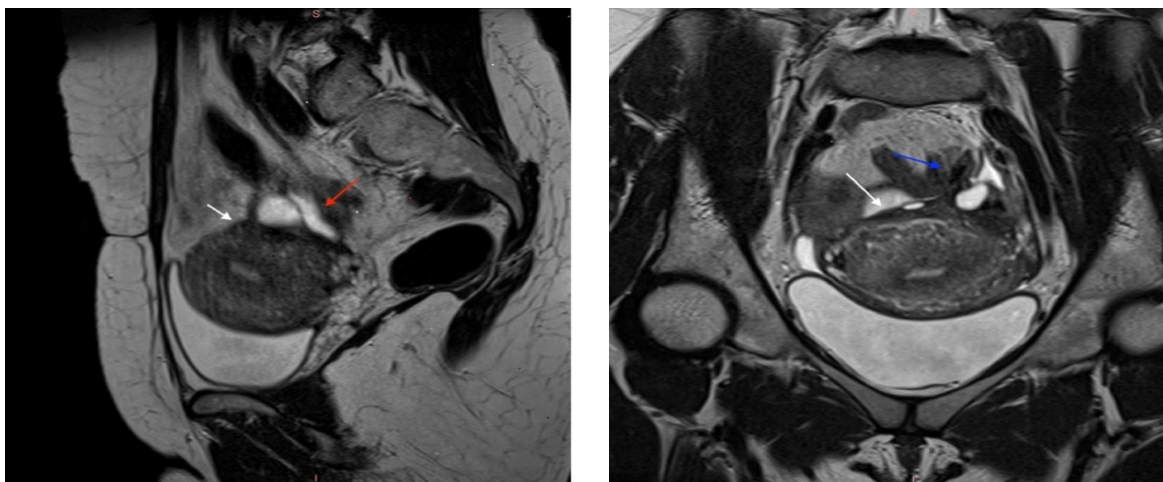


Рис. 2. Данные МРТ органов малого таза пациентки А., 32 года, синдром тазовых болей 8 по шкале ВАШ. На представленных МР-томограммах Т2-ВИ визуализируется эндометриоидный имплант в позаиматочном пространстве (белая стрелка). Отмечается формирование гидросальпинкса на стороне поражения (красная стрелка). Прилежащие отделы сигмовидной кишки подтянуты к вышеописанному импланту (синяя стрелка)

Fig. 2. MR scans of patient A., 32 years old, pelvic pain syndrome, 8 scores on the VAS. T2-WI MRI images show the endometrioid implant in the retrouterine space (white arrow). The formation of a hydrosalpinx on the side of the lesion is noted (red arrow). The adjacent sections of the sigmoid colon are pulled up to the above implant (blue arrow)

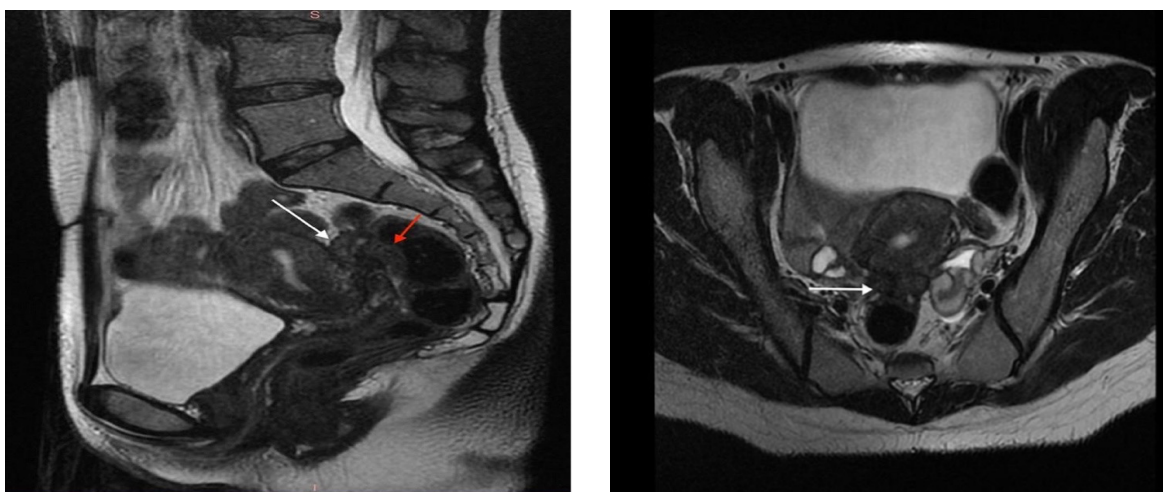


Рис. 3. Данные МРТ органов малого таза пациентки Б., 35 лет, болевой синдром 8 по шкале ВАШ. На представленных МР-томограммах визуализируется эндометриоидный имплант в ретроцервикальном пространстве (белая стрелка) с признаками инвазии толстой кишки (красная стрелка)

Fig. 3. MR scans of patient B., 35 years old, pain syndrome, 8 scores on the VAS. On the T2-WI MRI scans, an endometrioid implant is visualized in the retrocervical space (white arrow) with signs of colon invasion (red arrow)

ный ESUR (Европейское общество урогенитальной радиологии) от 2017 г., и включал в себя:

T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) в коронарной и сагиттальной плоскостях и косой аксиальной плоскости, ориентированной параллельно оси матки, T1-изображения в аксиальной плоскости, DWI и ADC в аксиальной плоскости (толщина среза 4 мм), T1 lava 3D в аксиальной, сагиттальной и аксиальной плоскостях (толщина среза 3 мм). Протокол был дополнен внутривенным контрастированием.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценивались результаты МРТ пациенток в двух группах: 1-я – пациентки с наружным генитальным эндометриозом, не вовлекающим задние отделы малого таза; 2-я – пациентки с НГЭ заднего отдела малого таза.

Различия между двумя номинальными выборками определялись с помощью критерия χ^2 или точного

критерия Фишера (для малых выборок). Расчеты проводились в статистическом пакете R 4.3.1.

Из общего числа пациенток, включенных в исследование, пациентки 1-й группы – с наружным генитальным эндометриозом, не вовлекающим задние отделы малого таза группы составляли 44,2 % (n=34), 2-й группы – с эндометриозом заднего компартмента малого таза составляли (55,8 % (n=43), из которых у 69,7 % (n=30) ретроцервикальный эндометриоз сопровождался признаками инвазии прилежащих отделов толстой кишки.

После проведения статистического анализа с помощью критерия χ^2 Пирсона и построения таблиц сопряженности нами были получены следующие данные.

Проанализирована взаимосвязь наличия у пациенток МР-признаков ретроцервикального эндометриоза и интенсивности синдрома тазовых болей. Во 2-й группе пациенток с эндометриозом заднего

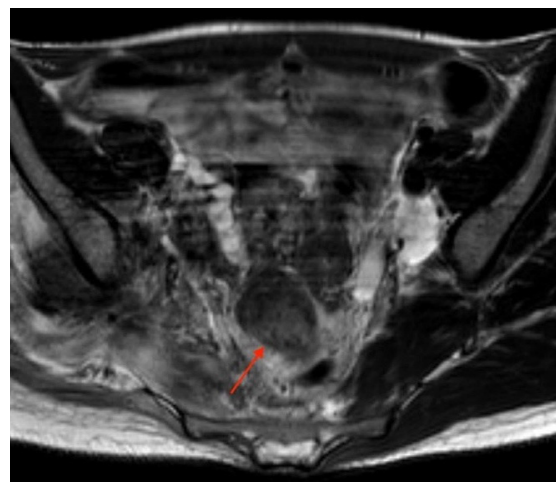
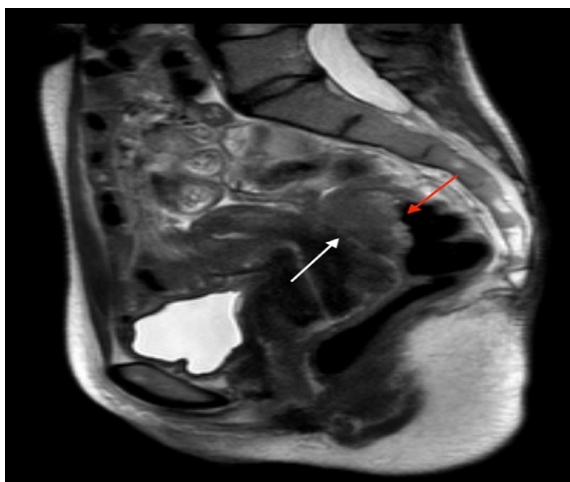


Рис. 4. Данные МРТ органов малого таза пациентки С., 38 лет, болевой синдром 10 по шкале ВАШ. На представленных МР-томограммах визуализируется эндометриоидный имплант в позадматочном пространстве (белая стрелка) с признаками глубокой инвазии толстой кишки и формированием внутрипросветного компонента (красная стрелка)

Fig. 4. MR-scans of patient С., 38 years old, pain syndrome, 10 scores on the VAS. On the presented T2 WI MRI scans an endometrioid implant is visualized in the retrouterine space (white arrow) with signs of deep invasion of the colon and the formation of an intraluminal component (red arrow)

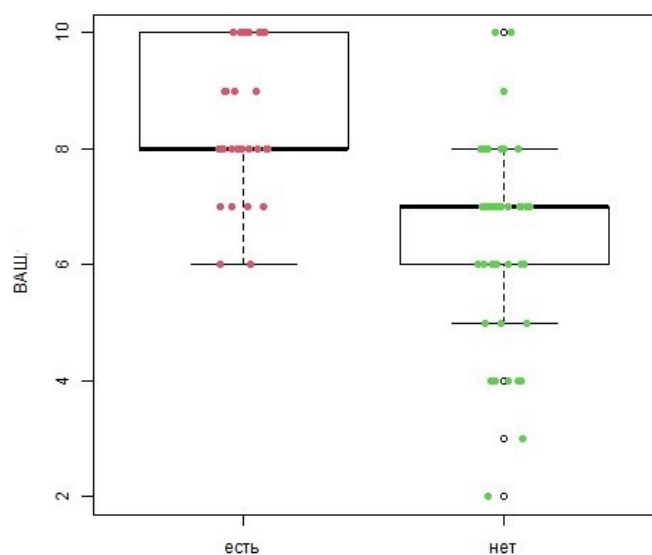


Рис. 5. Распределение пациенток, по оси Y представлены баллы по шкале ВАШ, по оси X представлены группы пациенток в зависимости от отсутствия или наличия у них инвазии стенки прилежащих отделов толстой кишки по данным МРТ. 1-я подгруппа – пациентки без признаков инвазии стенки толстой кишки, представлена зеленым цветом, 2-я подгруппа пациенток – с наличием МР-признаков инвазии стенок толстой кишки представлена красным цветом. Обращает на себя внимание, что группа пациенток с наличием инвазии стенки прилежащих отделов толстой кишки характеризуется наиболее высокими баллами по шкале ВАШ

Fig. 5. Distribution of patients: Y axis represents the VAS scores, X axis represents groups of patients depending on the presence or absence of intestinal wall invasion according to MRI. Subgroup 1 – patients without signs of intestinal wall invasion, represented in green. Subgroup 2 – patients with MRI signs of intestinal wall invasion, represented in red. This graph shows that the subgroup of patients with intestinal wall invasion is characterized by the highest VAS scores

компартамента малого таза болевой синдром (8,00 (7,00–9,00) был более интенсивным, чем в первой группе пациенток без эндометриоза заднего компартамента 7,00 (5,00–7,00), $p < 0,001$, оценивались ретро-вагинальная, ретроцервикальная и позадматочная локализации (рис. 1).

Пациентки 2-й группы были разделены на подгруппы: 1-я – эндометриоз заднего компартамента малого таза без МР-признаков инвазии стенки кишки (30,2 %, $n=13$) (рис. 2), 2-я – эндометриоз заднего компартамента с МР-признаками инвазии стенки прилежащих отделов толстой кишки 69,6 % (30) (рис. 3).

Во 2-й подгруппе пациенток с признаками инвазии стенки прилежащих отделов толстой кишки (рис. 4) синдром тазовых болей по шкале ВАШ был статистически значимо более интенсивным 8,00 (8,00–10,00), чем в 1-й подгруппе пациенток без признаков инвазии стенки прилежащих отделов толстой кишки 7,00 (6,00–7,00) ($P < 0,001$) (рис. 5).

В нашей работе показано, что у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом – наиболее выраженный синдром тазовых болей, при этом данные пациентки имеют наиболее высокие баллы по шкале ВАШ. Согласно литературным данным, обогащенная иннервация эндометриоидных поражений может играть ключевую роль в гипералгезии и генерации боли, это обусловлено большей плотностью нервных волокон в инфильтрирующих поражениях. Тем не менее степень эндометриодных поражений может не коррелировать с тяжестью симптомов [14].

Кроме того, прослеживается взаимосвязь между глубиной инвазии прилежащих отделов толстой кишки и интенсивностью синдрома тазовых болей. Формирование у этой группы пациенток глубокой инвазии стенки кишки – нередкое осложнение эндометриоза, ведущее к изменению тактики лечения. В этом случае предоперационное планирование будет играть решающую роль, поскольку критически важно знать расположение поражения, размер и глубину инвазии.

Медикаментозная и хирургическая тактика лечения зависят не от степени выраженности боли, а от данных анатомической локализации образования, и адекватная оценка возможна только при помощи МРТ органов малого таза.

Выявленные нами данные подтверждают гипотезу о том, что глубокие проникающие поражения

кишечника являются наиболее иннервируемыми, что коррелирует с высокой частотой боли.

Кроме того, полученные данные говорят о том, что следует уделять повышенное внимание коррекции синдрома тазовых болей у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом заднего компартмента малого таза, так как болевой синдром в данной группе наиболее выражен.

Заключение

МР-диагностика органов малого таза у пациенток с выраженным болевым синдромом должна проводиться с усиленным вниманием на задние отделы малого таза во избежание осложнений эндометриоза. Оценка вовлечения стенки толстой кишки в процесс НГЭ также имеет значение не только для планирования хирургического лечения, но и для выявления причин интенсивного болевого синдрома у пациенток.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Эндометриоз. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2020. – С. 10–11. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical recommendations. Endometriosis. Moscow, Ministerstvo zdravooohranenija RF, 2020:10-11. (In Russ.)].
2. Guerriero S, Alcázar, JL, Pascual MA, Ajossa S, Perniciano M, Piras A, Saba L. Deep Infiltrating Endometriosis: Comparison Between 2-Dimensional Ultrasonography (US), 3-Dimensional US, and Magnetic Resonance Imaging. *J Ultrasound Med*. 2017;37(6):1511-1521. Doi: 10.1002/jum.14496.
3. Адамян Л.В., Азнавурова Я.Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 66–77. [Adamyan LV, Aznavurova YaB. Molecular aspects of the pathogenesis of endometriosis. *Russ J Human Reproduction*. 2015;21(2):66-77. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/repro201521266-77.
4. Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating Solutions in Endometriosis: Global Collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometriosis*. 2010;(2-1):3-6. Doi: 10.1177/228402651000200102.
5. Jha P, Sakala M, Chamie LP, Feldman M, Hindman N, Huang C, Taffel MT. Endometriosis MRI lexicon: consensus statement from the society of abdominal radiology endometriosis disease-focused panel. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;(6):1552-1568. Doi: 10.1007/s00261-019-02291-x.
6. Abesadze E, Chiantera V, Sehoul J, Mechsner S. Post-operative management and follow-up of surgical treatment in the case of rectovaginal and retrocervical endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;(4):957-967. Doi: 10.1007/s00404-020-05686-0.
7. Coutinho A, Bittencourt LK, Pires CE, Junqueira F, Lima CMA de O, Coutinho E et al. MR imaging in deep pelvic endometriosis: A pictorial essay. *Radiographics*. 2011;(231):549-567. Doi: 10.1148/rg.312105144.
8. Manganaro L et al. Beyond laparoscopy: 3-T magnetic resonance imaging in the evaluation of posterior cul-de-sac obliteration. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(10):1432-1438. Doi: 10.1016/j.mri.2012.05.006.
9. Andres MP et al. Hormone treatment as first line therapy is safe and relieves pelvic pain in women with bowel endometriosis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(2):eAO4583. Doi: 10.31744/einstein_journal/2019AO4583.

10. Afors K et al. Segmental and Discoid Resection are Preferential to Bowel Shaving for Medium-Term Symptomatic Relief in Patients With Bowel Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(7):1123-1129. Doi: 10.1016/j.jmig.2016.08.813.

11. Dousset B et al. Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study. *Ann Surg*. 2010;251(5):887-895. Doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d9722d.

12. Burla L, Scheiner D, Hötter AM, Meier A, Fink D, Boss A, Imesch P. Structured manual for MRI assessment of deep infiltrating endometriosis using the ENZIAN classification. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;(3):751-757. Doi: 10.1007/s00404-020-05892-w.

13. Miller EJ, Fraser IS. The importance of pelvic nerve fibers in endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):611-618. Doi: 10.2217/whe.15.47.

14. Barbisan CC, Andres MP, Torres LR, Libânio BB, Torres US, D'Ippolito G, Abrao MS. Structured MRI reporting increases completeness of radiological reports and requesting physicians' satisfaction in the diagnostic workup for pelvic endometriosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(7):3342-3353. Doi: 10.1007/s00261-021-02966-4.

15. Thalluri AL, Knox S, Nguyen T. MRI findings in deep infiltrating endometriosis: A pictorial essay. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61(6):767-773. Doi: 10.1111/1754-9485.12680.

16. Giudice LC. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389-2398. Doi: 10.1056/NEJMcpr1000274.

Информация об авторах

Марченко Ксения Дмитриевна – аспирант кафедры рентгенологии и радиационной медицины, врач-рентгенолог, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: md.ksenya.marchenko93@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8348-6063.

Граматикина Ана Гурамовна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, врач-гинеколог, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: frau.gramatikova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7463-1831.

Лукина Ольга Васильевна – д-р мед. наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: griluk@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0882-2936.

Беженар Виталий Федорович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bez-vitaly@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7807-4929.

Бубнова Евгения Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bubnova-jane@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8193-01.

Authors information

Marchenko Kseniya D. – Postgraduate Student, Radiologist, Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: md.ksenya.marchenko93@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8348-6063.

Gramatikova Ana G. – Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynaecology and Neonatology, Gynaecologist, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: frau.gramatikova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7463-1831.

Lukina Olga V. – MD, Associate Professor, Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: griluk@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0882-2936.

Bezhenar Vitalii F. – MD, Professor, Head of Department of Obstetrics, Gynaecology and Neonatology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7807-4929.

Bubnova Evgeniya V. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bubnovajane@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8193-01.

УДК 616.127:539.16.07

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-50-63

С. М. МИНИН¹, О. Я. ВАСИЛЬЦЕВА¹, И. Л. БУХОВЕЦ²,
Ж. Ж. АНАШБАЕВ¹, Ю. Б. ЛИШМАНОВ³,
Е. А. ИВАНОВСКАЯ⁴, В. Ю. УСОВ¹, А. М. ЧЕРНЯВСКИЙ¹

Фармакологическая проба с нитроглицерином в сочетании с перфузионной ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом в оценке жизнеспособности миокарда у пациентов, перенесших острый инфаркт

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия 630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15

² Научно-исследовательский институт кардиологии Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111-А

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия 634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 30

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52

E-mail: ussov1962@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 19.11.23 г.; принята к печати 27.12.23 г.

Резюме

Цель. Оценить возможность использования пробы с нитроглицерином сублингвально в сочетании с перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) сердца с ^{99m}Tc-Технетрилом в качестве теста выявления жизнеспособного миокарда. **Материал и методы.** Обследовано 28 пациентов-мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) и постинфарктным кардиосклерозом. В группу 1 вошли 10 пациентов с ИБС без признаков перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ). В 2-ю группу вошли 18 пациентов с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Контрольную группу составили пациенты, у которых впоследствии диагноз ИБС был отвергнут. Пациенты сублингвально принимали 2 таблетки (1 мг) нитроглицерина, после чего на пике действия препарата (через 3–5 мин) им внутривенно вводили 370 МБк ^{99m}Tc-Технетрила (НПФ «Диамед», Россия). ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-Технетрилом проводилась через 1 час после инъекции радиофармпрепарата (РФП). На следующий день повторно выполняли ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-Технетрилом в покое. **Результаты.** При приеме таблетированного нитроглицерина в дозе 1 мг сублингвально максимальная его концентрация в плазме составляет в среднем $0,26 \pm 0,04$ мкг/л, достигается уже к 110–150 с, затем поддерживается в пределах 10 % от максимума в течение 7–9 мин. Нитроглицерин приводит к улучшению глобальной и локальной сократимости и усилению насосной функции левого желудочка (ЛЖ) у больных ИБС, наиболее выражено у лиц с более высоким классом стенокардии после ОИМ и большими изменениями внутрисердечной гемодинамики исходно. Проба с нитроглицерином в сочетании с ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc-Технетрилом позволяла выявить участки миокарда, в которых после аортокоронарного шунтирования (АКШ) происходило улучшение кровотока и рост фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). **Заключение.** Проба с нитроглицерином в сочетании с ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc-Технетрилом эффективна для выявления жизнеспособного миокарда у пациентов с коронарным атеросклерозом и ИБС, безопасна и относительно проста, за счет сублингвального пути приема нитроглицерина.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), ^{99m}Tc-Технетрил, ультразвуковое исследование сердца, миокардиальный кровоток, функциональный резерв, нитроглицерин, проба с нитроглицерином

Для цитирования: Минин С. М., Васильцева О. Я., Буховец И. Л., Анашбаев Ж. Ж., Лишманов Ю. Б., Ивановская Е. А., Усов В. Ю., Чернявский А. М. Фармакологическая проба с нитроглицерином в сочетании с перфузионной ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом в оценке жизнеспособности миокарда у пациентов, перенесших острый инфаркт. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):50–63. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-50-63.

S. M. MININ¹, O. Ya. VASILTSEVA¹, I. L. BUKHOVETS²,
Zh. Zh. ANASHBAEV¹, Yu. B. LISHMANOV³,
E. A. IVANOVSKAYA⁴, W. Yu. USSOV¹, A. M. CHERNIAVSKII¹

Pharmacological test with nitroglycerin in combination with perfusion SPECT with ^{99m}Tc-Technetrit in assessing the viability of ischemic myocardium in patients after acute infarction

¹ Meshalkin National Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russia

15, str. Rechkunovskaya, Novosibirsk, Russia, 630055

² Cardiology Research Institute, of the Tomsk National medical research Center, of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
111-A, str. Kievskaya, Tomsk, Russia, 634012

³ National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia
30, str. Lenina, Tomsk, Russia, 634050

⁴ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
52, Krasnyy pr., Novosibirsk, Russia, 630091

E-mail: ussov1962@yandex.ru

Received 19.11.23; accepted 27.12.23

Summary

Aim. To evaluate the possibility of using nitroglycerin sublingually in combination with ^{99m}Tc-Technetrit cardiac perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) as a test for detecting viable myocardium. **Material and methods.** 28 male patients with coronary heart disease (CHD) and postinfarction cardiosclerosis were examined. Group 1 included 10 patients with CHD without signs of acute myocardial infarction (AMI). Group 2 comprised 18 patients with CHD, postinfarction cardiosclerosis (PICS). The control group consisted of patients who were subsequently rejected a diagnosis of CHD. Patients took 2 tablets (1 mg) of nitroglycerin sublingually, and then, at the peak of the drug's action (after 3–5 minutes), they were intravenously administered 370 MBq of ^{99m}Tc-Technetrit (by Diamed, Russia). Myocardial SPECT with ^{99m}Tc-Technetrit was performed 1 hour after RFP injection. The next day, myocardial SPECT with ^{99m}Tc-Technetrit was repeated at rest. **Results.** When taking tableted nitroglycerin at a dose of 1 mg sublingually, its maximum plasma concentration is on average 0.26 ± 0.04 microgram/l. It is reached by 110–150 s, then maintained within 10 % of the maximum for 7–9 minutes. Nitroglycerin leads to improvement in global and local contractility and increased LV pumping function in CHD patients. This is most pronounced in individuals with a higher class of angina pectoris after AMI and major changes in intracardiac hemodynamics initially. The nitroglycerin test in combination with ^{99m}Tc-Technetrit SPECT-CT allowed to identify myocardial areas with improved blood flow and increased EFLV after CABG. **Conclusion.** The nitroglycerin test in combination with ^{99m}Tc-Technetrit SPECT-CT is effective for detecting viable myocardium in patients with coronary atherosclerosis and CHD, safe and relatively simple due to the sublingual route of nitroglycerin intake.

Keywords: single-photon emission computed tomography (SPECT), heart ultrasound, myocardial blood flow, functional reserve, nitroglycerin, nitroglycerin functional test

For citation: Minin S. M., Vasiltsseva O. Ya., Bukhovets I. L., Anashbaev Zh. Zh., Lishmanov Yu. B., Ivanovskaya E. A., Ussov V. Yu., Cherniavskii A. M. Pharmacological test with nitroglycerin in combination with perfusion SPECT with ^{99m}Tc-Technetrit in assessing the viability of ischemic myocardium in patients after acute infarction. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(1):50–63. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-50-63.

Введение

Функциональные тесты исследования миокардиального кровотока, в сочетании с перфузионными ОФЭКТ-КТ-протоколами, составляют сегодня один из основных методов выявления коронарной ишемии у пациентов с распространенным атеросклерозом и ИБС [1]. При этом основной целью и механизм функциональных проб является индукция хорошо известного патофизиологического феномена – синдрома обкрадывания. Обкрадывание – перераспределение кровотока от постстенотического участка миокарда – развивается при максимальной вазодилатации микроциркуляторного русла, поскольку происходит перераспределение коронарного кровотока между здоровой и ишемизированной – постстенотической частями миокарда, пропорционально соотношению

сосудистого сопротивления на уровне коронарного стеноза и на уровне нестенозированной артерии [2–4]. Соотношение накопления такого радиофармпрепарата (РФП), как маркер миокардиального кровотока ^{99m}Tc-Технетрил (метоксиизобутилизонитрил – МИБИ), в неишемизированном и ишемизированном постстенотическом миокарде как раз и отражают соотношение сосудистых сопротивлений просвета артерии на уровне бляшки и нормального нестенозированного сосуда, то есть значимость бляшки для формирования критического увеличения локального сосудистого сопротивления, снижения притока крови в постстенотические участки, и для риска развития острого инфаркта миокарда [5].

Пробы с дипиридамолом [5, 6], аденозином или аденозинтрифосфатом (АТФ) [7] и другими

функциональными вазоактивными агентами, велоэргометрическая нагрузка [8, 9] позволяют выявить наличие гемодинамически значимого стенозирования коронарной артерии с высокой чувствительностью, как правило превышающей 90–92 % [9, 10].

Другим важнейшим приложением перфузионной ОФЭКТ-КТ с радиофармпрепаратами – маркерами коронарного кровотока [10–12] является выявление наличия жизнеспособного миокарда в регионах, поврежденных при коронарной ишемии на значительную толщину стенки левого желудочка, но все же сохранивших частично жизнеспособность сократительного миокарда и возможность функционального восстановления при условии нормализации картины кровоснабжения [8, 10]. Выявление таких участков позволяет рассчитывать, что после реваскуляризации и восстановления коронарного кровотока функция левого желудочка в значительной степени улучшится, стремясь в идеале к практически полному восстановлению [11]. Клинико-патофизиологический смысл этих проб принципиально отличен от дипиридамоловой, аденозиновой и им подобных и направлен на создание наиболее благоприятного для миокарда соотношения между коронарным перфузионным давлением и механическим напряжением миокарда в стеноз-зависимой области сердечной мышцы [13]. Поэтому целью фармакологического тестового воздействия при выявлении жизнеспособного миокарда левого желудочка является как раз создание наилучших перфузионных условий для ишемизированного или постстенотического миокарда без стресс-индуцированных градиентов миокардиального кровотока между стеноз-зависимым и интактным миокардом, за счет снижения механического напряжения сердечной мышцы [2, 3].

Прогнозирование вероятных результатов аортокоронарного шунтирования (АКШ) и других методов реваскуляризации миокарда у пациентов с критическим атеросклеротическим сужением коронарных артерий является сегодня одним из важнейших направлений улучшения результатов лечения и прогноза жизни и трудоспособности у таких пациентов [1, 3]. Основой же прогноза как раз и является выявление и точная оценка объема неповрежденного и нефиброзированного (жизнеспособного) миокарда, который после восстановления нормального по объему кровоснабжения ткани сердечной мышцы при успешном АКШ восстанавливает полностью или почти полностью свою сократительную функцию [14]. Традиционно для выявления жизнеспособного миокарда используют фармакологические нагрузочные тесты, как мы только что отметили выше.

Одним из наиболее сильных препаратов – вазодилататоров коронарного русла, одновременно уменьшающих (улучшающих) механическую нагрузку на миокард за счет снижения как пред-, так и постнагрузки, является нитроглицерин и другие нитраты [15]. Для нитроглицерина уникальна также способность к очень быстрому всасыванию в кровоток через слизистые оболочки, в первую очередь ротовой полости, не уступающему по скорости достижения

концентрации препарата в крови внутривенному введению [16]. Поэтому мы поставили **цель** исследования – оценить возможность использования пробы с нитроглицерином сублингвально в сочетании с перфузионной ОФЭКТ сердца с ^{99m}Tc -Технетрилом в качестве теста выявления жизнеспособного миокарда.

Материал и методы исследования

Обследованы 28 пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом. В группу 1 вошли 10 пациентов с ИБС, двумя и более гемодинамически значимыми коронарными стенозами и незначительными нарушениями регионарной сократимости (умеренный гипокинез 2 и более сегментов), без признаков перенесенного острого инфаркта миокарда. Во 2-ю группу вошли 18 пациентов с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) с выраженной диссинергией левого желудочка в виде диффузного гипокинеза, акинеза или дискинеза. Критериями исключения из исследования были – наличие у пациентов заболеваний бронхо-легочной, мочеполовой систем, эндокринной патологии, болезней крови. Контрольную группу составили при ультразвуковом исследовании пациенты, у которых впоследствии диагноз ИБС был отвергнут на основании комплекса клинико-инструментальных исследований. Клиническая характеристика обследованных больных клинических групп 1 и 2 представлена в табл. 1.

При изучении влияния нитроглицерина на изменения регионарной сократимости сопоставляли данные ультразвукового исследования и однофотонной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -Технетрилом (табл. 2).

Необходимо отметить здесь, что ранее мы предпринимали единичные попытки разработки пробы с внутривенным введением нитроглицерина, однако изменения системной гемодинамики были при этом намного более значимы, чем при приеме нитроглицерина сублингвально. В 17,4 % при внутривенном введении раствора нитроглицерина развитие гипотонии не позволило нам довести пробу до диагностических критериев. Поэтому исследования с внутривенным введением нитроглицерина в качестве диагностического агента для выявления жизнеспособного миокарда были нами прекращены.

Для изучения особенностей гемодинамических параметров ЛЖ проводили эхокардиографическое исследование сердца. Оно включало в себя исследования в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка на уровне створок митрального клапана, исследование из апикального доступа с получением четырехкамерного и двухкамерного изображения сердца. Все полученные значения усреднялись по трем последовательным сердечным циклам для исключения влияния фаз дыхания. Для уменьшения индивидуальных различий при сравнении ряда показателей у различных пациентов производилась коррекция к площади поверхности тела, которая определялась с учетом значений роста и веса пациентов.

Таким образом, исследование основывалось на оценке стандартных эхокардиографических показа-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Table 1

Characteristics of the examined patients

Показатель	Группы больных ИБС	
	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=18)
Возраст, лет	51,1±6,1	53,5±6,2
Количество сосудов со стенозом >50 % по данным КВГ:	2	
1 сосуд	2	0
2 сосуда	6	9
3 сосуда	2	9
Функциональный класс стенокардии		
I	–	–
II	5	7
III	5	1
IV	–	1
Сердечная недостаточность по NYHA		
НК I	10	8
НК II а	–	10
Количество ОИМ в анамнезе		1,9±0,6
Давность ИБС, лет	5,8±2,3	7,1±1,7
Количество таблеток НТГ в сутки	1,7±0,8	2,8±0,7
Длительность приема НТГ, лет	3,2±1,2	3,5±2,1
Сочетание с АГ	7	14
Сочетание с окклюзионными поражениями артерий нижних конечностей	2	3
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (транзиторные ишемические атаки)	1	6

Таблица 2

Методы исследования, использованные в работе

Table 2

Research methods used in the work

Методы исследования	Группа обследования		
	Контроль (n=10)	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=18)
Фармакологическая проба с нитроглицерином	10	10	18
Определение концентрации НТГ в крови	5	6	10
ОФЭКТ с ^{99m} Tc-Технетрилом в условиях теста с нитроглицерином	–	10	18
Проба с нитроглицерином с использованием импульсно-волнового тканевого доплера	–	10	17

телей в обе фазы сердечного цикла в абсолютных и индексированных значениях к площади поверхности тела.

Исследуемые эхокардиографические параметры были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели, показатели систолической и диастолической функции [3].

К *структурно-геометрическим показателям* относились следующие:

- конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) (см);
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР) (см);
- толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖП сист, ТМЖП диаст) (см);

толщина задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (ТЗСЛЖ сист, ТЗСЛЖ диаст) (см);

– относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС) определялась следующим способом: ОТС (2Н/Д) = (ТМЖП диаст+ТЗСЛЖ диаст)/КДР ЛЖ);

– объем левого предсердия в систолу и диастолу (ОЛП сист и ОЛП диаст);

– индекс сферичности левого предсердия (ИСЛП) (ИСЛП=поперечный размер ЛП/продольный размер ЛП);

– индекс сферичности ЛЖ в систолу и диастолу – соотношение коротких осей на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки к длинной оси левого желудочка в систолу и диастолу (ИСЛЖ сист и диаст);

– индекс конусности левого желудочка рассчитывался как соотношение коротких осей на различных уровнях – митральный клапан/верхушка, папиллярные мышцы/верхушка, митральный клапан/папиллярные мышцы в систолу и диастолу;

– масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле (ASE согг). Для стандартизации ММЛЖ относили к величине площади поверхности тела больного и полученную величину обозначали как индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (г/м^2).

Систолическая функция миокарда левого желудочка оценивалась по следующим показателям:

– конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО, мл), КДО, индексированный к площади тела (ИКДО) (мл/м^2);

– конечно-систолический объем левого желудочка (КСО, мл), КСО, индексированный к площади тела (ИКСО) (мл/м^2);

– фракция выброса левого желудочка в систолу (ФВ) (%), рассчитываемая по Teichholz и Simpson, для прогностической оценки сократительной способности неаневризматической части ЛЖ на экране прибора моделировали полость ЛЖ без аневризмы и рассчитывали по Simpson КДО, КСО и ФВ сокращающейся части ЛЖ;

– ударный объем (УО) (мл/м^2);

– минутный объем кровообращения (МОК) (л/мин/м^2), сердечный индекс (СИ)=МОК, индексированный к площади тела (л/мин/м^2);

– конечно-систолический и конечно-диастолический миокардиальный стресс (КСМС и КДМС) (дин/см^2);

– интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР): $\text{ИСИР} = \text{ФВ/ИСЛЖ диаст}$;

– время изоволюметрического сокращения (РЕР) (мс), время выброса в аорту (ЕТ) (мс).

Оценка локальной сократимости миокарда. Нарушение движения миокарда левого желудочка (асинергию) описывали с использованием классификации: *акинезия* – отсутствие движения стенки, *гипокинезия* – уменьшение амплитуды движения стенки, *дискинезия* – парадоксальное движение стенки, а именно: в диастолу в направлении центра полости левого желудочка, а в систолу – в противоположном направлении.

Количественный расчет индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) проводили согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии, используя схему деления миокарда ЛЖ на 16 сегментов. Сократимость каждого сегмента оценивали в баллах: нормальная сократимость – 1 балл, гипокинезия – 2 балла, акинезия – 3 балла, дискинезия – 4 балла, гиперкинезия – 0 баллов. Сумму баллов делили на общее число исследованных сегментов. Сегменты, недостаточно четко визуализированные, не учитывали. Критериям жизнеспособности соответствовало улучшение регионарной сократимости миокарда на 1 балл и более в двух соседних сегментах [2].

$\text{ИНЛС} = \text{сумма индексов/число сегментов}$.

Площадь поражения миокарда (ППМ) ЛЖ в процентном отношении (по Вагнеру): $\text{ППМ} = \text{количество сегментов с нарушенной кинетикой на общее число сегментов ЛЖ} \times 100 \%$.

Для оценки резерва миокардиальной функции ЛЖ использовали индекс реактивности (IR) как отношение значения показателя на пике фармакологического теста к значению этого показателя в покое.

Для оценки *диастолического наполнения левого желудочка* регистрировался трансмитральный поток в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Рассматривались показатели активной релаксации (АР) и жесткости левого желудочка. Фаза АР оценивалась по следующим показателям:

– пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E) (м/с);

– интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (инт. E) (м);

– отношение интеграла ранне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (инт. E/общ. инт.) (ед);

– время изоволюметрического расслабления – (ВИР) (мс).

К показателям жесткости относили следующие:

– пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость A) (м/сек);

– интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (инт. A) (м);

– отношение интеграла поздне-диастолического наполнения к интегралу ранне-диастолического наполнения левого желудочка (инт. A/инт. E) (ед);

– отношение интеграла поздне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (инт. A/общ. инт.) (ед);

– время замедления пика E (DT) (мс);

– интегральный диастолический индекс ремоделирования (ИДИР) = DTE/ИС диаст ;

– конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД) (мм рт. ст.) рассчитывали по уравнению Th. Stork [3];

– конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка (КДНС) (дин/см^2) определяли по уравнению Лапласа [3].

Также рассчитывался Tei – доплеровский индекс, объединяющий оценку как систолической, так и диастолической функций, не зависит от ЧСС, рассчитывается по формуле $\text{Tei} = (\text{IVCT} + \text{IVRT})/\text{ET}$ [3].

Визуализация сердца проводилась из парастерального доступа по длинной и короткой оси, из верхушечного доступа в позиции на четыре и две камеры. Эти позиции регистрировались на жесткий диск эхокардиографа в исходном состоянии, на каждом этапе введения фармакологического агента и в конце исследования. Критерием развития нарушений локальной сократимости считали как снижение амплитуды движения стенок, так и уменьшение их систолического утолщения в двух и более сегментах. При проведении стресс-эхокардиографии и фармакологических проб с тканевым анализом данные сохраняли в цифровом формате, а затем offline реконструировали кривые скорости движения миокарда в соответствующих сегментах.

Параллельно с проведением стресс-эхокардиографии проводилась запись цифровых данных в фоновом режиме TDI, одновременно проводилась

визуальная оценка. Записывали 4 последовательных сердечных цикла одновременно с 2D-изображением. Дальнейшая постобработка и анализ записанных данных выполнялись в режиме «off-line» с помощью пакета встроенных программ для количественного анализа. Измерения проводились для четырех и двухкамерных позиций, в базальных, средних и верхушечных сегментах. Каждая из стенок ЛЖ делилась на 3 части, и зона интереса располагалась в базальном отделе каждого из анализируемых сегментов. В базальных сегментах зону интереса располагали таким образом, чтобы она не попала на фиброзное кольцо митрального клапана. Миокардиальные скорости, регистрируемые при помощи импульсно-волнового режима TDI и с помощью данных цветового режима ДВТ, не вполне идентичны. Импульсно-волновой режим позволяет измерить максимальную скорость, в то время как цветовой режим ДВТ основан на методе автокорреляции, результатом чего является средняя скорость. Однако, учитывая, что нами измерялись скорости движения миокарда на пике, в дальнейшем мы будем называть скорости пиковыми систолическими скоростями.

Пиковые скорости движения миокарда (см/с) оценивались: в фазу изоволюмического сокращения (si), в систолу желудочков (s), в раннюю диастолу (e), в позднюю диастолу (a). Также в режиме offline нами оценивалось ускорение движения миокарда в фазу изоволюмического сокращения (см/с) и смещение миокарда в систолу (d) (мм).

Рассчитывали следующие показатели:

$S_{m \text{ макс.}}$ – максимальная скорость систолической волны на уровне митрального фиброзного кольца (см/с);

$IVRT_{m}$ – время изоволюметрического миокардиального расслабления (мс);

$IVCT_{m}$ – время изоволюметрического миокардиального сокращения (мс);

E_m – скорость раннего диастолического движения (см/с);

A_m – скорость позднего диастолического движения (см/с);

E_m/A_m – отношение скорости раннего диастолического движения к скорости позднего диастолического движения;

E/E_m – отношение пика E трансмитрального потока к скорости пика E_m смещения митрального фиброзного кольца;

PSS – пик постсистолического укорочения.

Для оценки динамики показателя пиковой систолической скорости s на максимуме действия нитроглицерина мы определяли прирост пиковой систолической скорости. Определяли пиковую систолическую скорость движения миокарда каждого сегмента в исходном состоянии ($S_{исх.}$) и на максимуме фармакологической нагрузки в момент прекращения введения препаратов ($S_{макс.}$). Прирост пиковой систолической скорости движения миокарда на фоне фармакологической нагрузки определяли по формуле:

$$\Delta s = ((S_{макс.} - S_{исх.})/S_{макс.}) \cdot 100 \%$$

Проба с сублингвальным приемом нитроглицерина. Использовали таблетированный нитроглицерин

(таблетки 0,5 мг) производства компании «Вертекс» (Санкт-Петербург). Регистрацию показателей внутрисердечной гемодинамики, а также оценку регионарной микроциркуляции ЛЖ при приеме 2 таблеток (1 мг) проводили через 3–5 мин после полного рассасывания препарата и достижения максимальной концентрации препарата в крови (см. ниже). Применяли метод визуальной оценки сократительной функции ЛЖ с отслеживанием максимального инотропного эффекта, импульсное тканевое доплерографическое картирование, ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом.

Для определения концентрации нитроглицерина в плазме крови применяли метод инверсионной вольтамперометрии, которая основана на предварительном электрохимическом накоплении исследуемого элемента на поверхности рабочего стеклоуглеродного электрода с последующей регистрацией вольтамперограммы, отражающей электрохимическую реакцию окисления продукта накопления на электроде [16]. В качестве стандартного раствора был выбран инфузионный раствор нитроглицерина «Перлинганит» (*Schwarz Pharma*, Германия). Аналитическим сигналом являлась высота тока, пропорциональная концентрации определяемых ионов в растворе при постоянстве всех условий опыта, фон – буферный раствор Бриттона–Робинсона, потенциал электролиза – 1,2 В, время электролиза – 2 мин, скорость развертки потенциала – 50 мВ/с. Использовали метод стандартных добавок. В работе применяли автоматический анализатор «ТА-1», совмещенный с персональным компьютером через параллельный или USB-порт. Кровь брали из локтевой вены до приема препарата и при выполнении нитроглицериновой пробы на пике улучшения сократимости миокарда левого желудочка под контролем ЭхоКГ, в среднем через 85 с. Исследуемый образец крови центрифугировали и анализировали без предварительного осаждения белков.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом [2] в сочетании с нитроглицериновой пробой выполнялась через 40–45 мин после введения 370 МБк ^{99m}Tc -Технетрила, приготовленного как предписано производителем из стандартного набора (НПФ «Диамед», Россия). Запись планарных проекций, для последующей реконструкции ОФЭКТ осуществлялась начиная с правой передней косой проекции ($RAO-45^\circ$), в матрицу 64×64 пиксела с поворотом детектора гамма-камеры на 180° и радиусом вращения 35–40 см. Время экспозиции на одну проекцию составило 20–30 с с набором не менее 50 000 сцинтилляций на проекцию, а общее число проекций – 32 на 180° . Для оценки и интерпретации результатов методом обратного проецирования формировали 20–25 поперечных томографических срезов сердца с учетом тканевого поглощения с удельным коэффициентом 0,12 на 1 см, после чего реконструировали сечения по длинной и короткой осям миокарда. Перфузионные ОФЭКТ исследования сердца с нитроглицериновой пробой проводили на монодетекторных гамма камерах Omega 500 и Gemini 700 (*Technicare*, США-Германия) и с помощью двухдетекторной гамма-камеры GE Discovery NM/CT 670

DR (GE Medical, США). Регистрацию изображений и обработку полученных скинтиграмм осуществляли при помощи пакетов прикладных программ Scinti (НПО «Гелмос», Россия) и рабочей станции ОФЭКТ-КТ – системы GE Discovery NM/CT 670 DR.

Пациенты сублингвально принимали 2 таблетки (1 мг) нитроглицерина, после чего на пике действия препарата (через 3–5 мин) им внутривенно вводили 370 МБк ^{99m}Tc -Технетрила. Исследование проводили через 1 час после инъекции РФП. На следующий день повторно выполняли ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом в покое. Анализ локальных нарушений перфузии левого желудочка проводили с использованием 17-сегментарной модели ЛЖ для томографических исследований и для ОФЭКТ в частности [17, 18]. Степень выраженности нарушений перфузии и сократимости ЛЖ оценивали по 3-балльной шкале, где: 1 – нормальная сократимость/перфузия, 2 – гипокинезия/гипоперфузия, 3 – акинезия/аперфузия. При этом изменения накопления в сегменте ^{99m}Tc -Технетрила при пробе с нитроглицерином по сравнению с исследованием в покое трактовались как нормальная перфузия – при сохранности картины перфузии при пробе с нитроглицерином и в покое, как преходящий дефект перфузии – при улучшении перфузии при приеме нитроглицерина на 1 балл и больше, и как стойкий дефект перфузии – при сохранении картины гипо- или аперфузии неизменной, несмотря на прием нитроглицерина. Через 3–4 недели после операции АКШ, в порядке послеоперационного контроля, выполнялась ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом в покое по представленной выше методике.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка концентрации нитроглицерина в плазме.

При приеме таблетированного нитроглицерина в дозе 1 мг сублингвально максимальная его концентрация в плазме составила в среднем $0,26 \pm 0,04$ мкг/л, достигалась уже к 110–150 с и затем держалась в пределах 10 % ниже максимума в течение 7–9 мин, что по времени обеспечивает возможность ультразвукового выявления резерва общей и локальной сократимости ЛЖ и жизнеспособности миокарда при ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом. Таблетированный нитроглицерин переносился хорошо подавляющим большинством пациентов, не вызывал негативных ощущений или сколь-нибудь рискованных изменений системной гемодинамики.

Использование нитроглицерина в качестве стресс-агента предполагало необходимость более детального исследования действия этого препарата на систолическую и диастолическую функции сердечной мышцы. На начальном этапе была проведена сравнительная оценка воздействия нитроглицерина на сократительную функцию у пациентов ИБС групп 1 и 2. Однако из всего обширного пула показателей, использованных для анализа, межгрупповые различия продемонстрировали лишь меньшинство из них. Результаты представлены в табл. 3.

В результате проведенного анализа отмечено, что различие между всеми группами касалось показателей, характеризующих диастолическую функ-

цию. При нарастании степени тяжести заболевания уменьшалось отношение Е/А и увеличивался период изоволюмической релаксации, что указывает на замедление процессов расслабления. Группы с различными классами стенокардии различались и по показателям, характеризующим систолическую функцию ЛЖ. От 1-й ко 2-й группе увеличивались КСО и КДО при уменьшении фракции выброса, МОК и УО. Воздействие нитроглицерина на диастолическую функцию во всех группах характеризовалось замедлением расслабления ЛЖ, таким образом приводя к усилению диастолической дисфункции, но при этом позитивно влияя на насосную функцию ЛЖ сердца: уменьшая КСО и КДО, увеличивая ФВ, МОК и УО. Была обнаружена обратная корреляционная зависимость функционального класса стенокардии с ФВ в покое ($R = -0,79$, $p < 0,001$) и на пике нагрузки ($R = -0,69$, $p < 0,01$), прямая корреляция с приростом фракции выброса ($R = 0,58$, $p < 0,01$), а также с КСО в покое ($R = 0,71$, $p < 0,001$) и на пике нагрузки ($R = 0,60$, $p < 0,01$).

Таким образом, нитроглицерин приводит к улучшению глобальной и локальной сократимости и усилению насосной функции ЛЖ у больных ИБС. Следует отметить, что при этом наиболее выраженная положительная динамика отмечалась у лиц с более высоким классом стенокардии и большими изменениями внутрисердечной гемодинамики в исходном состоянии. На пике пробы с нитроглицерином наблюдалось укорочение ФИР в группе контроля и увеличение длительности этой фазы у больных ИБС, что свидетельствует о сохраненной эластичности миокарда ЛЖ у пациентов контрольной группы и увеличении жесткости – у пациентов с более тяжелой ИБС.

На пике действия нитроглицерина по данным ультразвукового сканирования происходило значимое изменение в состоянии сегментарной сократимости: возросло количество нормокинетических сегментов, уменьшилось количество диссинергичных сегментов (табл. 4).

Сравнение результатов эхокардиографии и ОФЭКТ в покое показало высокую степень корреляции соответствующих показателей: коэффициент корреляции Спирмена между изменением перфузии и контрактальности диссинергичных сегментов составил $R = 0,71$, $p < 0,01$.

При исследовании регионарной перфузии в условиях пробы с нитроглицерином отмечено достоверное уменьшение количества дефектов перфузии, которые статистически значимо были сопоставимы с данными эхокардиографии – коэффициент корреляции Спирмена составил $R = 0,70$, $p < 0,01$. При этом прием нитроглицерина приводил к улучшению кровотока гипоперфузируемых при исследовании в покое сегментов, что как раз и выявляло их преходящий характер и наличие в них жизнеспособного восстановимого функционально после успешной АКШ миокарда, как представлено количественно в табл. 5 и видно на рис. 1–3.

Пациенты групп 1 и 2 различались по количественно оцениваемой динамике сегментарного кровоснабжения – постоянные дефекты перфузии ми-

Таблица 3

Показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики в покое и на пике фармаконагрузочной ЭхоКГ с сублингвальной приемом нитроглицерина (НТГ)

Table 3

Indicators of intracardiac and central hemodynamics at rest and at the peak of pharmaco-stress EchoCG with sublingual nitroglycerin (NTG) intake

Показатель гемодинамики		Группа обследованных			
		Контрольная группа, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	Группа 1, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)(n=10)	Группа 2, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅) (n=18)	Межгрупповые различия
А, см/с	Покой	43(40-51)	65,5 (55,5-75)	64 (50-74)	0,001
	НТГ	50 (48-54)	66 (57,5-74,5)	67 (54- 81)	0,003
Е, см/с	Покой	69 (63-81)	64 (58,5-78,5)	61 (50-76)	0,29
	НТГ	70,5 (58-78)	55 (49,5-63,5)	57 (44-65)	0,2
Е/А, у. е.	Покой	1,62 (1,47-1,73)	1,03 (0,81-1,15)	0,94(0,79-1,43)	0,04
	НТГ	1,36 (1,13-1,45)	0,82(0,69-1,13)	0,81 (0,61-1,08)	0,32
РЕР, с	Покой	0,1 (0,09-0,12)	0,11 (0,10-0,12)	0,13 (0,1-0,14)	0,002
	НТГ	0,1 (0,09-0,11)	0,11 (0,10-0,12)	0,13 (0,10-0,17)	0,003
ЕТ, с	Покой	0,28 (0,27-0,30)	0,29 (0,27-0,31)	0,29 (0,28-0,31)	0,98
	НТГ	0,25 (0,24-0,26)	0,27 (0,25-0,29)	0,25 (0,23-0,29)	0,01
ФИР, с	Покой	0,07 (0,06-0,09)	0,11 (0,10-0,12)	0,12 (0,10-0,14)	0,01
	НТГ	0,07 (0,06-0,08)	0,13 (0,11-0,14)	0,13 (0,11-0,14)	0,001
КС, у. е.	Покой	0,36 (0,35-0,38)	0,37 (0,35-0,41)	0,46 (0,37-0,50)	0,39
	НТГ	0,41 (0,35-0,43)	0,40 (0,37-0,46)	0,53 (0,41-0,69)	0,15
КДО, мл	Покой	129 (115-135)	126 (98- 138)	157 (121-200)	0,13
	НТГ	115 (108 -125)	109 (87- 127)	138 (117-178)	0,0001
КСО, мл	Покой	40 (35 - 43)	50 (42-64)	91 (61-120)	0,0001
	НТГ	32 (30-36)	35 (29-40)	63 (45-94)	0,005
ФВ, %	Покой	67 (66-71)	57 (51- 61)	42 (38-48)	0,04
	НТГ	72 (70-73)	67 (64- 70)	56 (49-63)	0,01
УО, мл	Покой	87 (73 -94)	70 (52- 75)	64 (55-75)	0,03
	НТГ	84 (77 - 93)	72 (52-80)	77 (62-98)	0,004
МОК	Покой	5,37(4,96-6,47)	4,11 (2,86-5,04)	3,83 (2,97-4,69)	0,005
	НТГ	6,62 (5,34-7,33)	4,69 (3,23-6,66)	4,8 (3,98-6,0)	0,02
ЧСС, мин-1	Покой	68 (65-75)	66 (60-74)	63 (60-69)	0,22
	НТГ	72 (68-88)	74 (65-80)	71 (65-80)	0,35
САД, мм рт. ст.	Покой	122 (120-125)	120 (120-140)	120 (115-130)	0,78
	НТГ	117 (110-120)	120 (110-127)	110 (110-120)	0,42
ДАД, мм рт. ст.	Покой	80 (75-80)	80 (80-90)	80 (78-86)	0,40
	НТГ	80 (70-80)	80 (72-85)	75 (70-80)	0,56

Примечание: достоверность различий показателя по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$.

окарда, не показавшие достоверной динамики при приеме нитроглицерина, встречались практически только в группе 2 – у пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда, как можно видеть в табл. 5. При этом визуализационная картина также различалась в группах 1 и 2, что было обусловлено этим отмеченным наличием у пациентов с перенесенным ОИМ относительно более тяжелых дефектов перфузии.

Однако патофизиологический характер действия нитроглицерина при пробе с ним был общим и у па-

циентов с нетрансмуральными дефектами перфузии, как можно видеть на рис. 2, и в целом направленным на улучшение условий миокардиального кровотока, приводя к росту поглощения ^{99m}Tc -Технетрила при пробе с нитроглицерином.

После проведения успешного АКШ с восстановлением нормальной проходимости коронарного русла, картина перфузии миокарда по данным ОФЭКТ-КТ миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом соответствовала в целом картине перфузии миокарда до операции при пробе с нитроглицерином (рис. 3).

Таблица 4

Динамика показателей сегментарной сократимости в исходном состоянии в условиях теста с нитроглицерином. Достоверность различия p – по сравнению с исследованием в покое

Table 4

Dynamics of segmental contractility indicators at baseline under conditions of nitroglycerin test. Significance of the p difference – compared to the study at rest

Показатель сегментарной сократимости?	Эхокардиографическое исследование (количество соответствующих сегментов миокарда у пациентов групп 1 и 2 совместно)	
	Покой	Проба с нитроглицерином
Нормокинез	215 (45,2 %)	355 (74,7 %), $p<0,05$
Гипокинез	149 (31,2 %)	86 (17,9 %), $p<0,05$
Акинез	112 (23,6 %)	35 (7,4 %), $p<0,05$

Таблица 5

Частота визуализации преходящих и стойких дефектов перфузии при пробе с сублингвальным приемом нитроглицерина, у пациентов без перенесенного инфаркта миокарда (группа 1) и при перенесенном трансмуральном инфаркте миокарда (группа 2). Достоверность различия p – между группами 1 и 2

Table 5

Visualization frequency of transient and persistent perfusion defects in the test with sublingual nitroglycerin intake in patients without previous myocardial infarction (group 1) and with previous transmural myocardial infarction (group 2). Significance of the p difference — between groups 1 and 2

Характер сегментарного кровоснабжения	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=18)
Нормальная перфузия – сохраненный кровоток исходно и при приеме нитроглицерина	13,40±0,82	11,05±0,63, $p<0,05$
Преходящий дефект перфузии – снижение перфузии исходно, с нормализацией или выраженным улучшением при приеме нитроглицерина	3,52±0,92	2,73±0,32, $p>0,1$
Стойкий дефект перфузии – устойчивое снижение перфузии миокарда без существенных изменений (и в покое исходно, и при приеме нитроглицерина)	0,32±0,12	3,42±0,51, $p<0,05$

Статистический анализ безусловно подтвердил это визуальное впечатление – количество сегментов с улучшившейся в результате АКШ перфузией было достоверно взаимосвязано с исходным количеством сегментов в преходящих дефектах перфузии при пробе с нитроглицерином – рис. 4. Проба с нитроглицерином спрогнозировала улучшение коронарной перфузии в двух и более стеноз-зависимых сегментах в 16 случаях из 18 у пациентов, перенесших ОИМ, и у 9 из 10 пациентов без ОИМ в анамнезе.

Улучшение глобальной функции левого желудочка после выполнения операции АКШ – в частности при оценке по показателю ФВ ЛЖ, также определялось протяженностью области жизнеспособного, но гипоперфузируемого миокарда (рис. 5). При этом, как можно видеть по усредненному аппроксимирующему сплайну, который был весьма близок к пороговой функции Больцмана, широко применяемой в фармакодинамических исследованиях, зависимость носила пороговый характер: если степень поражения – зона преходящих дефектов перфузии при пробе с нитроглицерином была больше 15 %, то успешное АКШ как раз и приводило к возрастанию ФВ ЛЖ на 2–5 %.

Таким образом, в ходе сравнительного исследования регионарной сократимости и регионарного кровоснабжения при ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом удалось показать, что улучшение сегментарной сократимости в условиях пробы с су-

блингвальным приемом нитроглицерина, вероятно, патофизиологически обусловлено в первую очередь достоверным улучшением регионарной перфузии в этих сегментах. Иными словами, улучшение регионарной сократимости диссинергичных сегментов ЛЖ в условиях эхокардиографической фармакологической пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина сопровождается улучшением тканевого миокардиального кровотока в этих областях.

При использовании различных фармакологических функциональных проб коронарного кровообращения в сочетании с визуализацией кровоснабжения миокарда важно иметь в виду, что по патофизиологическому механизму их существует два различных типа. Во-первых – это функциональные пробы для диагностики коронарной недостаточности и ИБС, когда по сути функционального теста необходимо создать на короткое время ситуацию максимального раскрытия капиллярного и артериолярного русла за счет введения фармакологического агента, как правило, при небольшом повышении механического напряжения миокарда, обеспечиваемого за счет увеличения венозного возврата или же повышения минутного объема кровообращения [3]. В таком случае соотношение величин кровотока в стеноз-зависимых областях и в области миокарда с нормальным кровоснабжением нестенозированной коронарной артерией целиком определяется соотношением величин сосудистого сопротивления на коронарной

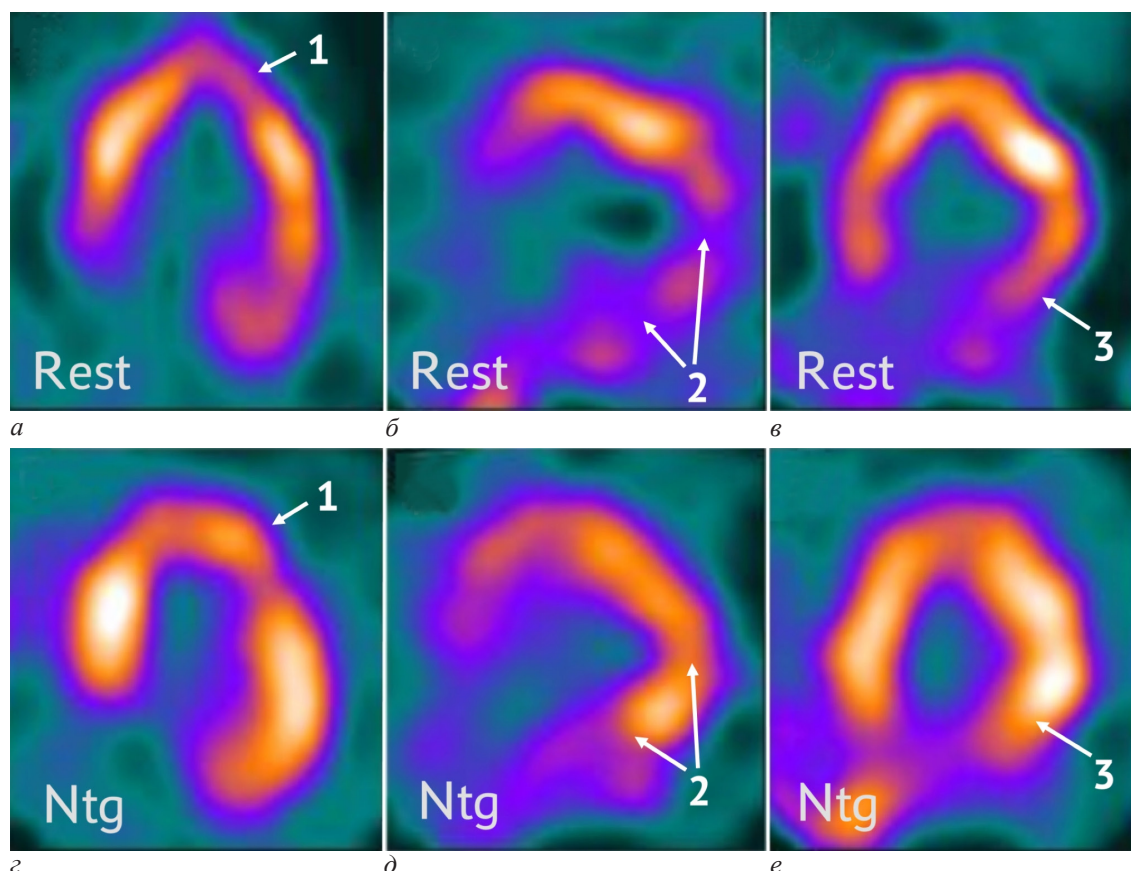


Рис. 1. Типичная картина визуализации кровотока миокарда при перфузионной ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом в покое (верхний ряд – а, б, в) и при сублингвальной пробе с нитроглицерином (нижний ряд – з, д, е) у пациента с двукратными эпизодами острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в анамнезе, в бассейне передней нисходящей и огибающей ветви ЛКА (очаги 1 и 3), и в бассейне ПКА (очаг 2). Срезы по длинной оси в четырехкамерной позиции (а, з) и двухкамерной позиции (б, д), и по короткой оси в средней трети левого желудочка (в, е). Стрелками с цифрами показаны очаги гипоперфузии в передней стенке ЛЖ (1), параапикальной базальной стенке (2) и в нижнебоковой (3). Легко видеть, что имеющиеся в покое участки снижения кровотока (1–3) затем при приеме нитроглицерина сублингвально выраженно улучшают кровоснабжение, что указывает на наличие в соответствующих регионах жизнеспособного миокарда

Fig. 1. Typical myocardial blood flow imaging pattern at perfusion SPECT with ^{99m}Tc -Technetritol at rest (a, б, в in the upper row) and at the sublingual test with nitroglycerin (з, д, е in the low row) in a patient with two episodes of nontransmural acute myocardial infarction with ST segment elevation in anamnesis, in the region of the anterior descending (focus 1) and circumflex (focus 3) branches of the LCA and in the region of the RCA (focus 2). Long-axis sections in the four-chamber position (a and з) and the two-chamber position (б and д), and short-axis sections in the middle third of the left ventricle (в and е). The arrows with numbers show the hypoperfusion foci in the anterior LV wall (1), paraapical basal wall (2) and in the lower lateral wall (3). It is easy to see that the areas of decreased blood flow at rest (1–3) are then significantly improved when nitroglycerin is administrated sublingually, which indicates the presence of viable myocardium in the corresponding regions

атеросклеротической бляшке и нормальном нестенозированном сосуде [2, 19, 20]. Поэтому возникающий при пробе с внутривенным введением аденозина или АТФ (что метаболически эквивалентно) дефект перфузии – участок относительно сниженного поглощения ^{99m}Tc -Технетрила в стеноз-зависимой области по данным ОФЭКТ-КТ как раз и указывает на гемодинамическую значимость стеноза.

Во-вторых – это функциональные пробы для диагностики жизнеспособности сердечной мышцы, когда необходимо обеспечить минимальное механическое напряжение миокарда, при этом сохраняя приток крови по коронарным артериям, так, чтобы даже в условиях стенозирования коронарной артерии атеросклеротической бляшкой ее гемодинамическое влияние минимизировалось, а кровоток в области частичного повреждения стенки ЛЖ улучшился и зависел преимущественно от тканевой миокардиальной потребности в кислороде и метаболитах. Проба с сублингвальным приемом нитроглицерина как раз

и относится к этому второму типу, и может быть использована именно для оценки жизнеспособности миокарда в области дефектов перфузии, однако ее сублингвальная, а не внутривенная модификация до сих пор была не изучена, ограничиваясь «классической» внутривенной [21–23].

В нашем случае сублингвальная проба с нитроглицерином приводила к улучшению коронарной перфузии в стеноз-зависимых участках в 14 случаях из 18 у пациентов, перенесших ОИМ, и у 9 из 10 пациентов без ОИМ в анамнезе. Это указывает, что краевые по отношению к очагу перенесенного острого инфаркта миокарда участки миокарда с сохраненной жизнеспособностью есть у пациентов с перенесенным ОИМ практически всегда, на что указывалось и ранее [14], что подтверждает необходимость реваскуляризации коронарного русла у всех пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда [24].

В первую очередь это целесообразно при доле жизнеспособного миокарда относительно массы

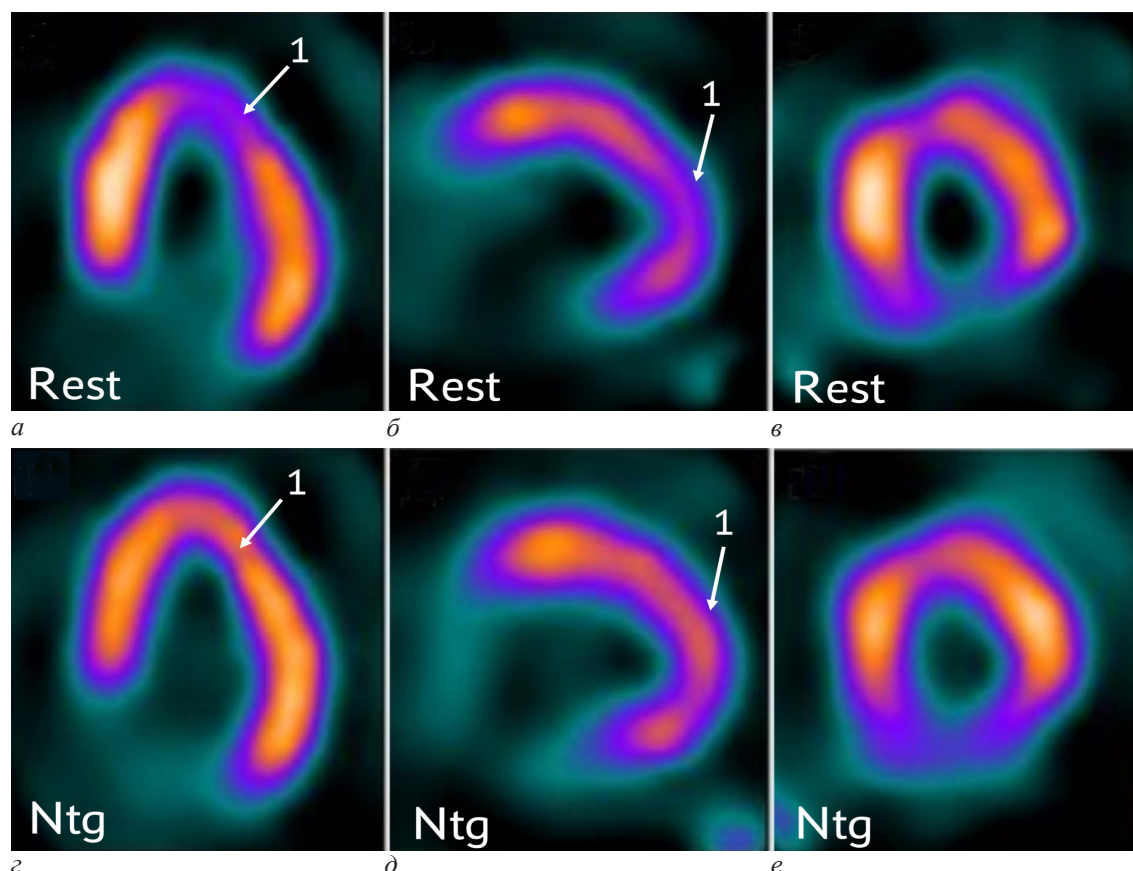


Рис. 2. Визуализации кровотока миокарда при перфузионной ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом в покое (верхний ряд – *а, б, в*) и при сублингвальной пробе с нитроглицерином (нижний ряд – *з, д, е*) у пациента без перенесенного острого инфаркта миокарда. Виден дефект перфузии в бассейне передней нисходящей ветви ЛКА (очаги 1) и в бассейне ПКА – в задней стенке. Срезы по длинной оси в четырехкамерной позиции (*а, з*) и двухкамерной позиции (*б, д*), по короткой оси – в средней трети левого желудочка (*в, е*). Участок снижения кровотока (1) затем при приеме нитроглицерина сублингвально выраженно улучшает кровоснабжение, что указывает на наличие жизнеспособного миокарда.

Fig. 2. Visualization of myocardial blood flow during perfusion SPECT study with ^{99m}Tc -Technetrit at rest (*a, б, в* in the upper row) and the sublingual test with nitroglycerin (*з, д, е* in the low row) in a patient without previous transmural acute myocardial infarction with ST-segment elevation. A perfusion defect is visible in the region of the anterior descending branch of the LCA (foci 1), and in the RCA region – in the posterior wall. Long-axis sections in the four-chamber position (*a, з*) and the two-chamber position (*б, д*) and short-axis sections in the middle third of the left ventricle (*в, е*). The site of decreased blood flow (1) then significantly improves blood supply after nitroglycerin is taken sublingually, which indicates the presence of a viable myocardium

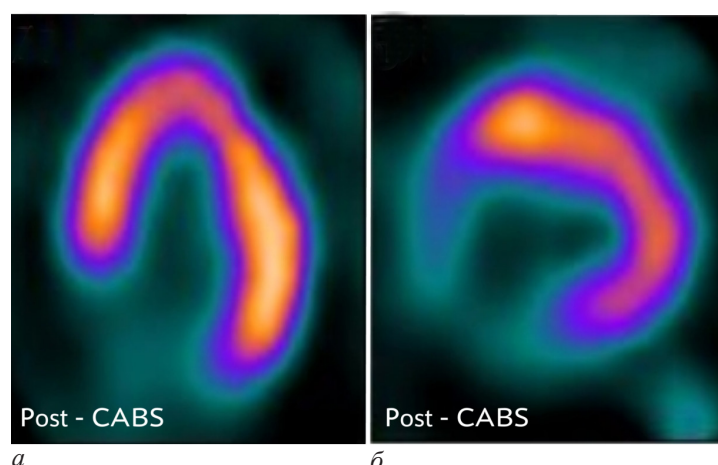


Рис. 3. Перфузионная ОФЭКТ у того же пациента, что и на рис. 2, после проведения операции АКШ (шунтирование правой коронарной артерии и нисходящей ветви левой коронарной артерии). Срезы по длинной оси в четырех (*а*) и двухкамерной (*б*) позиции расположения срезов. Хорошо видно (сравните с рис. 2) восстановление кровотока в области бассейна кровоснабжения ПНА – в дистальной трети передней стенки и в области верхушки левого желудочка, как и прогнозировалось по данным предоперационного исследования – перфузионной ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом с пробой с сублингвальным приемом нитроглицерина

Fig. 3. Perfusion SPECT in the same patient as in Fig. 2, after CABG surgery (bypass surgery of the right coronary artery and the descending branch of the left coronary artery). Long-axis sections in the four (*a*) and two-chamber (*б*) positions of the section arrangement. It is clearly visible (compare Fig. 2) the restoration of blood flow in the area of the descending branch of left coronary artery blood supply region – in the distal third of the anterior wall and in the area of the left ventricle apex, as predicted by the preoperative study – perfusion SPECT with ^{99m}Tc -Technetrit and the test with sublingual intake of nitroglycerin

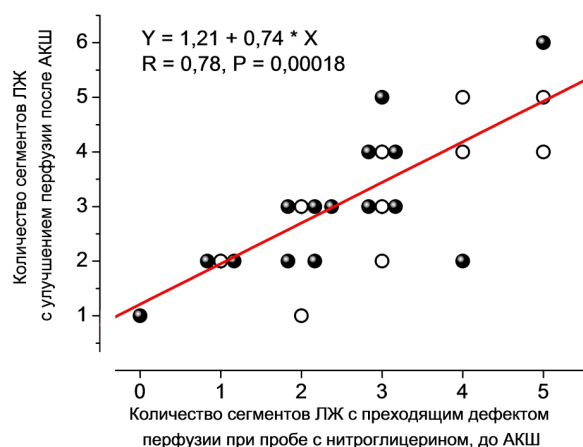


Рис. 4. Влияние протяженности преходящего дефекта перфузии миокарда ЛЖ, определяемого при пробе с нитроглицерином сублингвально по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом, на улучшение кровоснабжения миокарда ЛЖ после операции АКШ

Fig. 4. Effect of the extent of the transient LV myocardial perfusion defect, determined by the sublingual nitroglycerin test according to the SPECT with ^{99m}Tc -Technetrit, on the improvement of blood supply to the LV myocardium after CABG surgery

левого желудочка более 15 %, как представлено выше, в разделе «Результаты», по итогам нашего исследования (рис. 4, 5).

Ранее было показано [25, 26], что именно утрата объема в 15 % и более массы миокарда ЛЖ приводит к достоверному и значительному снижению ФВ ЛЖ. Поэтому выявление при пробе с НТГ достаточного объема жизнеспособного миокарда ЛЖ может быть фактором положительного прогноза кардиохирургического вмешательства – когда как раз достигается улучшение общей сократительной функции ЛЖ (рис. 5).

Безусловно, детализация прогностического значения пробы с НТГ в различных контингентах и группах пациентов (при наличии клапанной патологии, артериальной гипертензии и сахарного диабета различной степени тяжести и т. д.) потребует существенно больших по объему, структурированных и, вероятно, межцентровых исследований. Организация такого исследования в настоящее время осуществляется. Также вероятным фактором улучшения использования пробы с нитроглицерином может послужить применение количественных методов расчета кровотока миокарда при ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом [27].

Заключение

Клиническую целесообразность использования пробы с нитроглицерином в сочетании с ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом для выявления жизнеспособного миокарда у пациентов с коронарным атеросклерозом и ишемическими нарушениями кровоснабжения миокарда, в особенности при перенесенном эпизоде острого инфаркта миокарда, убедительной уже сегодня. Дополнительными аргументами для повседневного использования пробы с нитроглицерином являются ее безопасность и относительная простота практического выполнения, с сублингвальным, а не внутривенным приемом препарата, учитывая, что скорость поглощения нитроглицерина через слизистую ротовой полости близка к временным по-

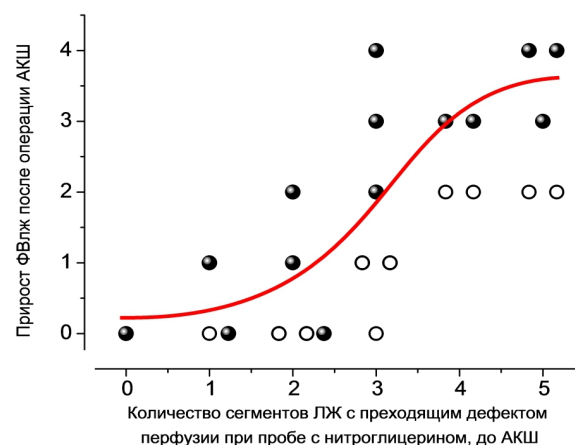


Рис. 5. Зависимость послеоперационного (после проведения операции АКШ) прироста ФВ ЛЖ от протяженности преходящего дефекта перфузии миокарда ЛЖ, определяемого при пробе с нитроглицерином сублингвально по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом

Fig. 5. Dependence of the postoperative (postoperative CABG) increase of LVLF on the extent of the transient defect of LV myocardial perfusion, determined by the sublingual nitroglycerin test according to the SPECT with ^{99m}Tc -Technetrit

казателям распределения этого препарата в объеме циркулирующей крови при внутривенном введении.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? // Росс. кардиол. журн. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 10–18. [Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? Russ J Cardiol. 2020;25(7):10-18. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3983.
2. Лишманов Ю.Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. В 2 т. Т. 1. / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. – Томск: STT, 2010. – 290 с. [Lishmanov YuB. National Guide to radionuclide diagnostics. In 2 vols. Vol. 1. / YuB Lishmanov, VI Chernov. Tomsk, STT, 2010:290. (In Russ.)].
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 295 с. [Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. 2nd ed. Moscow, MEDpress-inform, 2002:295. (In Russ.)].
4. Parikh K, Choy-Shan A, Ghesani M, Donnino R. Multimodality Imaging of Myocardial Viability. Curr Cardiol Rep. 2021;23(1):5-12. Doi: 10.1007/s11886-020-01433-8.
5. Литвиненко И.В. Возможности ОФЭКТ-КТ в диагностике стенозов коронарных артерий // Мед. визуализ. – 2015. – № 2. – С. 53–66. [Litvinenko IV. The Possibility of SPECT-CT in the Diagnosis of Coronary Artery Stenosis. Med Vizualiz. 2015;(2):53-66. (In Russ.)].
6. Солнышков С.К., Келеш М.В. Стресс-эхокардиография с добутином: физиологические основы, методические аспекты, показания к применению и безопасность // Вестн. Ивановской мед. акад. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 54–59. [Solnyshkov SK, Kelesh MV. Stress echocardiography with dobutamine: physiological basis, methodic aspects, indications for use and safety. Bull Ivanovo Med Acad. 2009;14(1):54-59. (In Russ.)].

7. Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н. и др. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 2. – С. 91–96. [Karpova IE, Samoilenko LE, Soboleva GN, Sergienko VB, Karpov YuA. Adenosine triphosphate stress ^{99m}Tc -MIBI single-photon emission computed tomography in the diagnosis of ischemic heart disease. *Cardiology*. 2013;53(2):91-96. (In Russ.)].
8. Нукифоров В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике жизнеспособного миокарда при ишемической болезни сердца: учеб. пособие / В.С. Нукифоров. – СПб.: КультИнформПресс, 2012. – 33 с. [Nikiforov VS. *Methods of cardiovascular imaging in the diagnosis of viable myocardium in ischemic heart disease*. Saint Petersburg, KultiInformPress, 2012:33. (In Russ.)].
9. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Ядерная кардиология: монография. – М.: НМИЦ Кардиологии, 2021. – 515 с. [Ansheles AA, Sergienko VB. *Nuclear cardiology: The monography*. Moscow, NMITS Kardiologii, 2021:515. (In Russ.)].
10. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 61–69. [Ansheles AA, Sergienko IV, Sergienko VB. Current state and promising technologies of radionuclide diagnostics in cardiology. *Cardiology*. 2018; 58(6):61-69. (In Russ.)].
11. Buell U, Schicha H. Nuclear medicine to image applied pathophysiology: evaluation of reserves by emission computerized tomography. *Eur J Nucl Med*. 1990;16(3):129-135. Doi: 10.1007/BF01146850.
12. Caner B, Beller GA. Are technetium-99m-labeled myocardial perfusion agents adequate for detection of myocardial viability? *Clin Cardiol*. 1998;21(4):235-242. Doi: 10.1002/clc.4960210402.
13. Althoefer C, vom Dahl J, Biedermann M, Uebis R, Beilin I, Sheehan F, Hanrath P, Buell U. Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*. 1994;35(4):569-574.
14. Шелковникова Т.А. Визуальный и количественный анализ картины контрастированной МРТ миокарда при аорто-коронарном шунтировании // Мед. визуализ. – 2011. – № 3. – С. 16–22. [Shelkovnikova TA. Visual and quantitative analysis of the picture of the contrasted MRI of the myocardium during coronary artery bypass grafting. *Med Vizualis*. 2011;(3):16-22. (In Russ.)].
15. Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, Rossi V, Fazzini PF. Nitrate versus rest myocardial scintigraphy with technetium-99m - sestamibi: relationship of tracer uptake to regional left ventricular function and its significance in the detection of viable hibernating myocardium. *Am J Card Imaging*. 1995; 9(3):157-166.
16. Ivanovskaya EA, Bobleva YuV. Determination of cardiac preparations by stripping voltammetry. *J Analyt Chem*. 2000;55(11):1077-1079. Doi: 10.1007/BF02757336.
17. Рыбакова М.К., Митьков В.В. Эхокардиография. – М.: Вилар, 2019. – 388 с. [Rybakova MK, Mitkov VV. *Echocardiography*. Moscow, Vilar, 2019:388. (In Russ.)].
18. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for health-care professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-542. Doi: 10.1161/hc0402.102975.
19. Hendel RC. Single-photon perfusion imaging for the assessment of myocardial viability. *J Nucl Med*. 1994; 35(4 Suppl):23S-31S.
20. Płóńska-Gościński E, Gackowski A, Kukulski T, Kasprzak JD, Szyszka A, Braksator W, Gąsior Z, Lichodziejewska B, Pysz P. Stress echocardiography. Part I: Stress echocardiography in coronary heart disease. *J Ultrason*. 2019;19(76):45-48. Doi: 10.15557/JoU.2019.0006.
21. Slart RH, Bax JJ, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Dierckx RA, Jager PL. Imaging techniques in nuclear cardiology for the assessment of myocardial viability. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22(1):63-80. Doi: 10.1007/s10554-005-7514-8.
22. Sias TM, Watson DD, Beller GA. Is nitroglycerin useful for the enhancement of viability detection with myocardial perfusion imaging? *Am Heart J*. 1999;138(2 Pt 1):206-209. Doi: 10.1016/s0002-8703(99)70103-1.
23. Katikireddy CK, Samim A. Myocardial viability assessment and utility in contemporary management of ischemic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2022;45(2):152-161. Doi: 10.1002/clc.23779.
24. Агаева Х.А., Хван Д.С., Сирота Д.А. и др. Малоинвазивное коронарное шунтирование: история и перспективы // Кардиол. и сердечно-сосуд. хир. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 711. [Agaeva KhA, Khvan DS, Sirota DA, Zhulkov MO, Bozorov SSh, Chernyavskiy AM. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: history and perspectives. *Russ Cardiol Cardiovasc Surg*. 2023;16(1):711. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/kardio2023160117.
25. Усов В.Ю., Бахметьева М.И., Беличенко О.И. и др. Количественная полуавтоматическая оценка повреждения миокарда по данным МР-томографического исследования с парамагнитным контрастным усилением на среднечастотных МР-томографах // Терапевт. – 2019. – № 8. – С. 19–30. [Usov WYu, Bakhmetyeva MI, Belichenko OI, Mochula OV, Yaroshevskiy SP, Alekseeva YV, Priakhin AS, Riabov VV, Lukyanenok PI, Arkhangel'skiy VA. Quantitative semiautomatic measurement of myocardial damage, calculated from contrast-enhanced MRI using middle and high-field MRI scanners. *Therapist*. 2019;(8):19-30. (In Russ.)].
26. Алексеева Я.В., Вышков Е.В., Рябов В.В. и др. Феномены микрососудистого повреждения миокарда при первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиол. вестн. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 54–60. [Alekseeva YaV, Vyshlov EV, Ryabov VV, Mochula OV, Ussov WYu, Markov VA, Karpov RS. Phenomena of microvascular myocardial injury in primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Cardiol Bull*. 2019;14(2):54-60. (in Russ.)]. Doi: 10.17116/Cardiobulletin20191402154.
27. Сцинтиграфическое определение величины миокардиального кровотока / Кривоногов Н.Г., Минин С.М., Крылов А.Л., Лешманов Ю.Б. // Бюлл. Сиб. мед. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 111–116. [Krivonogov NG, Minin SM, Krylov AL, Lishmanov YuB. Radionuclide quantitative assessment of myocardial blood flow. *Bull Sib Med*. 2013;12(3):111-116. (In Russ.)].

Информация об авторах

Минин Станислав Михайлович – канд. мед. наук, научный сотрудник Научно-исследовательского отдела онкологии и радиотерапии Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия, e-mail: s_minin@meshalkin.ru, SPIN: 1405-8735, Author ID: (Scopus): 12773062000, ORCID: 0000-0001-6626-6408.

Васильцева Оксана Ярославна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследовательский отдел хирургии аорты коронарных и периферических артерий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия, e-mail: vasiltsseva_o@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0002-2932-3159.

Буховец Ирина Львовна – д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, e-mail: bil@cardio-tomsk.ru, ORCID: 0000-0001-9466-6097.

Анашбаев Жанат Жуманалиевич – врач-радиолог отделения радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия, Researcher ID (WOS): AFG-5234-2022, Author ID (Scopus): 57223349321, e-mail: anashbaev_z@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0003-3169-0326.

Лишманов Юрий Борисович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, Ведущий инженер лаборатории № 31, НИ Ядерный Реактор Инженерной школы «Бимедицинские технологии», Национальный исследовательский Томский Политехнический университет, г. Томск, Россия, e-mail: lishmanovotec@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7324-504X.

Ивановская Елена Алексеевна – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия, e-mail: el-ivanovskaya@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9338-5792.

Усов Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения лучевых и функциональных методов исследования, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия, e-mail: usov1962@yandex.ru, Author ID (Scopus): 56611827000, ORCID: 0000-0001-7978-5514.

Чернявский Александр Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, Генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия, e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

Authors information

Minin Stanislav M. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Researcher, Research Department of Oncology and Radiotherapy, Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia, e-mail: s_minin@meshalkin.ru, SPIN: 1405-8735, Author ID (Scopus): 12773062000, ORCID: 0000-0001-6626-6408.

Vasiltsseva Oksana Ya. – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Research Department of Aortic Surgery of Coronary and Peripheral Arteries, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia, e-mail: vasiltsseva_o@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0002-2932-3159.

Bukhovets Irina Lvovna – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of X-ray and Tomographic Diagnostic Methods, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: bil@cardio-tomsk.ru, ORCID: 0000-0001-9466-6097.

Anashbaev Zhanat Zh. – Radiologist, Radiotherapy Department, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia, Researcher ID (WAS): AFG-5234-2022, Author ID (Scopus): 57223349321, e-mail: anashbaev_z@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0003-3169-0326.

Lishmanov Yuri B. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Leading Engineer, Laboratory No. 31, Research Institute Nuclear Reactor, Engineering School «Biomedical Technologies», Tomsk National Research Polytechnic University, Tomsk, Russia, e-mail: lishmanovotec@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7324-504X.

Ivanovskaya Elena A. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, e-mail: el-ivanovskaya@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9338-5792.

Usov Vladimir Yu. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Radiation and Functional Research Methods, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia, Author ID (Scopus): 56611827000, e-mail: usov1962@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7978-5514.

Cherniavskii Aleksandr M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia, e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

УДК 616.127-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-64-69

С. А. АФАНАСЬЕВ¹, Д. С. КОНДРАТЬЕВА¹, А. И. ЛЕБЕДЕВА²

Влияние интрамиокардиальной инъекции аллогенного биоматериала на толерантность организма к физической нагрузке после деструктивного поражения сердечной мышцы (экспериментальное исследование)

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111 а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «ВЦГПХ», г. Уфа, Россия

450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

E-mail: dina@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию 07.12.23 г.; принята к печати 29.01.24 г.

Резюме

Введение. Низкий регенеративный потенциал сердца не позволяет заменить погибшие кардиомиоциты новыми клетками. Показано, что бесклеточный аллогенный биодеградируемый материал (АБМ) способен повышать эффективность репаративных процессов в миокарде и улучшать его структурно-функциональное состояние. Однако как на этом фоне меняются функциональные возможности организма практически не изучено. **Цель** – оценить толерантность к физической нагрузке крыс после использования АБМ. **Материал и методы.** Работа выполнена на крысах линии Вистар. Повреждение миокарда вызывали при помощи коронароокклюзии (КО) и криодеструкции (КД) верхушки левого желудочка сердца. Инъекцию АБМ производили в зону КО и по периметру пораженного участка миокарда при КД. Животных с повреждением миокарда включали в контрольные группы. Особи с повреждением миокарда и инъекцией АБМ составляли опытные группы. Крыс в эксперимент брали через 45 суток после инъекции АБМ. Физическую толерантность крыс оценивали при помощи теста «принудительное плавание». **Результаты.** Показано, что время плавания крыс с КО на 62,5 %, а с КД – на 37,5 % ($p < 0,05$) меньше по сравнению с аналогичными показателями этих животных в исходном (интактном) состоянии, что свидетельствует о значимом снижении их толерантности к физической нагрузке при повреждении миокарда. Животные с КО или КД на фоне интрамиокардиальной инъекции АБМ показали на 33 и 48 % более длительное плавание при проведении теста, соответственно. Повышение физической толерантности крыс на фоне введения АБМ сопровождалось улучшением морфометрических показателей сердца. **Заключение.** Влияние АБМ при интрамиокардиальном использовании на эндогенные механизмы регенерации сердечной мышцы является эффективным и функционально значимым.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, криодеструкция, постинфарктный кардиосклероз, аллогенный биоматериал, физическая толерантность к нагрузке, тест принудительное плавание

Для цитирования: Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С., Лебедева А. И. Влияние интрамиокардиальной инъекции аллогенного биоматериала на толерантность организма к физической нагрузке после деструктивного поражения сердечной мышцы (экспериментальное исследование). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):64–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-64-69.

UDC 616.127-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-64-69

S. A. AFANASIEV¹, D. S. KONDRATIEVA¹, A. I. LEBEDEVA²

Effect of intramyocardial injection of allogeneic biomaterial on the exercise tolerance after destructive injury to the heart muscle (experimental study)

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

111 a, Kievskaya str., Tomsk, Russia, 634012

² Bashkir State Medical University (BSMU), Ufa, Russia

3, Lenina str., Ufa, Russia, 450008

E-mail: dina@cardio-tomsk.ru

Received 07.12.23; accepted 29.01.24

Summary

Introduction. The low regenerative potential of the heart prevents replacing dead cardiomyocytes with new cells. It has been shown that cell-free allogeneic biodegradable material (ABM) can increase the efficiency of reparative processes in myocardium

and improve its structural and functional state. However, how the physical training capabilities change against this background has not been practically studied. *Aim.* To evaluate exercise tolerance in rats after the use of ABM. *Material and methods.* The work was performed on Wistar rats. Myocardial damage was caused by coronary occlusion (CO) and cryodestruction (CD) of the left ventricle apex of the heart. ABM was injected into the CO zone and along the perimeter of the myocardium affected area during CD. Animals with myocardial damage were included in control groups. Rats with myocardial damage and ABM injection constituted the experimental groups. Rats were taken into the experiment 45 days after ABM injection. The physical tolerance of rats was measured using the forced swimming test. *Results.* It has been shown that the swimming time of rats with CO by 62.5 % and with CD by 37.5 % ($p < 0.05$) is less compared to similar indicators for these animals in the initial (intact) state, which indicates a significant decrease in their exercise tolerance in myocardial damage. Animals with CO or CD on the background of intramyocardial injection of ABM showed 33 % and 48 % longer swimming during the test, respectively. The increase in exercise tolerance of rats against the background of the ABM administration was accompanied by the improvement in the morphometric parameters of the heart. *Conclusion.* The effect of ABM intramyocardial injection on the endogenous mechanisms of cardiac muscle regeneration is effective and functionally significant.

Keywords: myocardial infarction, cryodestruction, postinfarction cardiosclerosis, allogeneic biomaterial, physical tolerance, exercise tolerance, forced swimming test

For citation: Afanasiev S. A., Kondratieva D. S., Lebedeva A. I. Effect of intramyocardial injection of allogeneic biomaterial on the exercise tolerance after destructive injury to the heart muscle (experimental study). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(1):64–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-64-69.

Введение

Компенсация безвозвратной потери кардиомиоцитов при инфаркте миокарда до сих пор остается нерешенной проблемой кардиологии. Это обусловлено тем, что сердечная мышца имеет низкий регенеративный потенциал, а современная медицина не имеет достаточно эффективных методов заместительной тканеспецифичной клеточной терапии миокарда [1, 2]. Одним из возможных подходов является создание матриксов, в том числе и из биологических тканей, пригодных для заселения их клеточным материалом и последующей имплантации в пораженный участок [3]. Однако показано, что и в бесклеточных вариантах использование биологических матриксов значительно улучшает регенерацию тканей. Медицинские изделия из таких материалов уже применяются в клинической практике и изготавливаются как в зарубежных странах (DermaMatrix, AlloDerm и Nyalomatrix), так и в Российской Федерации («Биоматрикс», «Лиопласт-С®») и «Аллоплант®»). Технический регламент изготовления таких изделий различается, но обязательным является аллогенность, отсутствие живых клеток и чужеродного генетического материала.

Ранее нами были опубликованы данные о том, что в эксперименте использование диспергированной формы аллогенного бесклеточного материала (АБМ) на стадии постинфарктного ремоделирования сердца позволяет улучшить морфологическую картину и контрактильные возможности миокарда [4, 5]. Было показано, что это обусловлено изменением интенсивности протекания целого ряда процессов, способствующих более полной регенерации сердечной мышцы [6–8]. При этом установлено, что продукты деградации АБМ в месте имплантации ингибируют профиброгенную клеточную активность, снижают скорость коллагенообразования, стимулируя клеточные элементы тканевого ложа в мягких тканях и ангиогенез.

Не менее важным и сложным представляется коррекция уже сформировавшегося фиброзного перерождения сердечной мышцы. Наши недавние исследования показали, что имплантация АБМ в область миокарда, граничащую с соединительнотканым

рубцом, развившимся после криодеструкции, способствует резорбции плотных коллагеновых волокон, активации неангиогенеза и формированию тканеспецифичного регенерата [9]. Отмечено, что это обеспечивается за счет хемотракции макрофагов и малодифференцированных кардиомиогенных клеток.

Однако при том, что после имплантации АБМ происходят значительные улучшения морфологической структуры поврежденного миокарда, остается открытым вопрос о значимости этих улучшений для общего состояния организма животных, перенесших деструктивное воздействие на сердце.

Известно, что толерантность к физической нагрузке является суммарным показателем физиологических возможностей организма, в том числе и сердца [10]. В связи с этим целью нашей работы было оценить изменение толерантности крыс к физической нагрузке после деструктивного поражения сердечной мышцы при использовании АБМ.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на половозрелых крысах линии Вистар массой 200–220 г. Работа проводилась с учетом правил гуманного обращения с животными, используемыми для экспериментальных и иных научных целей, согласно положениям приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Протокол исследований был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (№ 192 от 18 декабря 2019 г.).

Были воспроизведены те же модели повреждений миокарда (коронароокклюзия – КО и криодеструкция – КД), для которых использование АБМ приводило к улучшению структуры миокарда. С этой целью наркотизированным животным (золетил 1 мг/кг, внутримышечно) в асептических условиях проводили левостороннюю торакотомию и выводили сердце из грудной клетки. Для выполнения окклюзии в верхней трети левой нисходящей коронарной артерии накладывали лигатуру [11]. Криодеструкцию осуществляли, прикладывая на 10 с к верхушке сердца массивный металлический стилет, охлажденный до

температуры жидкого азота. Торец стилета имел диаметр 6 мм и служил рабочей поверхностью [9]. После воздействия сердце вправляли в грудную полость, а рану послойно зашивали.

В качестве аллогенного бесклеточного материала (АБМ) использовали биоматериал «Аллоплант®», изготовленный в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» г. Уфы, из сухожилий крыс. Использовали диспергированную форму АБМ с размером частиц 50–80 мкм. Суспензию АБМ готовили в стерильном физиологическом растворе непосредственно перед применением. Во всех случаях АБМ вводили интрамиокардиально.

Животных распределили в группы следующим образом: в качестве контроля использовали животных, которым проводили повреждение миокарда (КО или КД), к опытным животным отнесли особей, которым на фоне повреждения миокарда выполняли интрамиокардиальные инъекции АБМ (КО+АБМ и КД+АБМ).

Животным опытных групп выполняли однократно 6 инъекций (одна инъекция содержала 0,5 мг АБМ и по объему не превышала 10 мкл). В группе крыс с КО инъекции АБМ проводили сразу после наложения лигатуры на коронарную артерию по периметру ее бассейна [11].

В группе с КД введение АБМ выполняли через 45 суток после КД по периметру пораженного участка. Для этого наркотизированным животным повторно выполняли торакотомию с последующим ушиванием раны [9]. В контрольных группах животным проводили инъекции физиологического раствора, сопоставимых объемов.

Во всех случаях оценку толерантности животных к физической нагрузке проводили через 45 суток после инъекции АБМ. Для этой цели использовали тест «принудительного плавания» [10]. При его выполнении определяли продолжительность плавания животных с грузом, составляющим 10 % от массы их тела, при температуре воды 22 °С. Для каждого животного тест «принудительного плавания» проводили дважды, первый раз при включении животных в исследование, а второй раз – при выводе из исследования.

У животных, после вывода из эксперимента путем дислокации шейного отдела позвоночника, иссекали сердце и выполняли его морфометрическое исследование. Оценивали размер инфаркта миокарда, формирование аневризмы ЛЖ, а также развитие гипертрофии сердца по соотношению массы сердца к массе тела ($\text{мг/г} \cdot 10^{-3}$). Для этого сердце промывали физиологическим раствором для удаления остатков крови и вскрывали левый желудочек (ЛЖ) со стороны свободной стенки. Используя стереоскопический микроскоп с системой визуализации (МС-5, Микромед, Китай), считали общую площадь ЛЖ и площадь соединительнотканного рубца в мм^2 [4]. Визуально оценивали наличие аневризмы ЛЖ. После этого взвешивали сырой вес сердца и рассчитывали соотношение массы сердца к массе тела.

При начале исследования в каждую из групп было включено по 15 животных. С учетом гибели животных после инвазивных вмешательств состав групп изменился. Группа с контрольной КО включала 12 крыс. В опытной группе животных с КО и одновременной инъекцией АБМ число животных не изменилось. В группе с контрольной КД осталось 10 крыс, а в группе с КД и отсроченной инъекцией АБМ осталось 13 крыс.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. При соответствии полученных показателей нормальному распределению данные представлены как средняя и стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Для сравнения количественных параметров использовали t-критерий Стьюдента. В случае несоответствия данных нормальному распределению результаты представлены как медиана и процентиля ($Me (Q1; Q3)$). В этом случае для выявления значимости различий между группами количественных значений применяли критерий Манна–Уитни, а при оценке качественных значений использовали критерий χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 представлены результаты, отражающие толерантность к физической нагрузке животных, перенесших КО. У контрольных животных с таким типом повреждения миокарда продолжительность плавания по сравнению с их исходными возможностями снизилась более чем в 2 раза, с 400 (340; 460) с исходно до 150 (120; 175) с после КО ($p < 0,05$). Животные, у которых КО проводилась одновременно с инъекцией АБМ, показали значительно лучший результат. Продолжительность плавания у этих животных осталась статистически значимо меньше, чем при исходном состоянии, но более чем на 30 % превышала ($p < 0,05$) аналогичные показатели животных с контрольной КО (200 (180; 255) с против 150 (120; 175) с, соответственно).

Результаты оценки толерантности к физической нагрузке животных после КД и отсроченного использования АБМ представлены на рис. 2. Как видно, КД тоже привела к уменьшению продолжительности плавания в 1,6 раза (400 (340; 460) с исходно против 250 (210; 285) с после КД ($p < 0,05$)). Однако выраженность этого снижения была значительно меньше, чем при КО. Продолжительность плавания животных, которым были выполнены инъекции АБМ, оказалась почти на 50 % больше, чем у крыс с контрольной КД (370 (315; 425) с при использовании АБМ против 250 (210; 285) с при контрольной КД ($p < 0,05$)), и была близка к значениям, полученным для интактных животных.

Выявленные улучшения функциональных возможностей крыс после применения АБМ должны быть сопряжены и с лучшим состоянием сердца у этих животных. Для проверки этого предположения все животные после тестирования на толерантность к физической нагрузке были выведены из эксперимента, а их сердца подвергнуты морфометрии. Аналогичные исследования были выполнены и с 5 интактными крысами того же возраста. Полученные результаты представлены в таблице. У животных контрольной

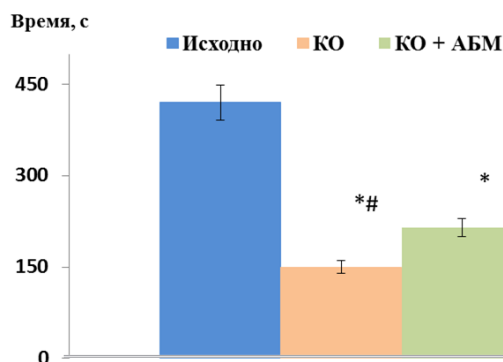


Рис. 1. Физическая толерантность крыс с постинфарктным кардиосклерозом, развившимся после коронароокклюзии (КО) и животных у которых коронароокклюзия сочеталась с интрамиокардиальной инъекцией АБМ (КО+АБМ): * – $p < 0,05$ значимое различие по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ значимое различие по сравнению с группой КО+АБМ

Fig. 1. Exercise tolerance of rats with post-infarction cardiosclerosis developed after coronary occlusion (CO) and rats with CO and ABM intramyocardial injection (CO+ABM): * – $p < 0.05$ significant difference compared to the initial values before the intervention; # – $p < 0.05$ significant difference compared to the group with ABM injection

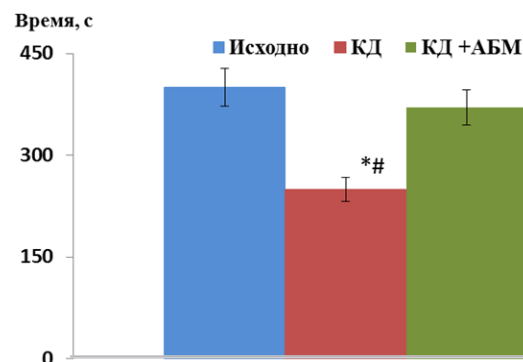


Рис. 2. Физическая толерантность крыс с криодеструкцией сердца (КД) и интрамиокардиальной инъекцией АБМ через 45 суток после криодеструкции (КД+АБМ): * – $p < 0,05$ значимое различие по сравнению с исходными значениями до проведения воздействия; # – $p < 0,05$ значимое различие по сравнению с группой с инъекцией АБМ

Fig. 2. Exercise tolerance of rats with cardiac cryodestruction (CD) and intramyocardial injection of ABM 45 days after cryodestruction (CD+ABM): * – $p < 0.05$ significant difference compared to the initial values before the intervention; # – $p < 0.05$ significant difference compared to the group with ABM injection

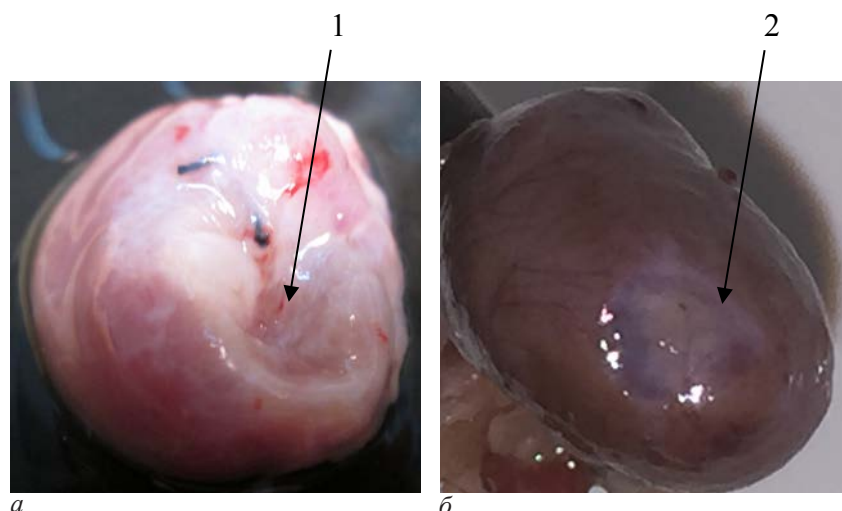


Рис. 3. Типичный вид сердца крысы после выполнения коронароокклюзии (а) и криодеструкции (б): 1 – зона постинфарктного рубца с развившейся аневризмой; 2 – зона криодеструкции с четкими краями между поврежденным и сохраненным миокардом

Fig. 3. Typical view of a rat heart after coronary occlusion (a) and cryodestruction (b): 1 – zone of post-infarction scar with developed aneurysm; 2 – zone of cryodestruction with clear edges between the injury and viable myocardium

группы КО привела к выраженному повреждению сердца (рис. 3).

Медиана площади зоны сформированного рубца у этих животных составляла 63 (50; 70) %. У животных в группе КО+АБМ размер постинфарктного рубца был на 18 % меньше. В группе с контрольной КО было значимо ($p < 0,05$) больше животных с аневризмой ЛЖ. Формирование постинфарктного кардиосклероза у крыс контрольной группы характеризовалось более высокими значениями индекса масса сердца/масса тела относительно интактных крыс. Этот результат дает основание говорить о развитии гипертрофии сердца. Напротив, постинфарктное ремоделирование миокарда при использовании АБМ не сопровождалось развитием гипертрофии сердца. Вероятно, это связано с тем, что данный

биоматериал способствует сохранению миокардиальной ткани, что выражается в меньшем размере постинфарктного рубца. Это вполне согласуется с данными о том, что на фоне применения такого АБМ удастся эффективно снизить формирование постинфарктного фиброза [12]. Согласно ранее опубликованным данным, продукты биодеградации этого биоматериала способны через систему мононуклеарных фагоцитов регулировать баланс системы «протеолиз–антипротеолиз», а также стимулировать кардиомиогенез и ангиогенез [7]. Макрофаги в присутствии АБМ секретируют ингибитор протеиназ TIMP-2, тогда как при формировании фиброзной ткани превалирует MMP-9 [13, 14]. Помимо этого, продукты биодеградации АБМ являются хемоаттрактантами для стволовых клеток, дифференциация которых,

Морфометрические показатели сердца крыс после коронароокклюзии и криодеструкции в контроле и после интрамиокардиальной инъекции АБМ

Morphometric parameters of the rat heart after coronary occlusion and cryodestruction in the control and after intramyocardial injection of ABM

Показатель	Группа животных				
	интактные	КО, n=12	КО+АБМ, n=15	КД, n=10	КД+АБМ, n=13
Инфаркт, п/%	–	12/100	6/40*	10/100	11/84
Площадь зоны рубца, мм ² /% (Me (Q1; Q3))	–	71 (61; 78)/ 63 (50; 70)	53 (47; 59)/ 45 (40; 56)*	32(28; 38)/ 35 (27; 40)	27 (21; 35)/ 30 (26; 37)
Аневризма, п/%	–	10/83	0/0*	0/0	0/0
Масса сердца/масса тела, мг/г·10 ⁻³ , (M±m)	2,86±0,16	4,6±0,18 [#]	3,04±0,25*	2,87±0,18	3,1±0,25*

Примечание: [#] – p<0,05 значимое различие по сравнению с группой интактных животных; * – p<0,05 значимое различие по сравнению с группами КО или КД.

при соответствующих условиях микроокружения, в тканеспецифичном направлении осуществляется на фоне ингибирования фиброза [5, 7].

Выполнение КД приводило к менее выраженному деструктивному повреждению миокарда (рис. 3). Так, поражение миокарда в виде постинфарктного рубца (таблица) составляло 35 %, что почти в 2 раза меньше, чем после КО. Различие в площади поврежденной зоны между группами КД и КД+АБМ в нашем исследовании было статистически не значимо. Следовательно, использование АБМ в условиях уже сформированного соединительнотканного рубца значимо не повлияло на его размер. Однако соотношение массы сердца к массе тела было выше у животных с инъекцией АБМ. По данным морфометрических исследований, опубликованных ранее [5, 6], инъекция используемого АБМ способствует регрессу фиброзного перерождения миокарда и утолщению мышечной части стенки левого желудочка. Такой эффект может являться результатом целого ряда сигнальных и иммунных реакций, инициированных аллогенным биоматериалом. Так, показано, что АБМ способствует трансформации плотной волокнистой ткани в рыхлую через модуляцию активности металлопротеиназы-9 [6]. Модифицирующее действие АБМ на структуру рубца и состояние прилежащих к рубцу кардиомиоцитов будет способствовать улучшению функциональной состоятельности сердца. В нашем исследовании, видимо, именно этот эффект обеспечил значительное увеличение толерантности к физической нагрузке у животных в группе КД+АБМ.

Результаты настоящего исследования дают основание говорить о том, что описанное ранее влияние использованного АБМ на эндогенные механизмы регенерации сердечной мышцы является эффективным и функционально значимым. Таким образом, есть достаточно высокая вероятность того, что использование диспергированной формы АБМ будет эффективно и при лечении пациентов, оперируемых по поводу резекции аневризмы сердца или коронарного шунтирования. Интрамиокардиальные имплантации диспергированных форм АБМ могут предупредить развитие повторных аневризм и стимулировать формирование нового микроциркуляторного русла в области поврежденного миокарда.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература/References

1. Попов С.В., Рябов В.В., Суслова Т.Е. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты клеточных технологий в кардиологии и кардиохирургии // Бюлл. Сиб. отделения РАМН. – 2008. – Т. 28, № 4. – С. 5–15. [Popov SV, Ryabov VV, Suslova TE, Shtatolkina MA, Vesnina ZhV, Krylov AL, Afanasyev SA, Markov VA, Karpov R with Fundamental and applied aspects of cell technologies in cardiology and cardiac surgery. Bull Sib Branch RAMS. 2008;28(4):5-15. (In Russ.)].
2. Болдырева М.А., Зубкова Е.С., Белоглазова И.Б. и др. Повышение эффективности терапевтического ангиогенеза при сочетании генной и клеточной терапии // Технол. живых систем. – 2016. – Т. 13, № 8. – С. 43–54. [Boldyreva MA, Zubkova ES, Beloglazova IB, Ratner EI, Sukhareva OYu, Akopyan ZhA, Shestakova MV, Parfyonova EV. Increasing the efficiency of therapeutic angiogenesis when combining gene and cell therapy. Technol Living Systems. 2016;13(8):43-54. (In Russ.)].
3. Зорин В.Л., Зорина А.И., Черкасов В.Р. Анализ зарубежного рынка регенеративной медицины // Гены и клетки. – 2009. – Т. 4, №3. – С. 68–78. [Zorin VL, Zorina AI, Cherkasov VR. Analysis of the foreign market for regenerative medicine. Genes and cells. 2009;4(3):68-78. (In Russ.)].
4. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Лебедева А.И. и др. Функциональное состояние миокарда после использования аллогенного бесклеточного материала для стимуляции его регенеративных возможностей при экспериментальном инфаркте // Росс. кардиол. журн. – 2018. – № 3. – С. 56–60. [Afanasyev SA, Kondratyeva DS, Lebedeva AI, Muslimov SA, Popov SV. Functional state of the myocardium after the use of allogeneic cell-free material to stimulate its regenerative capabilities during experimental infarction. Russ J Cardiol. 2018;(3):56-60. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-71-75.
5. Лебедева А.И., Афанасьев С.А., Гареев Е.М. и др. Улучшение структуры миокарда после развившегося фиброзного перерождения в условиях применения аллогенного биоматериала // ППЖС. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 202–211. [Lebedeva AI, Afanasyev SA, Gareev EM, Kondratyeva DS, Musina LA, Popov SV, Prusakov AV, Yashin AV, Ponamarev VS, Radnatarov VD. Improving the structure of the myocardium after developed fibrous degeneration under the conditions of using allogeneic bio-material. Drug development & registration. 2023;12(3):202-211. (In Russ.)]. Doi: 10.33380/2305-2066-2023-12-3-202-211.

6. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемизированном миокарде после применения аллогенного биоматериала // *Росс. кардиол. журн.* – 2018. – Т. 23, № 7. – С. 73–79. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Popov SV, Afanasyev SA, Kondratyeva DS. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in ischemic myocardium after the use of allogeneic biomaterial. *Russ J Cardiol.* 2018;23(7):73-79. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-73-79.
7. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Экспериментальный кардиомиогенез в условиях применения различных доз аллогенного биоматериала // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 2018. – Т. 165, № 6. – С. 753–757. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Popov SV, Afanasyev SA, Kondratyeva DS. Experimental cardiomyogenesis under conditions of using various doses of allogeneic biomaterial. *Bull Experim Biol Med.* 2018;165(6):753-757. (In Russ.)].
8. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Морфологические аспекты регенеративного потенциала ишемически поврежденного миокарда, после применения аллогенного биоматериала // *Биомедицина.* – 2016. – № 2. – С. 32–43. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Musina LA. Morphological aspects of the regenerative potential of an ischemically damaged myocardium, after the use of an allogeneic biomaterial. *Biomedicine.* 2016.(2):32-43. (In Russ.)]
9. Лебедева А.И., Афанасьев С.А., Гареев Е.М. и др. Улучшение структуры миокарда после развившегося фиброзного перерождения в условиях применения аллогенного биоматериала // *РРЛС.* – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 202–211. [Lebedeva AI, Afanasyev SA, Kondratyeva DS, Gareev EM, Muslimov SA, Popov SV. Correction of cicatricial changes in subacute stage of myocardial infarction with using of dispersed allogenic biomaterial. *Russ J Cardiol.* 2023;12(3):202-211. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2019-7-68-74.
10. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов / Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Денгина С.Е., Станкова Н.В. // *Биомедицина.* – 2011. – № 1. – С. 72–74. [Karkishchenko VN, Kapanadze GD, Dengina SE, Stankova NV. Development of a methodology for assessing the physical endurance of small laboratory animals to study the adaptogenic activity of certain drugs. *Biomedicine.* 2011;(1):72-74. (In Russ.)].
11. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Стимуляция аутологических прогениторных и коммитированных клеток в ишемически поврежденном миокарде // *Росс. кардиол. журн.* – 2018. – Т. 23, № 11. – С. 123–129. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Popov SV, Afanasyev SA. Stimulation of autologous progenitorial and committed cells in ischemically damaged myocardium. *Russ J Cardiol.* 2018;23(11):123-129. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-11-123-129.
12. Стимуляция регенерации миокарда аллогенным биоматериалом / Мусина Л.А., Муслимов С.А., Шангина О.Р., Сулкина Я.В. // *Ученые записки СПбГМУ им. академика И.П. Павлова.* – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 94–95. [Musina LA, Muslimov SA, Shangina OR, Sulkina YV. Stimulation of myocardial regeneration with allogeneic biomaterial. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2011;18(2):94-95. (In Russ.)].
13. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Понов С.В. и др. Экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемизированном миокарде после применения аллогенного биоматериала // *Росс. кардиол. журн.* – 2018. – Т. 23, № 7. – С. 73–79. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Popov SV, Afanasyev SA, Kondratyeva DS. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in ischemic myocardium after the use of allogeneic biomaterial. *Russ J Cardiol.* 2018;23(7):73-79. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-73-79.
14. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Макрофаги как регуляторы гомеостаза миокарда после его ишемического повреждения в условиях применения аллогенного биоматериала // *Бюлл. Сиб. мед.* – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 67–76. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Afanasyev SA, Kondratyeva DS, Popov SV. Macrophages as regulators of myocardial homeostasis after ischemic damage in conditions of use of allogeneic biomaterial. *Bull Sib Med.* 2020;19(1):67-76. (In Russ.)].

Информация об авторах

Афанасьев Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия.

Кондратьева Дина Степановна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия.

Лебедева Анна Ивановна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник, зав. научно-исследовательского отдела морфологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ, г. Уфа, Россия.

Authors information

Afanasyev Sergey A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Kondratieva Dina S. – Candidate of Biological Sciences (PhD), Senior Researcher, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Lebedeva Anna I. – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head, Research Department of Morphology, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation «All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery» All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, Russia.

УДК 616.126.52

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-70-75

Л. Э. ГАЛЯУТДИНОВА, И. В. БАСЕК, Д. В. АЛЕКСЕЕВА,
В. М. ВЕТРА, Л. Б. МИТРОФАНОВА, Д. В. БЕНДОВ,
Е. Л. УРУМОВА, Г. Е. ТРУФАНОВ, А. С. СИДОРИНА

Папиллярная фиброэластома как причина ишемии миокарда: клиническое наблюдение

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: Lina_erikovna@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.11.23 г.; принята к печати 27.12.23 г.

Резюме

Папиллярная фиброэластома является самой распространенной опухолью клапанов сердца, а среди всех первичных опухолей сердца составляет около 15%. Чаще всего протекает бессимптомно, однако может осложняться транзиторной ишемической атакой, острым нарушением мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, легочной эмболией и др. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 55 лет с папиллярной фиброэластомой аортального клапана, ставшей причиной приступов стенокардии и вероятной причиной нескольких инфарктов миокарда. Комплексная лучевая диагностика с применением компьютерной томографии аорты с ЭКГ-синхронизацией, трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ позволила визуализировать образование в области комиссуры между правой и некоронарной створкой аортального клапана как причину клинических проявлений. На основании выполненного обследования пациентке экстренно проведено успешное оперативное лечение.

Ключевые слова: папиллярная фиброэластома, аортальный клапан, ишемия миокарда, острый коронарный синдром

Для цитирования: Галютдинова Л. Э., Басек И. В., Алексеева Д. В., Ветра В. М., Митрофанова Л. Б., Бендов Д. В., Урумова Е. Л., Труфанов Г. Е., Сидорина А. С. Папиллярная фиброэластома как причина ишемии миокарда: клиническое наблюдение. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):70–75. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-70-75.

UDC 616.126.52

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-70-75

L. E. GALYAUDINOVA, I. V. BASEK, D. V. ALEKSEEVA,
V. M. VETRA, L. B. MITROFANOVA, D. V. BENDOV,
E. L. URUMOVA, G. E. TRUFANOV, A. S. SIDORINA

Papillary fibroelastoma as a cause of myocardial ischemia: clinical case

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: Lina_erikovna@mail.ru

Received 30.11.23; accepted 27.12.23

Summary

Papillary fibroelastomas are the most common tumors of the heart valves. Among all primary heart tumors, the incidence of papillary fibroelastoma is about 15 %. The clinical picture is often asymptomatic, however, it can be complicated by a transient ischemic attack, acute cerebrovascular accident, acute myocardial infarction, heart failure, pulmonary embolism, and etc. The article presents a clinical case of a 55-year-old female patient with papillary fibroelastoma of the aortic valve, which caused angina attacks and was a probable cause of several myocardial infarctions. Complex radiation diagnostics using aortic computed tomography with ECG synchronization, transthoracic and transesophageal echocardiography made it possible to visualize a formation in the commissure area between the right coronary and non-coronary aortic valve flaps as the cause of the patient's clinical manifestations. Comprehensive diagnostics made it possible to successfully perform emergency surgical treatment.

Keywords: papillary fibroelastoma, aortic valve, myocardial ischemia, acute coronary syndrome

For citation: Galyautdinova L. E., Basek I. V., Alekseeva D. V., Vetra V. M., Mitrofanova L. B., Bendov D. V., Urumova E. L., Trufanov G. E., Sidorina A. S. Papillary fibroelastoma as a cause of myocardial ischemia: clinical case. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(1):70–75. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-70-75.

Введение

Папиллярная фиброэластома – редкая доброкачественная опухоль сердца, является второй по распространенности первичной опухолью сердца и стоит на первом месте среди опухолей клапанов сердца [1, 2]. Самой частой локализацией является аортальный клапан [3]. Клиническая картина чаще всего бессимптомная, однако может характеризоваться развитием тромбоэмболических событий, таких как транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, легочная эмболия и др. [2–4].

Ишемия миокарда при папиллярной фиброэластоме встречается нечасто. Согласно исследованию, T. F. Cianciulli et al. (2016), среди 54 случаев папиллярной фиброэластомы клиническая картина стенокардии встречалась в 12,5 % случаев и находилась на 3 месте после одышки и транзиторной ишемической атаки [5]. В отечественной и зарубежной литературе также встречаются описания клинических случаев развития острого коронарного синдрома, обусловленного непосредственной окклюзией образованием устья коронарной артерии, а также эмболией [6–10]. Авторы подчеркивают важность мультимодальной визуализации в дифференциаль-

ной диагностике данной опухоли, а также уточнения анатомических особенностей для планирования оперативного вмешательства [11–13].

Клиническое наблюдение

Женщина, 55 лет. В феврале 2023 г. впервые почувствовала интенсивную давящую боль в шее, чувство нехватки воздуха. Болевой синдром сохранялся несколько дней, на 4-е сутки от начала заболевания бригадой скорой медицинской помощи доставлена в областную клиническую больницу по месту жительства с предварительным диагнозом: инфаркт миокарда.

При поступлении был верифицирован проникающий инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка, выполнены селективная коронарография, стентирование правой коронарной артерии. Клиническая симптоматика стенокардии сохранялась. Пациентка была выписана, однако на 9-й день от начала заболевания вновь появились боли за грудиной давящего характера с иррадиацией в левую руку в покое. Повторно госпитализирована в областную клиническую больницу по месту жительства с предварительным диагнозом: нестабильная стенокардия.

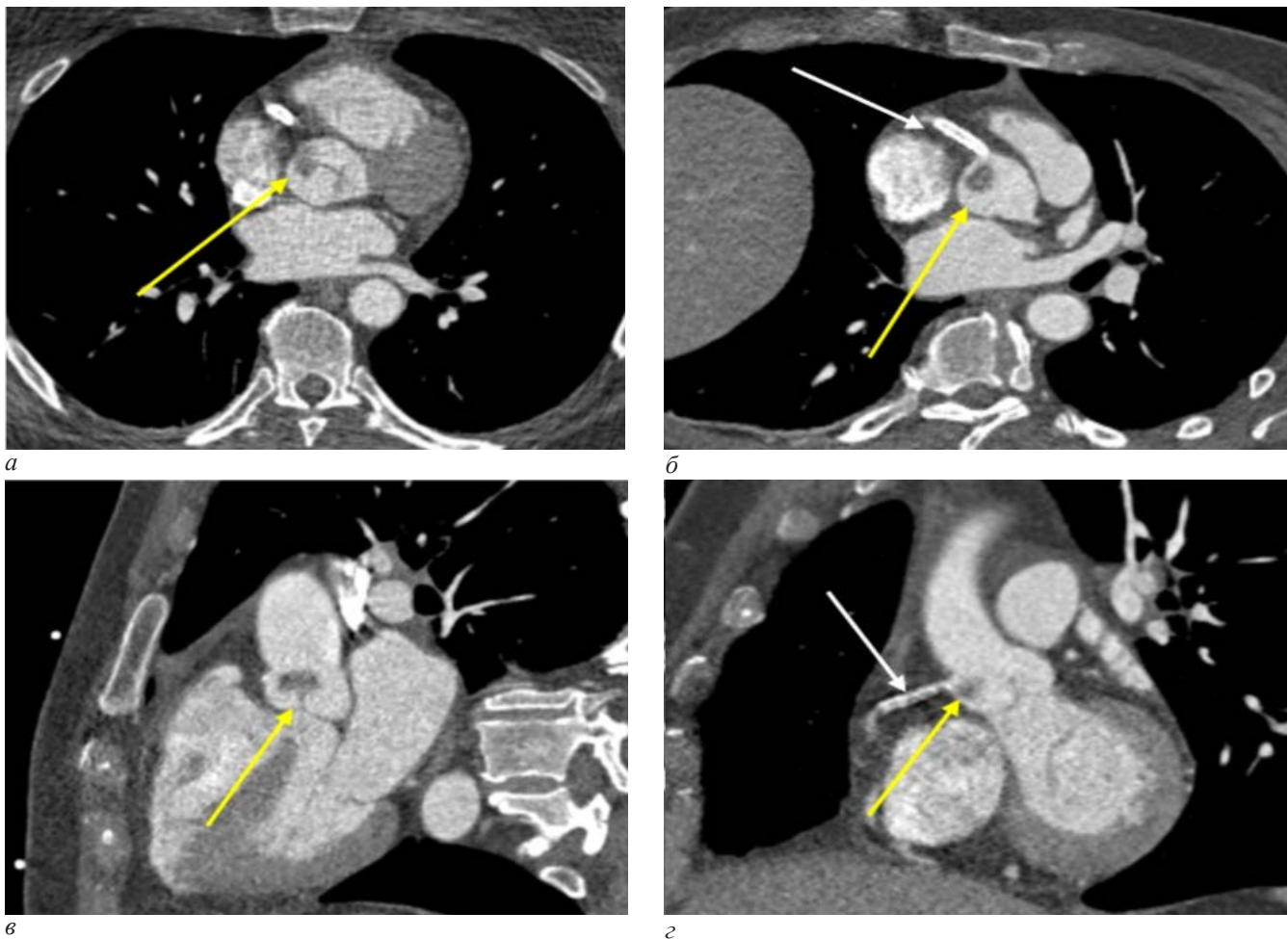


Рис. 1. КТ-ангиография аорты: а – аксиальный срез; б – МРР-реконструкция в ортогональной плоскости; в, г – МРР-реконструкции в косых плоскостях. Над комиссурой правого коронарного и некоронарного синусов на уровне устья правой коронарной артерии (белая стрелка) визуализируется дефект контрастирования восходящей аорты овальной формы с четкими неровными контурами, прилежащий к комиссуре, размерами 14×11×11 мм (желтая стрелка)

Fig. 1. CT angiography of the aorta: а – axial view; б – МРР-reconstruction in the orthogonal plane; в, г – МРР-reconstruction in oblique planes. There is an oval-shaped ascending aorta contrast defect with clear uneven contours adjacent to the commissure, 14×11×11 mm in size, (yellow arrow) above the commissure of the right coronary and non-coronary sinuses at the level of the right coronary artery mouth (white arrow)



а



б

Рис. 2. КТ-ангиография аорты. Реконструкция в систолу желудочков: *а* – MPR-реконструкция в косой аксиальной плоскости; *б* – MPR-реконструкция в косой сагиттальной плоскости. Нельзя исключить частичную обструкцию устья правой коронарной артерии образованием в систолу желудочков (желтая стрелка)

Fig. 2. CT angiography of the aorta. Reconstruction in ventricular systole: *a* – MPR-reconstruction in the oblique axial plane; *б* – MPR-reconstruction in the oblique sagittal plane. Partial obstruction of the right coronary artery mouth by the formation in the ventricular systole cannot be excluded (yellow arrow)



Рис. 3. ЧПЭхоКГ. Образование округлой формы, неоднородной структуры в проекции комиссуры между правым и некоронарным синусами

Fig. 3. There is a round-shaped heterogeneous neoplasm in the projection of the commissure between the right coronary and non-coronary sinuses

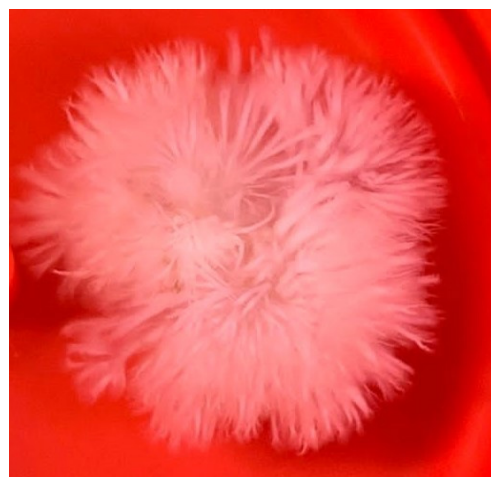


Рис. 4. Интраоперационный материал. Бескапсульное, неоформленное образование неправильной формы, белого цвета, состоящее из множественных сосочковых разрастаний линейной формы

Fig. 4. Intraoperative material. Capsule-free, unformed white neoplasm of irregular shape consisting of multiple linear papillary growths



а



б

Рис. 5. Макропрепарат. Образование серо-белого цвета с нежной папиллярной «пушистой» поверхностью

Fig. 5. Macropreparation. The formation is gray-white in color, with a delicate papillary surface

При поступлении на ЭКГ определялась элевация сегмента ST по нижней стенке. При повторной коронарографии значимых стенозов не выявлено. Пациентка получала консервативную терапию. На 4-е сутки у пациентки возник эпизод фибрилляции желудочков, ритм был восстановлен. Проведен консилиум, где было выдвинуто предположение о возможности развития спонтанной диссекции на незастентированном участке устья правой коронарной артерии с формированием ограничения коронарного кровотока. Была проведена КТ-ангиография грудной аорты без ЭКГ-синхронизации, при которой данных за патологию аорты не получено. Вновь выполнена селективная коронарография: признаков диссекции коронарной артерии не выявлено, однако учитывая рецидивирующие боли, изменения на ЭКГ в виде элевации ST, эпизода фибрилляции желудочков, принято решение стентировать устье правой коронарной артерии (ПКА). Однако, несмотря на оптимальную консервативную терапию, у пациентки рецидивировал болевой синдром. В связи с этим принято решение о переводе пациентки в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении на ЭКГ определялся синусовый ритм, рубцовые изменения по нижней стенке левого желудочка, нарушение реполяризации в виде отрицательных зубцов T во II, III, aVF, V4-V5 отведениях.

По результатам повторной КТ-ангиографии аорты с ЭКГ-синхронизацией, в просвете корня аорты, над комиссурой правого коронарного и некоронарного синусов на уровне устья правой коронарной артерии визуализирован дефект контрастирования овальной формы с четкими неровными контурами, размерами 14×11×11 мм, малым основанием прилежащий к комиссуре (рис. 1). При анализе изображений, реконструированных в систолу, нельзя исключить частичную обтурацию просвета правой коронарной артерии выявленной структурой (рис. 2).

В условиях реанимационного отделения под местной анестезией пациентке проведена транспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) (для прицельной оценки левых камер сердца и восходящей аорты. По данным ЧПЭхоКГ в проекции правого коронарного и некоронарного синусов на аортальной поверхности лоцируется гипермобильное образование до 15 мм диаметром, округлой формы, неоднородной УЗ-плотности с ровными краями. Во время систолы не исключается транзиторная обструкция устья правой коронарной артерии данным образованием (рис. 3).

По результатам клинико-диагностических мероприятий пациентке поставлен диагноз: новообразование сердца в области правого коронарного синуса (фиброэластома? миксома?); острый проникающий инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка (эмболический?); ранняя постинфарктная стенокардия. С учетом рецидивирующих эпизодов стенокардии, фибрилляции желудочков в анамнезе на фоне течения заболевания, определены показания для экстренного оперативного вмешательства.

Проведено оперативное лечение: стернотомия; удаление новообразования аортального клапана в условиях экстракорпорального кровообращения.

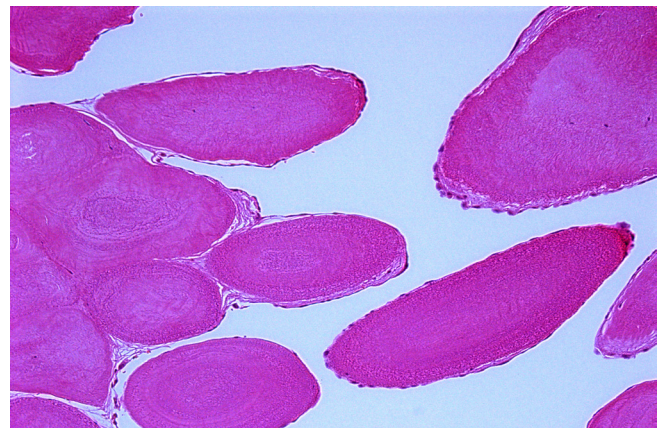


Рис. 6. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином, ×50. Папиллярная фиброэластома представлена фиброзными ворсинками с эндотелиальной выстилкой

Fig. 6. Micropreparation. Staining with hematoxylin and eosin, ×50. Papillary fibroelastoma is represented by fibrous villi with endothelial lining

При ревизии в области комиссуры между правой и некоронарной створками определяется желеобразное бескапсульное неоформленное образование, размерами 2×2 см, прикрепляющееся тонкой ножкой к краю комиссуры и свободному краю некоронарной створки (рис. 3). Образование было удалено, с выполнением клиновидной резекции свободного края некоронарной створки размерами 1×3 мм.

При гистологическом исследовании операционный материал был представлен белой опухолью размерами 1,5×1 см, напоминающей хризантему или анемону, с фиброзной площадкой 0,7×0,3 см (рис. 4–5). При гистологическом исследовании опухоль была представлена множественными фиброзными ворсинками с эндотелиальной выстилкой. Гистологическое заключение: папиллярная фиброэластома (рис. 6).

Послеоперационный период протекал без особенностей. После проведенного лечения и реабилитационных мероприятий пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Папиллярные фиброэластомы считаются вторыми по распространенности доброкачественными первичными опухолями сердца и наиболее распространенными опухолями сердечных клапанов. По некоторым данным, благодаря совершенствованию методов визуализации, папиллярные фиброэластомы считаются, вероятно, наиболее распространенными доброкачественными опухолями сердца [14].

Комплексная диагностика и дифференциальная диагностика папиллярных фиброэластом основана на проведении ЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ и может дополнительно включать КТ или МРТ. Выполнение КТ с ЭКГ-синхронизацией позволяет визуализировать точное анатомическое расположение места прикрепления папиллярной фиброэластомы, размеры образования, его отношение к устьям коронарных артерий [14, 15]. При этом несоблюдение методики исследования и проведение КТ-ангиографии аорты без ЭКГ-синхронизации может дать ложноотрицательный результат из-за двигательных артефактов.

Лечение симптомных папиллярных фиброэластом хирургическое, необходимость хирургического лечения у пациентов без симптомов остается дискуссионной [5, 9, 12, 15].

Представленное клиническое наблюдение подчеркивает необходимость комплексной лучевой диагностики с четким соблюдением методики исследований у пациентов с острым коронарным синдромом, рецидивирующим болевым синдромом и отсутствием значимого стеноза коронарных артерий по данным селективной коронарографии. Выполнение КТ с ЭКГ-синхронизацией сыграло решающую роль в диагностике новообразования аортального клапана, а последующее проведение ЧПЭхоКГ позволило подтвердить наличие образования, сузить дифференциально-диагностический ряд, определить показания для оперативного вмешательства, спланировать его и успешно провести, радикально устранив причину рецидивирующих ишемических явлений.

Заключение

Папиллярная фиброэластома является крайне редкой причиной ишемии миокарда, однако следует помнить о такой возможности при ведении пациентов с нетипичной клинической картиной острого коронарного синдрома. Комплексная лучевая диагностика с проведением КТ с ЭКГ-синхронизацией позволяет визуализировать точную локализацию и размеры образования, исключить другие причины болевого синдрома, а ЧПЭхоКГ позволяет подтвердить наличие флотирующего образования, визуализировать его структуру и характер подвижности. Клиническое наблюдение демонстрирует необходимость неукоснительного соблюдения методики КТ-ангиографии аорты, т.к. проведение исследования без ЭКГ-синхронизации может дать ложноотрицательный результат и увеличить время до постановки диагноза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Nepitella AA, Cadeddu C, Maiani S, Mandas M, Marchetti MF, Montisci R. Papillary fibroelastoma of the aortic valve associated with myocardial infarction, complicated by electrical storm and endoventricular thrombosis. *Eur Heart J Suppl.* 2022;24(Suppl K). Doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac121.567.
2. Ikegami H, Andrei AC, Li Z, McCarthy PM, Malaisrie SC. Papillary fibroelastoma of the aortic valve: analysis of 21 cases, including a presentation with cardiac arrest. *Tex Heart Inst J.* 2015;42(2):131-135. Doi: 10.14503/THIJ-14-4262.
3. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J.* 2003;146(3):404-410. Doi: 10.1016/S0002-8703(03)00249-7.
4. de la Fuente J, Wang Y, Tan N, Kandlakunta H, Tse CS, Click RL. Cardiac Masses (from a 15-Year Experience With 389 Surgical Cases). *Am J Cardiol.* 2022;185:100-106. Doi: 10.1016/j.amjcard.2022.09.013.
5. Cianciulli TF, Soumoulou JB, Lax JA et al. Papillary fibroelastoma: clinical and echocardiographic features

and initial approach in 54 cases. *Echocardiography.* 2016;33(12):1811-1817. Doi: 10.1111/echo.13351.

6. Антонов И.М., Ишевский А.Г., Квитивадзе Н.Г. и др. Острый инфаркт миокарда II типа как следствие фиброэластомы аортального клапана // *Лечебное дело.* – 2017. – № 3. – С. 100–104. [Antonov IM, Ishevskiy AG, Kvitivadze NG, Antonova LN, Muratov MR, Sorkomov MN, Stryuk RI. Type 2 Myocardial Infarction due to Aortic Valve Fibroelastoma. *Lechebnoye delo.* 2017; (3):100-104. (In Russ.)].

7. Приходько В.П., Миронов В.А., Нуждин М.Д. Случай папиллярной фиброэластомы с частичной окклюзией устья левой коронарной артерии // *Патол. кровообр. и кардиохирург.* – 2011. – № 1. – С. 97–99. [Prikladko VP, Mironov VA, Nuzhdin MD. The case of papillary fibroelastoma with partial occlusion of the mouth of the left coronary artery. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya.* 2011;(1):97-99. (In Russ.)].

8. Базылев В.В., Карпукхин В.Г., Палькова В.А. и др. Клиническое наблюдение двух случаев папиллярной фиброэластомы сердца: аортального клапана и клапана легочной артерии // *Мед. визуализ.* – 2016. – № 6. – С. 118–124. [Bazylev VV, Karpukhin VG, Palkova VA, Evtushkin IA, Simonova OI. Clinical Two Cases of Papillary Fibroelastoma Heart: Aortic Valve and the Pulmonary Artery. *Med Visualiz.* 2016;(6):118-124. (In Russ.)].

9. Aquino-Bruno H, Andrade-Cuellar EN, Meléndez-Ramírez G, Roque-Palacios CJ, Morales-Portano JD, Flores-Puente F. Myocardial Infarction Due to Nonvalvular Papillary Fibroelastoma of the Left Coronary Sinus: The Importance of Multimodal Imaging. *CJC Open.* 2022;5(2):158-160. Doi: 10.1016/j.cjco.2022.08.004.

10. Abbas, Anas Mohmoud; BinBrek, Azan Salem; Benny, Sam Codampallil; Al-Assaf, Omar Yousef. Balloon Angioplasty Treatment in Inferior Acute Coronary Syndrome Secondary to Undiagnosed Papillary Fibroelastoma. *Hamdan Med J.* 2020; 13(3):169-171. Doi: 10.4103/HMJ.HMJ_6_20.

11. Chau ATN, Nguyen QH, Pham HN et al. Cardiac papillary fibroelastoma as a cause of acute coronary syndrome. *J Cardiol Cases.* 2022;26(5):379-382. Doi: 10.1016/j.jccase.2022.08.002/.

12. Taha ME, Kumaresan J. Aortic Valve Papillary Fibroelastoma: A Sea Anemone in the Heart, A Case Report. *Cardiol Res.* 2019;10(6):378-381. Doi: 10.14740/cr818.

13. Tadic S, Ilic A, Stefanovic M et al. Case Report: Multimodality Imaging as a Lifeline for Fatal Localization of Valsalva Sinus Fibroelastoma. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8:683534. Doi: 10.3389/fcvm.2021.683534.

14. Zoltowska DM, Sadic E, Becoats K, Ghetiya S, Ali AA, Sattiraju S, Missov E. Cardiac papillary fibroelastoma. *J Geriatr Cardiol.* 2021;18(5):346-351. Doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.05.009.

15. Lin Y, Wu W, Gao L, Ji M, Xie M, Li Y. Multimodality Imaging of Benign Primary Cardiac Tumor. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2543. Doi: 10.3390/diagnostics12102543.

Информация об авторах

Гаялутина Лина Эриковна – врач-рентгенолог, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Lina_erikovna@mail.ru.

Басек Илона Владимировна – канд. мед. наук, доцент, зав. отделом лучевой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Ilona.basek@mail.ru.

Алексеева Дарья Владимировна – зав. отделением лучевой диагностики № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: darja-karpova@yandex.ru.

Ветра Виктория Михайловна – врач-рентгенолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vzaverza@yandex.ru.

Митрофанова Любовь Борисовна – д-р мед. наук, доцент, зав. НИЛ патоморфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Mitrofanova_LB@almazovcentre.ru.

Бендов Дмитрий Валерьевич – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Bendov_DV@almazovcentre.ru.

Урумова Екатерина Леонидовна – младший научный сотрудник, врач функциональной диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tomaska21@yandex.ru.

Труфанов Геннадий Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Trufanovge@mail.ru.

Сидорина Анастасия Сергеевна – ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: anastasia-sidorina@yandex.ru.

Authors information

Galyautdinova Lina E. – Radiologist, Postgraduate Student, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Lina_erikovna@mail.ru.

Basek Ilona V. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Docent, Head, Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Ilona.basek@mail.ru.

Alekseeva Daria V. – Head, Radiation Diagnostics Department № 1, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: darja-karpova@yandex.ru.

Vetra Victoria M. – Radiologist, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vzaverza@yandex.ru.

Mitrofanova Lyubov' B. – MD, Docent, Head, Department of Pathomorphology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Mitrofanova_LB@almazovcentre.ru.

Bendov Dmitry V. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Cardiovascular Surgeon, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Bendov_DV@almazovcentre.ru.

Urumova Ekaterina L. – Junior Researcher, Functional Diagnostician, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tomaska21@yandex.ru.

Trufanov Gennady E. – MD, Professor, Head, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Trufanovge@mail.ru.

Sidorina Anastasia S. – Resident, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: anastasia-sidorina@yandex.ru.

УДК 616-007-053.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-76-80

М. К. ШАПИНА¹, М. И. ГУРОВА¹, Н. А. ИЛЬИНА^{2, 3}

Рецидив врожденной диафрагмальной грыжи у ребенка с врожденным пороком сердца: клиническое наблюдение

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника № 68», Санкт-Петербург, Россия

195426, Россия, Санкт-Петербург, пр. Наставников, д. 20, корп. 1

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 Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

198205, Россия, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 14

E-mail: majyashapina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 29.11.23 г.; принята к печати 27.12.23 г.

Резюме

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) является тяжелым врожденным пороком развития, возникающим в результате замедления процесса закрытия плевроперитонеального канала или несостоятельности диафрагмы, что приводит к смещению органов брюшной полости в грудную полость. Своевременная диагностика рецидива диафрагмальной грыжи в отдаленный период вызывает большие трудности. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 1 г. 8 мес., оперированной по поводу ложной врожденной диафрагмальной грыжи и врожденного порока сердца в период новорожденности. Выполнение рентгенографии грудной клетки на амбулаторном этапе позволило диагностировать рецидив ВДГ и определить срочность госпитализации в стационар, где диагноз был подтвержден методом компьютерно-томографической ангиографии и проведено хирургическое лечение.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа, дети, рентгенография грудной клетки, врожденные аномалии диафрагмы, лучевые методы диагностики

Для цитирования: Шапина М. К., Гурова М. И., Ильина Н. А. Рецидив врожденной диафрагмальной грыжи у ребенка с врожденным пороком сердца: клиническое наблюдение. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):76–80. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-76-80.

UDC 616-007-053.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-76-80

М. К. SHAPINA¹, М. I. GUROVA¹, N. A. ILYINA^{2, 3}

Multimodal radiology diagnostics for recurrent congenital diaphragmatic hernia in a child with congenital heart disease: clinical case

¹ Children's City Polyclinic № 68, Saint Petersburg, Russia

20/1, Nastanovnikov str., Saint Petersburg, Russia, 195426

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

47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067

³ Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

14, Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russia, 198205

E-mail: majyashapina@yandex.ru

Received 29.11.23; accepted 27.12.23

Summary

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a severe congenital malformation that occurs as a result of delayed closure of the pleuroperitoneal canal or the diaphragm failure, which leads to the displacement of abdominal organs into the thoracic cavity. Timely diagnosis of recurrent diaphragmatic hernia in the long-term period causes great difficulties. The article presents a clinical observation of a 1-year-and-8-months old female patient operated on for false congenital diaphragmatic hernia and congenital heart defect during the newborn period. Chest X-ray at the outpatient stage allowed diagnosing a relapse of CDH and determining the urgency of hospitalization. In the hospital, the diagnosis was confirmed by computed tomography, surgical treatment was performed.

Keywords: congenital diaphragmatic hernia, children, chest X-ray, congenital anomalies of the diaphragm, computed tomography, radiation diagnostic methods

For citation: Shapina M. K., Gurova M. I., Ilyina N. A. Multimodal radiology diagnostics for recurrent congenital diaphragmatic hernia in a child with congenital heart disease: clinical case. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(1):76–80. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-76-80.

Введение

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) является тяжелым врожденным пороком развития, возникающим в результате замедления процесса закрытия плевроперитонеального канала или несостоятельности диафрагмы, что приводит к смещению органов брюшной полости в грудную полость [1, 2], характеризующимся высоким уровнем летальности (от 25 до 60 %) на госпитальном этапе [3, 4]. Выявляется в 1 случае на каждые 2000–4000 живорожденных и составляет 8 % от всех случаев врожденных аномалий [4–6]. ВДГ преимущественно является патологией периода новорожденности, но примерно в 10 % случаев она выявляется и в более поздние сроки. Своевременно и правильно проведенное рентгенологическое исследование, такое как рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости и, в более тяжелых случаях, многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) грудной и брюшной полости позволяет выявить различные виды грыж, изучить функциональное состояние диафрагмы, сердца, легких, пищевода, желудка [7–9]. В 20 % случаев ВДГ сочетается с врожденными пороками сердца (ВПС) [3, 8].

Отечественные и зарубежные публикации описывают различные послеоперационные осложнения в хирургии ВДГ [6, 8], среди которых отмечают рецидивы, встречающиеся у 7 % прооперированных больных. При этом отмечается, что приблизительно у половины этих пациентов рецидивы возникают у детей в первый год после операции и в некоторых случаях связаны с ростом ребенка [5, 7, 9, 10].

Своевременная диагностика рецидива диафрагмальной грыжи в отдаленный период вызывает большие трудности [9, 11].

Рецидивы ВДГ чаще всего встречаются при левосторонней локализации патологического процесса и обусловлены недостаточно прочным ушиванием диафрагмального дефекта [3, 10, 12].

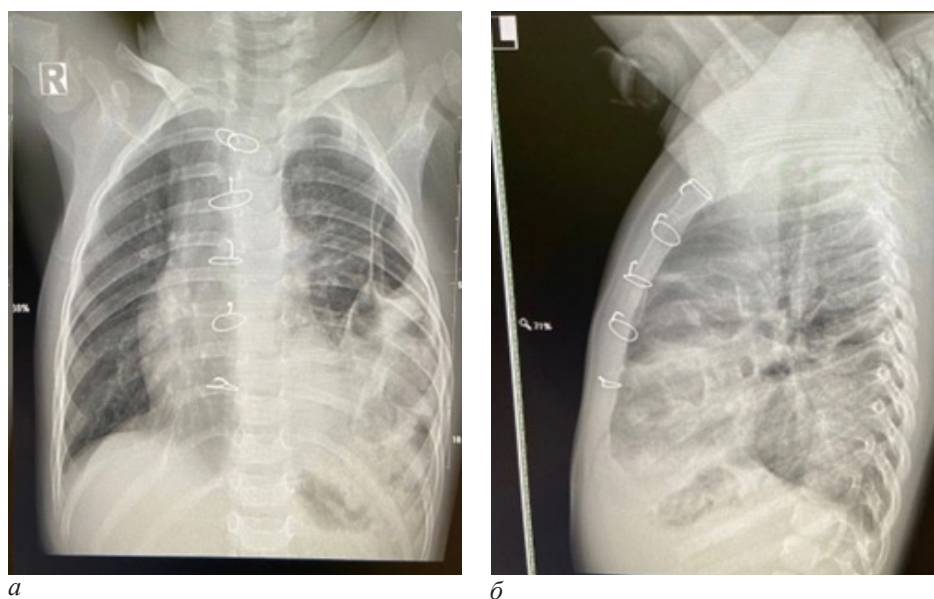
Цель клинического наблюдения – продемонстрировать возможности лучевых методов, особенно рутинной рентгенографии грудной клетки, в своевременной диагностике и определении тактики при рецидиве ВДГ у детей.

Клиническое наблюдение

Девочка, 1 год 8 месяцев. На плановом приеме у хирурга проходила диспансерный осмотр (в анамнезе торакоскопическая пластика левого купола диафрагмы по поводу левосторонней ВДГ в возрасте 1-х суток жизни). Состоит на диспансерном учете у кардиолога по поводу ВПС: субаортальный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), состояние после суживания легочной артерии (ЛА) в возрасте 9 суток жизни, после закрытия ДМЖП, пластики ЛА в возрасте 1 год 16 суток жизни.

Мать предъявляет жалобы на появившуюся у дочери одышку при физической нагрузке, умеренно выраженную слабость. Живот мягкий, безболезненный, послеоперационный рубец без признаков воспаления, сухой.

Хирургом ребенок был направлен на плановую рентгенографию органов грудной клетки в стандартной прямой проекции, которую выполняли на рентгенографическом цифровом аппарате «ОКО – РЦ» (НПК «Электрон», Россия). Была проведена дополнительная левая боковая проекция. В результате данного исследования выявлено: левое легочное поле представлено преимущественно верхней долей,



а

б

Рис. 1. Данные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях выявили: уменьшение объема левого легочного поля за счет визуализируемых в нижних отделах петель кишечника с содержимым, отмечаются единичные спайки. Средостение смещено вправо. В проекции грудины определяются металлические скобки (состояние после оперативного лечения ВПС)

Fig. 1. X-ray data in direct and lateral projections revealed a decrease in the volume of the left pulmonary field due to the intestinal loops with contents visualized in the lower sections; single adhesions are noted. The mediastinum is shifted to the right. In the projection of the sternum, metal brackets are determined (the condition after surgical treatment of CHD)

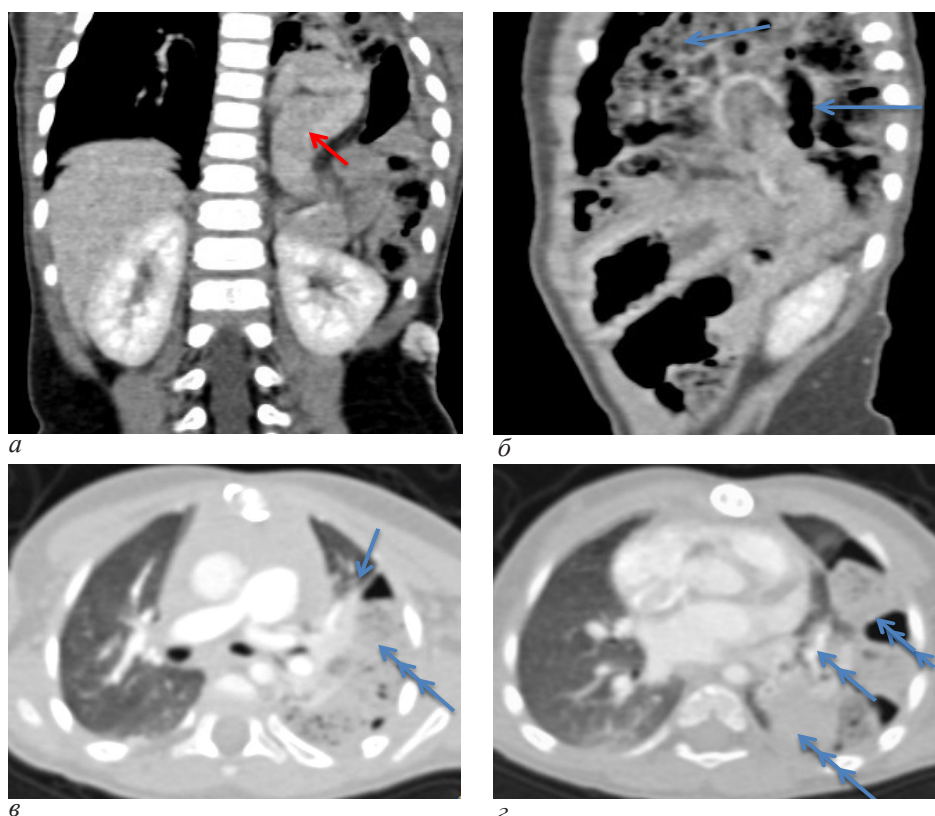


Рис. 2. МСКТ-ангиография, реформации в корональной (а) и сагиттальной (б) плоскости, средостенное окно. Слева в полости плевры визуализируется селезенка (стрелка) и петли кишки (двойная стрелка). Селезенка ротирована (стрелка), ворота открыты латерально, прослеживается ход селезеночной артерии и вены. Пролабирования других органов брюшной полости в грудную полость нет. КТ-срезы в аксиальной плоскости, легочное окно. В полости плевры слева визуализируются селезенка и петли кишки (тройные стрелки). Определяется компрессия нижней доли левого легкого (двойная стрелка), вентиляционные нарушения верхней доли левого легкого (стрелка). Средостение смещено вправо. Металлические скобки на грудице (в, г)

Fig. 2. MDCT angiography, reformations in the coronal (a) and sagittal (б) plane, mediastinal window. On the left, in the pleural cavity, the spleen (arrow) and intestinal loops (double arrow) are visualized. The spleen is rotated (arrow), the hilum is open laterally, the course of the splenic artery and vein can be traced. There is no prolapse of other abdominal organs into the pleural cavity. Axial CT slices, pulmonary window. In the pleural cavity on the left, the spleen and intestinal loops are visualized (triple arrows). Compression of the lower lobe of the left lung (double arrow) and ventilation disorders of the upper lobe of the left lung (arrow) are determined. The mediastinum is shifted to the right. Metal braces are on the sternum (в, г)

пневматизация нижних отделов не прослеживается, в базальных отделах левого легкого визуализируются петли кишки с содержимым. Диагностирован рецидив левосторонней ВДГ (рис. 1).

По результатам рентгенологического исследования ребенок был экстренно госпитализирован. В стационаре на аппарате Somatom Definition AS 64 (Siemens, США) проведена многосрезовая компьютерно-томографическая ангиография (МСКТ-АГ) органов брюшной полости (предыдущая контрольная МСКТ-АГ сердца и грудной полости была выполнена в возрасте ребенка 1 год 9 дней – через 1 год после кардиохирургического оперативного лечения: суживания ЛА). При данной МСКТ-АГ органов брюшной полости была выявлена эквентрация селезенки и петель кишечника в плевральную полость до уровня заднего отрезка IV ребра слева (рис. 2, а, б). Также в зоне сканирования определялись признаки компрессии нижней доли (рис. 2, в), дислокация сегментов, а также вентиляционные изменения верхней доли левого легкого (рис. 2, г).

Ребенку была выполнена операция: тораскопическая пластика диафрагмы (в плевральной полости находились петли кишечника, илеоцекальный угол и селезенка, дефект диафрагмы 4×2 см). Послеоперационный период – без особенностей. Девочка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки после операции.

Через 1 месяц после операции по поводу рецидива ВДГ амбулаторно проведено контрольное обследование: рентгенография органов грудной клетки в стандартных прямой и левой боковой проекциях (рис. 3). Жалоб пациентка не предъявляет, со слов матери, девочка активная.

В литературе имеются различные данные о сроках возникновения и факторах риска рецидива ВДГ [6, 12, 13]. Ali Kamran et al. [10] из бостонской детской больницы, рассматривая факторы риска развития рецидивов ВДГ, которые произошли у 13 пациентов (общая частота рецидивов составила 19 %), отмечают, что рецидивы ВДГ случаются несмотря на хирургические методы пластики данного дефекта.

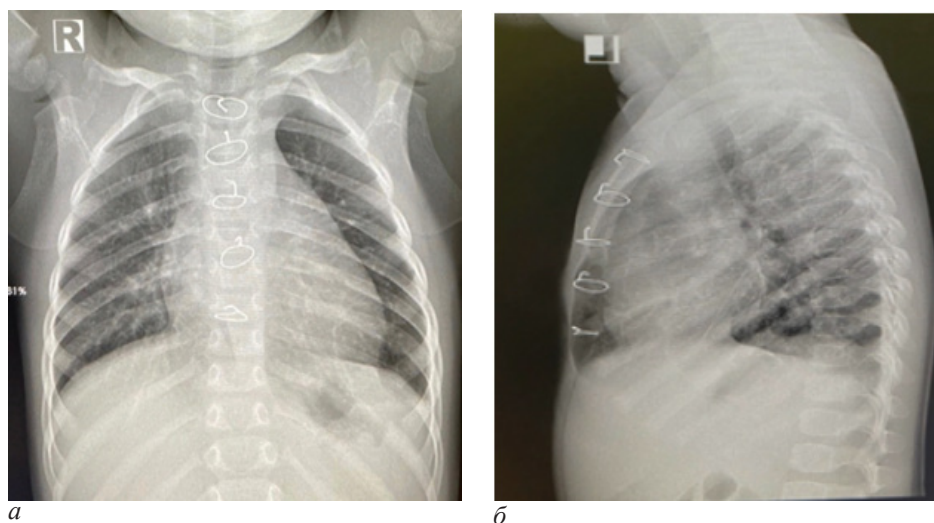


Рис. 3. На контрольных рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и левой боковой проекциях определяется положительная рентген-динамика по сравнению с предыдущим исследованием: увеличение объема и улучшение пневматизации нижних отделов левого легкого. Сердце расположено обычно. Средостение контурируется четко.

Диафрагма с ровным четким контуром. Металлические скобки на груди

Fig. 3. The control chest X-rays in the direct and left lateral projections show positive X-ray – dynamics in comparison with the previous study: an increase in volume and improvement in pneumatization of the lower parts of the left lung. The heart is located normally. The mediastinum is clearly contoured. The diaphragm is with a smooth, clear contour. Metal braces are on the sternum

В некоторых случаях это острая ситуация, такая как ущемление [4, 5, 11]. В других случаях они могут протекать под маской «пневмонии» или, как в данном случае, с жалобами на одышку.

В ряде случаев ВДГ сочетается с различными ВПС: коарктация аорты (КоАо), дефекты перегородок, синдром гипоплазии левых отделов сердца и другие, они описаны в литературе, однако подходы к терапии меняются в течение последних лет [8, 14, 15]. Как правило, коррекция ВПС выполняется через 7–10 суток после лечения ВДГ. М. А. Абрамян и соавторы из Морозовской клинической больницы г. Москвы описывают резекцию КоАо на 10-е сутки после коррекции ВДГ и отмечают, что чаще всего КоАо в сочетании с ВДГ является компонентом гипоплазии левых отделов сердца, что приводит практически к 100 % летальности. Тем не менее в случае с изолированной КоАо результат лечения напрямую зависит от степени гипоплазии легких и персистирующей легочной гипертензии новорожденных, а не от КоАо, которая является хорошо корригируемым пороком сердца [1]. В данном случае у ребенка коррекция ВПС проводилась в 2 этапа: 1) суживание легочной артерии в возрасте 9 суток жизни (через 8 суток после коррекции ВДГ); 2) закрытие ДМЖП и пластика ЛА в возрасте 1 год 16 суток жизни. При этом в возрасте 1 года перед вторым этапом кардиохирургической операции по результатам МСКТ-ангиографии рецидива ВДГ не было.

Данное клиническое наблюдение является уникальным, так как рецидив ВДГ у ребенка был выявлен в результате рутинного рентгенологического исследования грудной клетки, выполненного по поводу одышки при физической нагрузке.

Заключение

Врожденная диафрагмальная грыжа, даже при успешной коррекции в период новорожденности,

может осложняться развитием рецидива, в том числе и в отдаленный период. Сочетание данного порока с ВПС требует более пристального внимания со стороны профильных специалистов и проведения рентгенографии грудной клетки при малейших подозрениях на это состояние.

Стандартная рентгенография органов грудной клетки, выполненная в плановом порядке, является доступным методом и «золотым стандартом» для ранней диагностики и выбора дальнейшей тактики лечения данного осложнения у детей в условиях амбулаторно-поликлинического звена. МСКТ-ангиография грудной и брюшной полости позволяет детализировать все компоненты при рецидиве ВДГ, а также оценить состояние легких, плевральной полости, структур средостения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Cordier AG, Russo FM, Deprest J et al. Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2020;44(1):51163. Doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.002.
2. Топольницкий Е.Б. Диафрагмальные грыжи: учеб. пособие / Е.Б. Топольницкий, Е.С. Дроздов, Р.А. Михед. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2021. – С. 22–29. [Topolnitsky EB. Diaphragmatic hernias: a textbook / EB Topolnitsky, ES Drozdov, RA Mikhed. Tomsk, SibSMU Publishing House, 2021:22–29. (In Russ.).]
3. Лаптева Н.М., Богданова Л.М. Трудный диагноз: врожденная истинная диафрагмальная грыжа в практике врача-педиатра // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – № 31. – С. 43–48. [Lapteva NM, Bogdanova LM. Difficult diagnosis: true congenital diaphragmatic hernia in practice of pediatric physician. *Modern medicine: current issues.* 2014;(31):43–48. (In Russ.).]

4. Лосева Т.Ю. Рентгенологическая диагностика врожденной диафрагмальной грыжи // Бюлл. ВЧЦ СО РАМН. – 2008. – Т. 3, № 61. – С. 97–98. [Loseva TY. X-ray diagnostics of congenital diaphragmatic hernia. Bull ESSC SB RAMS. 2008;3(61):97-98. (In Russ.)].
5. Al-Iede MM, Karpelowsky J, Fitzgerald D. Recurrence of diaphragmatic hernia: modifiable and unmodifiable risk factors. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(4):394-401. Doi: 10.1002/ppul.23305.
6. Ловская И.И., Чепурной М.Г., Чепурной Г.И. и др. Послеоперационные рецидивы врожденной диафрагмальной грыжи // Мед. вестн. Сев. Кавк. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 1–3. [Lovskaya II, Chepurnoy MG, Chepurnoy GI, Katsupuev VK, Rozin BG. Postoperative recurrence of congenital diaphragmatic hernia. *Med News North Caucasus.* 2014;9(1):1-3. (In Russ.)]. Doi: 10.14300/mnnc.2014.09005.
7. Kumbhar S, Siddiqui S, Thakrar P. Avoiding misdiagnosis in postnatal presentation of congenital diaphragmatic hernia: A report of two cases and review of radiologic features. *Radiol Case Rep.* 2019;14(10):1288-1292. Doi: 10.1016/j.radcr.2019.07.016.
8. Абрамян М.А., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. и др. Сочетание врожденной диафрагмальной грыжи с коарктацией аорты // Акушерство и гинекол. – 2014. – № 3. – С. 78–80. [Abramyan MA, Podurovskaya YL, Burov AA, Volkova NN, Shetikova OV, Degtyarev DN, Sukhoi GT. Combination of congenital diaphragmatic hernia with aortic coarctation. *Obstetrics and gynecol.* 2014;(3):78-80. (In Russ.)]. Doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-31-37.
9. Horiguchi K, Lee S-W, Shimizu T et al. Recurrence of a congenital diaphragmatic hernia 57 years postoperatively: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(3):e28650. Doi: 10.1097/MD.00000000000028650.
10. Kamran A, Zendejas B, Demehri FR et al. Risk factors for recurrence after thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2018;53(11):2087-2091. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.04.007.
11. Nakanishi Y, Ozawa R, Kurahashi Y et al. A case report of diaphragmatic incisional hernia developed 18 years after application of diaphragmatic eventration in infancy. *J Jpn Surg Assoc.* 2019;80(3):508-512. Doi: 10.3919/jjsa.80.508.
12. Heiweggen K, van Heijst AF, Daniels-Scharbatke H et al. Congenital diaphragmatic eventration and hernia sac compared to CDH with true defects: A retrospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 2020;179(6):855-863. Doi: 10.1007/s00431-020-03576-w.
13. Putnam LR, Gupta V, Tsao K et al. Factors associated with early recurrence after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg.* 2017;52(6):928-932. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.03.011.
14. Машинец Н.В. Диафрагмальная грыжа плода (диагностика, лечение, постнатальные исходы) // Акушерство и гинекол. – 2016. – № 2. – С. 20–26. [Mashinets NV. Diaphragmatic hernia of the fetus (diagnosis, treatment, postnatal outcomes). *Obstetrics and gynecol.* 2016;(2):20-26. (in Russ.)]. Doi: 10.18565/aig.2016.2.20-26.
15. Wagner R, Montalva L, Zani A, Keijzer R. Basic and translational science advances in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2020;44(1):151170. Doi: 10.1053/j.semperi.2019.07.009.

Информация об авторах

Шапина Майя Константиновна – зав. отделения, врач-рентгенолог отделения рентгенологии, СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0001-4628-6310, e-mail: majyashapina@yandex.ru.

Ильина Наталья Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

Гурова Мария Игоревна – канд. мед. наук, врач-педиатр высшей категории, зав. поликлинического отделения № 68, СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 68», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0006-0376-5529, e-mail: guzdg68po68@mail.ru.

Authors information

Shapina Maiia K. – Radiologist, SOGAZ Multidisciplinary Medical Centre, Head, Radiology Department, Children's City Polyclinic № 68, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0001-4628-6310, e-mail: majyashapina@yandex.ru.

Ilyina Natalia A. – MD, Professor, Radiology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

Gurova Maria I. – High-Category Pediatrician, Candidate of Medical Sciences (PhD), Head, Outpatient Department, Children's City Polyclinic № 68, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0006-0376-5529, e-mail: guzdg68po68@mail.ru.

УДК 616-007-053.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-81-86

С. Б. РУССКИХ¹, Н. А. ИЛЬИНА^{1, 2}, О. И. УСКОВ¹

Редкий случай врожденного порока сердца: атрезия общей легочной вены

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия
198205, Россия, Санкт-Петербург, Авангардная ул., 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
E-mail: borisrusk@gmail.com

Статья поступила в редакцию 18.12.23 г.; принята к печати 29.01.24 г.

Резюме

Атрезия общей легочной вены – редкий врожденный порок сердца, при котором венозный возврат из легких осуществляется через четыре легочные вены в полость за ними без соединения с камерами сердца. В статье представлено клиническое наблюдение новорожденного ребенка с данным пороком. Выполнение компьютерной томографии позволило визуализировать отсутствие дренирования легочных вен в типичном месте, а также наличия общего венозного коллектора. На основании полученных данных был выставлен точный диагноз.

Ключевые слова: аномалия развития, врожденный порок сердца, компьютерная томография, атрезия общей легочной вены

Для цитирования: Русских С. Б., Ильина Н. А., Усков О. И. Редкий случай врожденного порока сердца: атрезия общей легочной вены. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):81–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-81-86.

UDC 616-007-053.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-81-86

S. B. RUSSKIKH¹, N. A. ILYINA^{1, 2}, O. I. USKOV¹

A rare case of congenital heart disease: common pulmonary vein atresia

¹ Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia
14, Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russia, 198205

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067
E-mail: borisrusk@gmail.com

Received 18.12.23; accepted 29.01.24

Summary

Common pulmonary vein atresia is a rare congenital heart disease, in which the venous return from the lungs flows through the four pulmonary veins into the cavity behind them without connection to the heart chambers. The article presents a clinical case of a newborn child with this malformation. Computed tomography showed a lack of pulmonary vein drainage in a typical location as well as the presence of a common venous collector. On the basis of the data obtained we made a correct diagnosis.

Keywords: development anomaly, congenital heart disease, computed tomography, common pulmonary vein atresia

For citation: Russkikh S. B., Ilyina N. A., Uskov O. I. A rare case of congenital heart disease: common pulmonary vein atresia. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(1):81–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-81-86.

Введение

У новорожденных тяжелая обструкция венозного возврата часто сопровождается соответствующей клинической и рентгенологической картиной, и, в зависимости от типа, некоторые варианты пороков подвергаются хирургической коррекции [1]. Впервые в 1962 году Lucas et al. описали три случая атрезии общей легочной вены. К 2008 г. Vaideswaar et al. указали, что задокументированное общее чис-

ло данного порока в литературе равняется 25 [2–3], которое к 2015 г. увеличилось до 35 (Perez et al.) [4]. Действительное количество пациентов, наиболее вероятно, больше этого числа, вследствие отсутствия возможностей пренатальной диагностики и трудностей адекватной постановки диагноза постнатально.

Цель клинического наблюдения – продемонстрировать возможности КТ-ангиографии в визуализации



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции. В легких пневматизация диффузно снижена. Легочный рисунок усилен за счет интерстициально-сосудистой составляющей. Корни легких не дифференцируются. Паракардиально и в обеих плевральных полостях свободный газ. Дренаж в удовлетворительном состоянии

Fig. 1. Chest X-ray in direct projection. Diffuse reduction of lung pneumatization. Pulmonary pattern is increased due to interstitial-vascular component. Lung roots are not differentiated. Paracardially and in both pleural cavities there is free gas. Drainage is placed correctly

структур сердца у новорожденного ребенка, проведении дифференциальной диагностики.

Клиническое наблюдение

Доношенный ребенок, мальчик, весом 2680 г, от второй беременности, протекавшей на фоне хронического цистита, инфекции мочевыводящих путей, мочекаменной болезни, уреаплазмоза, ОРВИ в 1-м триместре. При рождении состояние удовлетворительное, ухудшение состояния на 6-й минуте за счет нарастания дыхательной недостаточности, диффузного цианоза, ребенок интубирован, переведен на ИВЛ. Направлен в ОРИТН. При проведении рентгенологического исследования легких выявлен пневмоторакс слева. Проведен торакоцентез, установлен плевральный дренаж. Состояние ребенка оставалось крайне тяжелым за счет нарастания дыхательной недостаточности, нарушений гемодинамики, неврологической симптоматики на фоне напряженного пневмоторакса с рождения, возможного течения внутриамниотической инфекции (ВАИ). Мальчик был заподозрен врожденный порок легких, сердца. Начато ингаляционное введение оксида азота с сомнительным эффектом. Был переведен в ОРИТН ДГМ КСЦ ВМТ в критическом состоянии. На рентгенограммах органов грудной клетки – выраженное снижение пневматизации легочной ткани с наличием свободного газа в обеих плевральных полостях и паракардиально (рис. 1).

В неотложном порядке на консультацию был приглашен врач–детский кардиолог, проведена ЭХО-КГ.

Диагностирован врожденный порок сердца: Тотальный аномальный дренаж легочных вен (?). Дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток. Нельзя исключить обструкцию легочных вен с учетом низкой оксигенации (сатурация 45–60 %).



Рис. 2. КТ-ангиография, аксиальный срез. Отсутствие визуализации легочных вен в типичном месте, левое предсердие представляет собой «замкнутую» камеру (1)

Fig. 2. CT-angiography, axial view. No visualization of pulmonary veins in typical place, left atrium presented as an «enclosed» chamber (1)

Показано в экстренном порядке проведение МСКТ-ангиографии по жизненным показаниям с решением вопроса об уточнении анатомии порока сердца и необходимости срочного оперативного вмешательства. Исследование выполнено на компьютерном томографе Siemens Definition AS 64, с использованием контрастного вещества «Ультравист – 300» в объеме 8 мл со скоростью 0,5 мл/с. Протокол выполнения МСКТ-ангиографии сердца у новорожденных включает в себя выполнение исследования под общей анестезией («Севоран»), с ЭКГ-синхронизацией и использованием автоматического инжектора. В данном случае, как и в большинстве таких исследований, трекер-боллус был установлен на правые камеры сердца. У новорожденных контрастное вещество вводится внутривенно из расчета 1,5–2 мл/кг веса. В приведенном клиническом наблюдении для улучшения визуализации структур сердца в связи с малым весом и возрастом пациента (10 часов жизни) было принято решение ввести контрастное вещество из расчета 3 мл/кг веса.

При МСКТ-ангиографии сердце правосформированное, леворасположенное. Аорта отходит типично от левого желудочка. Широкий артериальный проток диаметром до 7,2 мм. Легочная артерия отходит типично от правого желудочка, признаков расширения ствола и ее ветвей нет. Отмечается отсутствие визуализации легочных вен с резким сужением просветов и фрагментарным контрастированием без дифференцировки типичного хода и места дренирования (рис. 2). Дополнительных венозных коллекторов нет. В правом легком отмечаются две венозные структуры без наличия общего коллектора и места дренирования (рис. 3). Определяется интерстициальная эмфизема и интерстициальный отек легких (рис. 4). В полости плевры с обеих сторон в передних отделах, больше

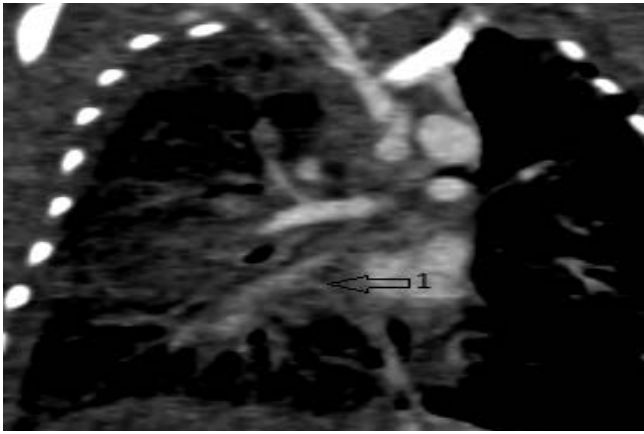


Рис. 3. КТ-ангиография, корональный срез. Две венозные структуры в правом легком без общего коллектора и места дренирования (1)

Fig. 3. CT-angiography, coronal view. Two venous structures in the right lung without a common collector and drainage place (1)



Рис. 4. КТ-ангиография, аксиальный срез. Пневмоторакс (1), интерстициальный отек легких (2)

Fig. 4. CT-angiography, axial view. Pneumothorax (1), interstitial lung edema (2)

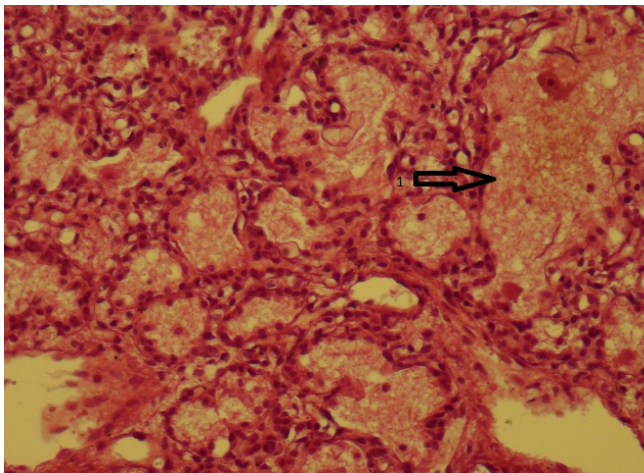


Рис. 5. Данные гистологического исследования, микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$. Легочная ткань нормально сформированная, с наличием белкового субстрата (1)

Fig. 5. Histological examination data, micropreparation. Hematoxylin and eosin staining, $\times 20$. Lung tissue is developed normally, with the presence of protein substrate (1)

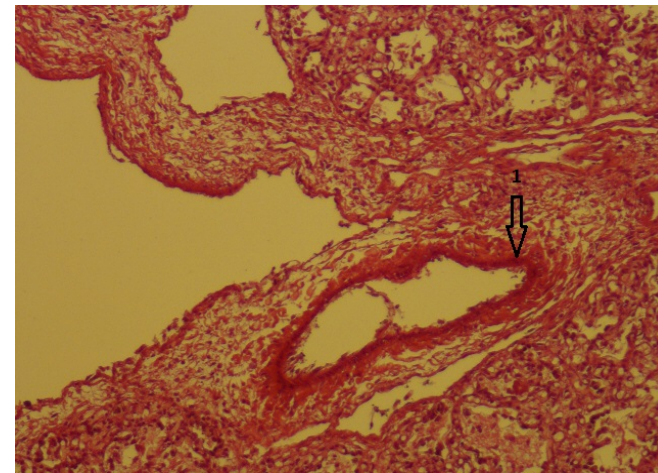


Рис. 6. Данные гистологического исследования, микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$. Лимфатический сосуд (1) на фоне отека интерстиция легких

Fig. 6. Histological examination data, micropreparation. Hematoxylin and eosin staining, $\times 10$. Lymphatic vessel (1) visualized against lung interstitial edema background

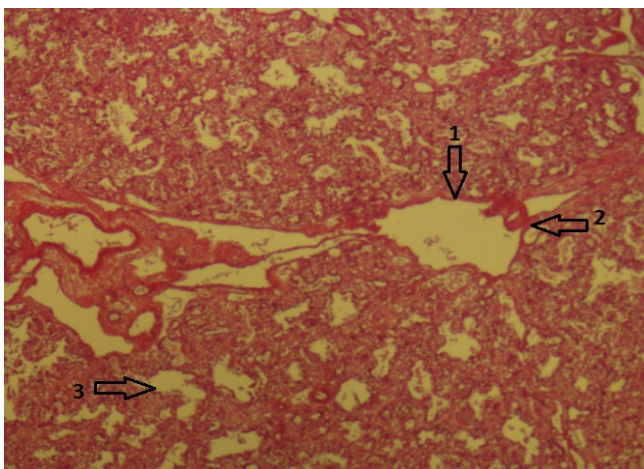


Рис. 7. Данные гистологического исследования, микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$. Альвеолы (1) с альвеолярными макрофагами (2) внутри, расширенный просвет капилляров (3)

Fig. 7. Histological examination data, micropreparation. Hematoxylin and eosin staining, $\times 10$. Alveoli (1) with alveolar macrophages (2) inside, dilated capillary lumen (3)

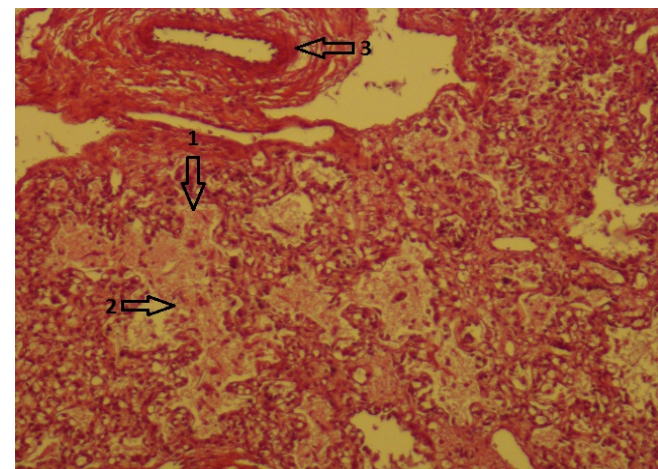


Рис. 8. Данные гистологического исследования, микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$. Альвеолы (1), заполненные белком (2), альвеолоцитами (3)

Fig. 8. Histological examination data, micropreparation. Hematoxylin and eosin staining, $\times 10$. Alveoli (1) filled with protein (2), alveolocytes (3)

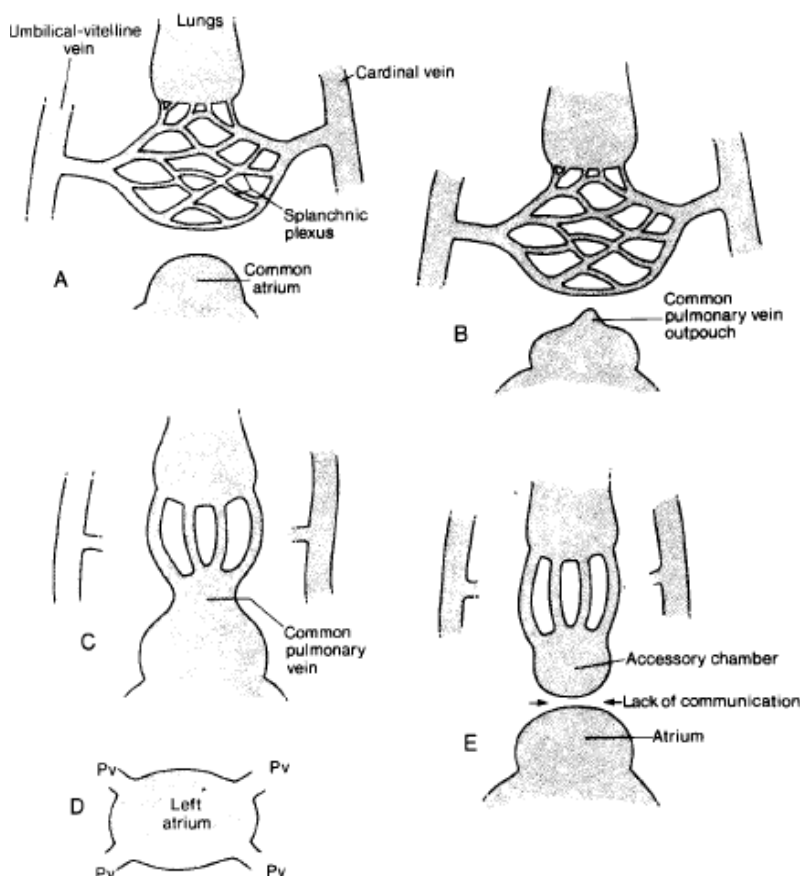


Рис. 9. Эмбриологическое развитие нормальных легочных вен и атрезия общей легочной вены (адаптировано из S. Khonsari, J Thoracic Cardiovas Surg 83:445, 1982 г.)

Fig. 9. Embryologic development of normal connections on pulmonary veins (Pv) to left atrium as well as common pulmonary vein atresia (adapted from S. Khonsari, J Thoracic Cardiovas Surg 83:445, 1982)

справа, определяется свободный воздух. Жидкость в правой плевральной полости и по горизонтальной междолевой щели с диастазом листков плевры до 14 мм, минимально – в левой плевральной полости.

Заключение: КТ-картина двустороннего пневмоторакса, интерстициальной эмфиземы (синдром утечки воздуха). Двусторонний гидроторакс. Признаки интерстициального отека легких. Отсутствие дифференцировки легочных вен (резкое снижение венозного возврата с уменьшением калибра легочных вен? атрезия?). Данных за тотальный аномальный дренаж нет. Открытый артериальный проток. Для оценки венозного возврата легких рекомендована селективная ангиография (АГ).

Выполнена диагностическая ангиография сердца – периферия легочных артерий и легочные вены с обеих сторон не визуализируются.

У ребенка диагностирован редкий критический врожденный порок сердца — атрезия легочных вен. Порок некурабельный. Вариантов хирургической коррекции данной патологии не существует. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, спустя 12 часов после рождения зафиксирована смерть ребенка. При гистологическом исследовании легочная ткань нормально сформированная, зрелая, с белковым субстратом (рис. 5); отек интерстициальной ткани с наличием расширенной лимфатической щели (рис. 6). На фоне просветов альвеол с альвеолярными макро-

фагами внутри – расширенный просвет капилляров (рис. 7). Альвеолы заполнены белком, альвеолоцитами (рис. 8).

При аутопсии было выявлено, что две легочные вены справа и слева соединяются вместе в единый конгломерат без дренирования в левое предсердие, которое представлено ушком.

Обсуждение результатов

Пороки сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой формой врожденных аномалий, а перинатальная смерть от них является наиболее частой причиной младенческой смертности [5]. Общая легочная вена формируется как «выпячивание» из левого предсердия [6]. В период эмбриогенеза сосудистое русло легких образуется из спланхического сплетения, которое не имеет связи с сердцем, однако соединяется с передними кардиальными и желточно-брыжеечными венами. Выпячивание левого предсердия соединяется с сосудистым руслом легких общей легочной веной, которая полностью соединяется с левым предсердием в течение первого месяца внутриутробного периода развития. При этом присоединении связи спланхического сплетения исчезают. Легочная вена, вначале единая, делится на парные легочные вены, которые в свою очередь также делятся на две самостоятельно впадающие в левое предсердие ветви (рис. 9). Атрезия общей

легочной вены возникает в результате порока в достаточно позднем периоде, после того, как примитивные связи между спланхическим сплетением и системными венами регрессируют. На более ранней стадии, когда связи все еще присутствуют, возникает тотальный аномальный дренаж легочных вен, который не имеет большого гемодинамического значения во внутриутробном периоде, так как легочный кровоток минимален, оксигенация крови не нарушена, а правый желудочек играет ведущую роль. МСКТ полезна в оценке венозной системы легких и легочной паренхимы [7]. Оперативное вмешательство при тотальном аномальном дренаже подразумевает перемещение общего коллектора легочных вен в левое предсердие [8]. В литературе описан случай сочетания супракардиального тотального аномального дренажа легочных вен и атрезии общей легочной вены левых и правых нижних легочных вен со слепым конфлюэнсом и атрезии верхней левой легочной вены [9].

В условиях отсутствия хирургического вмешательства, ранняя выживаемость возможна при наличии коллатерального сообщения между легочными и системными венами [10]. Известны случаи, когда новорожденные доживали до 28 дней без крупного соединения легочных вен и левого предсердия или системного кровотока, однако у этих пациентов были выявлены мелкие коллатеральные сосуды; у одного 3-дневного пациента были выявлены расширенные бронхиальные вены и коллатеральный анастомозирующий сосуд с варикозно расширенными венами пищевода [11]. В представленном нами клиническом наблюдении анастомозирующих сосудов выявлено не было. Крупные лимфатические сосуды, сохраняющиеся у плода и новорожденного, помогают уменьшить выраженность интерстициального легочного отека, а также являются индикатором легочной гипертензии [12].

Новорожденные, имеющие атрезию общей легочной вены, страдают тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью с первых минут жизни. Данные клинических наблюдений и рентгенографии не позволяют поставить точный диагноз. В некоторых случаях диагноз неверно трактуется как тотальный аномальный дренаж легочных вен, и только при помощи эхокардиографии, КТ-ангиографии и селективной ангиографии можно установить атрезию общей легочной вены. К сожалению, даже при наличии верного диагноза, прогноз для жизни неблагоприятный и зависит от наличия значительного в размерах венозного конфлюэнса, которого у описанного пациента не наблюдалось. Без оперативного лечения данный порок фатален во всех случаях [13]. Коррекция порока возможна путем формирования анастомоза между левым предсердием и общей легочной веной [14]. Среди всех зафиксированных случаев атрезии общей легочной артерии только 5 пациентов были подвергнуты успешному хирургическому вмешательству [15]. Представленный случай доказывает, что необходимо быстро поставить точный диагноз для установления возможностей хирургического вмешательства, что требует мультидисциплинарного подхода.

Заключение

Атрезия общей легочной вены – крайне редкий врожденный порок сердца, который должен быть включен в дифференциально-диагностический ряд при обследовании новорожденных с нарастающей респираторной и сердечно-сосудистой недостаточностью в первые минуты жизни. Решающую роль в визуализации структур сердца, подтверждении отсутствия общего венозного коллектора, определении наличия легочных вен имеет МСКТ-ангиография, выполненная по экстренным показаниям.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература/References

1. Lucas RV, Woolfrey BF, Anderson RC et al. Atresia of the common pulmonary vein. *Pediatrics*. 1962;29:729-739.
2. Vaideeswar P, Tullu MS, Sathe PA et al. Atresia of common pulmonary vein: a rare congenital anomaly. *Congenit Heart Dis*. 2008;3(6):431-434. Doi: 10.1111/j.1747-0803.2008.00225.x.
3. Deshpande, JR, Kinare, SG. Atresia of the common pulmonary vein. *Int J Cardiol*. 1991;30(2):221-226. Doi: 10.1016/0167-5273(91)90099-b.
4. Perez M, Susheel Kumar TK, Briceno-Medina M et al. Common pulmonary vein atresia: report of three cases and review of the literature. *Cardiol Young*. 2015;26(4):636-637. Doi: 10.1017/S1047951115002334.
5. Qartermain MD, Pasquali SK, Hill KD, Goldberg DJ, Huhta JC, Jacobs JP et al. Variation in prenatal diagnosis of congenital heart disease in infants. *Pediatrics*. 2015;136(2):e378-85. Doi: 10.1542/peds.2014-3783.
6. Nakamura Y et al. An extremely rare variant of pulmonary venous atresia. *Ann Thoracic Surg*. 2016;101(6):2382-2384. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.085.
7. Romberg EK et al. Computed tomography of pulmonary veins: review of congenital and acquired pathologies. *Pediatr Radiol*. 2022;52(13):2510-2528. Doi: 10.1007/s00247-021-05208-3.
8. Науменко Е.И., Гришуткина И.А., Назарова И.С. и др. Трудности диагностики врожденного порока сердца – инфраккардиальной формы тотального аномального дренажа легочных вен. *Клинический случай // Совр. пробл. науки и обр.* – 2021. – № 6. [Naumenko EI, Grishutkina IA, Nazarova IS, Samoshkina ES, Tyagushtva EN, Shirokova AA. Difficulties in diagnosing congenital heart disease – an infracardial form of total abnormal drainage of the pulmonary veins. *Clin case*. 2021;(6). (in Russ.)]. Doi: 10.17513/spno.31288.
9. Yamada S et al. Total anomalous pulmonary vein drainage: report of an autopsy case associated with atresia of the common pulmonary vein and left superior pulmonary vein. *Pathol Int*. 2011;61(2):93-98. Doi: 10.1111/j.1440-1827.2010.02617.x.
10. Nagasawa H, Hirata K. Specific echocardiographic findings useful for the diagnosis of common pulmonary vein atresia. *Pediatr Rep*. 2015;7(4):6228. Doi: 10.4081/pr.2015.6228.
11. Dudell GG, Evans ML, Krous HF et al. Common pulmonary vein atresia: the role of extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics*. 1993;91(2):403-410. 12. Mas C, Cochrane A, Menahem S et al. Common pulmonary vein atresia: a diagnostic and therapeutic challenge. *Pediatr Cardiol*. 2000;21(5):490-492. Doi: 10.1007/s002460010119.

13. Suzuki T, Sato M, Murai T, Fukuda T. Successful surgical repair of common pulmonary vein atresia in a newborn. *Pediatr Cardiol.* 2001;22(3):255-257. Doi: 10.1007/s002460010217.

14. Dominguez Garcia O, Granados Ruiz MA, Sanchez-Redondo MD et al. A difficult emergency surgical diagnosis: atresia of the common pulmonary vein. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(7):989-991. Doi: 10.1007/s00246-008-9320-2.

15. Glenn T, Honold J, Printz BF, Mueller D. Common pulmonary vein atresia. *Cardiol young.* 2022;32(4):668-670. Doi: 10.1017/S1047951121003565.

Информация об авторах

Русских Софья Борисовна – врач-рентгенолог, СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-00002-5770-1049, e-mail: borisrusk@gmail.com.

Ильина Наталья Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», врач-рентгенолог, СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр

высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: Ilyina-natal@mail.ru.

Усков Олег Игоревич – врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отделением, СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0001-5690-0046, e-mail: uskovo60@gmail.com.

Authors information

Russkikh Sofia B. – Radiologist, St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-00002-5770-1049, e-mail: borisrusk@gmail.com.

Ilyina Natalya A. – MD, Professor, Radiology Diagnostics Department, Mechnikov North-Western State Medical University; Radiologist, St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: Ilyina-natal@mail.ru.

Uskov Oleg I. – Pathologist, Head, Pathological Anatomy Department, St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0001-5690-0046, e-mail: uskovo60@gmail.com.

УДК 616.24

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-87-99

Н. А. ИЛЬИНА^{1, 2}, К. В. ПРУСАКОВА², А. Л. АЛЕКСЕЕВА²

Редкие интерстициальные заболевания легких у младенцев

¹ 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

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

198205, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 14

E-mail: ksenya.rush@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.12.23 г.; принята к печати 27.12.23 г.

Резюме

Диагностика интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у младенцев вызывает значительные сложности ввиду того, что дифференциальный ряд охватывает более 200 вариантов нозологий с общей предполагаемой распространенностью 1,6–46 на 100 000, по данным ряда исследований. Таким образом, ИЗЛ младенцев встречаются в 10 раз реже, чем у взрослых. Спектр ИЗЛ младенцев существенно отличается от спектра заболеваний, наблюдаемого у детей старшего возраста и взрослых. Интерес к теме ИЗЛ младенцев возрос за последние 20 лет, о чем свидетельствуют опубликованные результаты многочисленных исследований и обзоров, созданы мультидисциплинарные группы и респираторные общества, такие как Американское торакальное общество (ATS), Европейское респираторное общество по сотрудничеству в области клинических исследований детей с ИЗЛ (ERS CRC chILD-EU), Французский справочный центр редких заболеваний легких (RespiRare) и т. д. В данной лекции обсуждаются последние достижения в изучении и диагностике ИЗЛ младенцев, особое внимание уделяется редким и ультраредким типам ИЗЛ. Кроме того, обсуждаются вопросы этапов диагностического поиска и возрастающая роль компьютерной томографии.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких младенцев, диффузные заболевания легких, дефицит белков системы сурфактанта, врожденная альвеолярная дисплазия, компьютерная томография

Для цитирования: Ильина Н. А., Прусакова К. В., Алексеева А. Л. Редкие интерстициальные заболевания легких у младенцев. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):87–99. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-87-99.

UDC 616.24

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-87-99

N. A. ILYINA^{1, 2}, K. V. PRUSAKOVA² A. L. ALEKSEEVA²

Rare interstitial lung diseases in infants

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067

² Saint Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, Saint Petersburg, Russia

14, Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russia, 198205

E-mail: ksenya.rush@mail.ru

Received 01.12.23; accepted 27.12.23

Summary

The diagnosis of interstitial lung disease in infants (chILD) is challenging due to the fact that the differential range encompasses more than 200 variants of nosologies with an overall estimated prevalence of 1.6–46 per 100,000 according to several studies. Thus, chILDs are 10 times less common than in adults. The chILD disease spectrum differs significantly from that seen in older children and adults. Interest in the topic of chILD has increased over the past 20 years, as evidenced by the published results of numerous studies and reviews. Also, multidisciplinary groups and respiratory societies have been established, such as the American Thoracic Society (ATS), the European Research Collaboration for Children's Interstitial Lung Disease (ERS CRC chILD-EU), the French National Reference Center for Rare Respiratory Diseases in Children (RESPIRARE), etc. This article discusses recent advances in the study and diagnosis of chILD, with a special focus on rare and ultra-rare types of chILD. In addition, the stages of the diagnostic search and the increasing role of computed tomography are discussed.

Keywords: infant interstitial lung disease, diffuse lung disease, surfactant system protein deficiency, congenital alveolar dysplasia, computed tomography

For citation: Ilyina N. A., Prusakova K. V., Alekseeva A. L. Rare interstitial lung diseases in infants. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(1):87–99. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-87-99.

Введение

Интерстициальные заболевания легких младенцев представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний, включающую более 200 различных нозологий, характеризующихся большим разнообразием клинических проявлений, рентгенологических и патологических особенностей и исходов [1]. Несмотря на то, что эти заболевания называются «интерстициальными заболеваниями легких», большинство из них не демонстрируют поражения исключительно интерстиция, изменения также затрагивают альвеолярное пространство, например, при легочном альвеолярном протеинозе (ЛАП), или плевру и субплевральную паренхиму легких, как при плевропаренхиматозном фиброэластозе (ППФЭ), а также эндотелий сосудов [2], поэтому, во все большем количестве публикаций последнего времени используется термин диффузного заболевания легких (ДЗЛ) [3–5].

Интерстициальные заболевания легких младенцев относятся к редким и тяжелым заболеваниям. Общая предполагаемая распространенность ИЗЛ младенцев составляет 1,6–46 на 100 000, по данным ряда исследований [1, 3, 6–8]. Таким образом, они встречаются примерно в 10 раз реже, чем у взрослых, причем некоторые из них являются чрезвычайно тяжелыми. Распространенность и заболеваемость, вероятно, сильно недооценены из-за ошибочного диагноза, отсутствия кода МКБ и отсутствия общего регистра. Кроме того, статистика распространенности ИЗЛ младенцев может быть заниженной, в связи с отсутствием специфичности симптомов, четких рекомендаций по диагностике данных заболеваний, а также в связи с некоторыми сложностями в доступности генетических исследований. Общая смертность при ИЗЛ у детей составляет около 15 % [9, 10], однако при отдельных нозологиях, таких как врожденная альвеолярная дисплазия (ВАД), альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (АКД) и некоторых генетически обусловленных дефицитов белков сурфактанта, смертность может достигать 100 % [11].

Поэтапный подход к этиологическому диагнозу включает специальные исследования, проводимые в экспертных центрах. Созданы мультидисциплинарные группы и респираторные общества, такие как Американское торакальное общество (ATS), Европейское респираторное общество по сотрудничеству в области клинических исследований детей с ИЗЛ (ERS CRC chILD-EU), Французский справочный центр редких заболеваний легких (RespiRare) [1, 2, 8, 12]. Изучение ИЗЛ младенцев ведется и в отечественных клиниках и лабораториях: НИИ пульмонологии в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; Российский университет дружбы народов, Москва; «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург и другие [5, 13, 14].

Этиологический диагноз у каждого пациента должен быть установлен без длительных задержек, поэтапно, начиная от истории болезни, симптомов, лабораторных данных и результатов лучевых методов исследований до расширенного генетического

анализа и специализированных процедур, включая бронхоальвеолярный лаваж и биопсию, при необходимости.

Несмотря на современные возможности, около 6–12 % ИЗЛ младенцев, по подсчетам разных авторов, остаются в категории ИЗЛ с неустановленной этиологией [7, 15].

Классификация

В 2004 г. Clement et al. [16] предложили первую классификацию ИЗЛ у детей, основанную на этиологии и физиопатологии, она была тесно связана с системой классификации ИЗЛ у взрослых. Данный подход не был уместен для применения к классификации ИЗЛ у детей: например, гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии у взрослых редко, если вообще когда-либо, наблюдается в младенчестве или в раннем детстве. Более того, морфологические закономерности, встречающиеся в обеих возрастных группах, часто имеют разные этиологические и прогностические значения. Таким образом, для детей необходимо было создать адаптированные к возрасту системы классификации, сначала основанные на гистологии, а затем с учетом мультидисциплинарной диагностики [17]. В дальнейшем классификация была расширена Deutsch et al. в 2007 г. [18] на основании биопсий легких, собранных у детей до 2 лет. Позже была введена дополнительная подклассификация, отделяющая ИЗЛ, специфичную для младенческого возраста, от ИЗЛ, встречающихся в других возрастных категориях, опять же на основе этиологических и патологических критериев [19]. В настоящее время используется классификация ИЗЛ у детей, предложенная Американским торакальным обществом в 2013 г. (рис. 1) [20], адаптированный перевод опубликован Е. В. Бойцовой, Д. Ю. Овсянниковым, М. А. Беляшовой [5]. В Европе в настоящее время также используется система категоризации пациентов с диффузными заболеваниями легких у детей, предложенная M. Griese, A. Irnstetter et al. в 2015 г. [2].

Laenger F., Schwerk и др. в своей недавней работе опубликовали классификацию детских ИЗЛ, предложенную сетью chILD-EU, которая была модифицирована на основе ранее имеющихся классификаций (табл. 1) [21].

Клиническое представление о младенце с ИЗЛ

Тяжесть проявлений ИЗЛ весьма вариабельна: от легких неспецифических симптомов, приводящих к поздней диагностике, до очень тяжелой клинической картины. Обычно чем раньше начало заболевания, тем тяжелее проявляются симптомы [4].

Диагноз ИЗЛ устанавливается при наличии как минимум трех из следующих критериев: 1) респираторные симптомы; 2) клинические признаки дыхательной недостаточности (ДН); 3) гипоксемия или низкая сатурация кислорода; 4) диффузные изменения в легких по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки [22].

Наиболее выраженные клинические проявления наблюдаются в период новорожденности, когда

- I. Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве:
- A. Диффузные нарушения развития легких:
 1. Ацинарная дисплазия
 2. Врожденная альвеолярная дисплазия
 3. Альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен
 - B. Нарушения роста легких:
 1. Легочная гипоплазия
 2. Хроническое заболевание легких новорожденных:
 - Хроническое заболевание легких, ассоциированное с недоношенностью (бронхолегочная дисплазия)
 - Приобретенное хроническое заболевание легких у доношенных младенцев
 3. Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями:
 - Трисомия хромосомы 21
 - Другие
 4. Заболевания, ассоциированные с врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений
 - C. Специфические состояния неустановленной этиологии:
 1. Легочный интерстициальный гликогеноз
 2. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев
 - D. Дисфункции системы сурфактанта:
 1. Мутации гена SFTPB – легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) как вариант доминантного гистологического паттерна
 2. Мутации гена SFTPC – доминантный гистологический паттерн – хронический пневмонит младенцев, а также десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)
 3. Мутации гена ABCA3 – доминантный гистологический паттерн – ЛАП, а также ДИП и НСИП
 4. Гистологически согласующееся с расстройством белков сурфактанта, но еще неустановленное генетическое нарушение
- II. Заболевания, не специфичные для младенцев:
- A. Расстройства у лиц с нормальной иммунной системой:
 1. Инфекционные и постинфекционные процессы
 2. Расстройства, связанные с агентами окружающей среды: гиперсенситивный пневмонит, ингаляции токсичных веществ
 3. Синдром аспирации
 4. Эозинофильная пневмония
 - B. Расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями:
 1. Иммунные заболевания
 2. Болезни накопления
 3. Саркоидоз
 4. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
 5. Злокачественные новообразования
 - C. Заболевания у иммунокомпрометированных пациентов:
 1. Оппортунистические инфекции
 2. Заболевания, ассоциированные с терапевтическими воздействиями
 3. Заболевания, ассоциированные с трансплантационным синдромом и реакцией отторжения трансплантата
 4. Диффузное альвеолярное повреждение неизвестной этиологии
 - D. Заболевания, маскирующиеся под ИЗЛ:
 1. Артериальная гипертоническая васкулопатия
 2. Застойные васкулопатии, включающие вено-окклюзионные заболевания
 3. Лимфатические расстройства
 4. Вторичный венозный застой на фоне заболеваний сердца
- III. Неклассифицируемые заболевания включают заболевания на терминальной стадии, недиагностируемые результаты биопсии и биопсии с недостаточным количеством материала

Рис. 1. Схема классификации интерстициальных заболеваний легких у детей, младше 2 лет, предложенная Американским торакальным обществом (ATS) в 2013 году [20]

Fig. 1. Classification scheme for interstitial lung disease in children under 2 years old proposed by the American Thoracic Society (ATS) in 2013 [20]

у доношенного ребенка наступает острая тяжелая респираторная недостаточность. Чаще всего ребенок рождается в срок, в первые часы состояние его расценивается как удовлетворительное, однако через несколько часов, без видимой причины, он нуждается в немедленной искусственной вентиляции легких.

Недоношенные дети также могут нуждаться в респираторной поддержке и находиться под наблюдением, при этом ДН у недоношенных детей чаще всего объясняется незрелостью паренхимы легких и неготовностью ее к газообмену, степень тяжести тесно взаимосвязана со степенью недоношенности

Классификация интерстициальных заболеваний легких у детей (chILD-EU network) [21]

Table 1

Classification of children's interstitial lung disease (chILD-EU network) [21]

<i>ИЗЛ: более распространенные в младенчестве</i>	
A1: диффузные нарушения развития легких	Ацинарная дисплазия
	Альвеоларно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен.
	Врожденная альвеоларная дисплазия
A2: нарушения роста легких	Альвеоларное упрощение
	Хроническое заболевание легких новорожденных
	Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями
A3: специфические состояния неустановленной этиологии	Легочный интерстициальный гликогеноз
	Нейроэндокринная гиперплазия младенцев
A4: Дисфункции системы сурфактанта и связанные с ними нарушения	Легочный альвеоларный протеиноз
	Хронический пневмонит младенцев
	Десквамативная интерстициальная пневмония
	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Ах: респираторный дистресс-синдром у доношенного новорожденного неясной этиологии	
Ау: респираторный дистресс-синдром у недоношенного младенца (30–36 недель) неясной этиологии	
<i>ИЗЛ: не специфичные для младенчества и детства</i>	
B1: ИЗЛ, связанные с системными заболеваниями	Болезнь накопления
	Лангергансочелочный гистиоцитоз
	Эндогенная липоидная пневмония
	Аутоиммунные заболевания
B2: ИЗЛ у детей с нормальным иммунитетом, вследствие воздействия извне	Гиперчувствительный пневмонит
	Инфекционное заболевание
	Аспирационная пневмония
	Эозинофильный бронхиолит
B3: ИЗЛ у детей с ослабленным иммунитетом	Инфекционное заболевание
	Облитерирующий бронхиолит/рестриктивный пост-трансплантационный синдром
B4: ИЗЛ со структурными сосудистыми изменениями	Легочная гипертензия
	Легочная веноокклюзионная болезнь
	Легочный капиллярный гемангиоматоз
	Васкулит
B5: ИЗЛ, связанные с реактивными лимфоидными поражениями	Фолликулярный бронхит
	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония
Вх: респираторный дистресс-синдром неясной этиологии у детей старшего возраста	

младенца. Однако это не исключает возможности развития ИЗЛ у таких детей, что значительно осложняет диагностику в подобных случаях [20].

В течение первых двух лет жизни клинические проявления ИЗЛ у детей варьируются от отсутствия симптомов до тяжелого респираторного дистресс-синдрома, обычно вызываемого вирусными инфекциями. В большинстве случаев младенцы с ИЗЛ

имеют неспецифические респираторные признаки и симптомы, такие как одышка, тахипноэ, сухой кашель, свистящее дыхание, рецидивирующие респираторные инфекции и непереносимость физической нагрузки [9]. Другими клиническими признаками, которые могут указывать на ИЗЛ, являются кровохарканье, наличие легочной гипертензии, рецидивирующая лихорадка, поражения кожи, неврологиче-

ская симптоматика, задержка развития и др. [7, 23]. У новорожденных необъяснимая дыхательная недостаточность, особенно у доношенного ребенка, должна вызывать подозрение на ИЗЛ [22, 24].

В дальнейшем у младенцев и детей старшего возраста могут наблюдаться тахипноэ, гипоксия, деформация пальцев в виде барабанных палочек и/или цианоз при физической нагрузке или в состоянии покоя. Течение ИЗЛ младенцев либо хроническое и стабильное, либо с прогрессивным ухудшением; при этом ребенок нуждается в постоянной вентиляции легких с высоким уровнем содержания кислорода или в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [4].

Диагностический подход

За последнее десятилетие рабочие группы США и Европейского Союза предложили некоторые диагностические подходы [22]. Первыми были Kurland et al. [19] в 2013 г. в рамках Американского торакального общества (American Thoracic Society), исследование основывалось на тщательном семейном скрининге ИЗЛ с последующим переходом к более специфическим исследованиям ИЗЛ, таким как компьютерная томография, генетические тесты и биопсия легких. В то время количество задействованных генов было ограничено генами, связанными с сурфактантом (*SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* и *NKX2-1*), генами легочного альвеолярного протеиноза (*CSF2RA* и *CSF2RB*) и *FOXF1*. Эта первая публикация оказала большую помощь и позволила улучшить диагностику и классификацию ИЗЛ у детей. Два года спустя Bush et al. [22] от имени рабочей группы chILD-EU предложил другую блок-схему диагностики ИЗЛ младенцев, в первую очередь основанную на данных компьютерной томографии и проведении анализов крови, особенно генетического тестирования, перед более инвазивными тестами, такими как бронхоальвеолярный лаваж и биопсия легких. Генетическая эволюция отразила расширение и более широкую доступность новых молекулярных методов, позволяющих изучать панель генов (секвенирование нового поколения (NGS) и секвенирование всего экзона (WES)) вместо одного за другим (секвенирование по Сэнгеру). Это привело к открытию новых генетических мутаций, таких как MARS и других цитозольных аминоксил-тРНК-синтетаз (ARS), OAS1 при легочном альвеолярном протеинозе [25], COPA и STING1 при ИЗЛ, связанных с аутовоспалительными расстройствами [26] и многих других, еще более редких, например, мутации в генах *FLNA*, *TBX4*, *NHLRC2* или *ZNF1* [27, 28].

Семейный анамнез является важной частью в диагностике. По данным N. Nathan, M. Griesse et al., до 20–30 % ИЗЛ у младенцев обусловлены моногенными заболеваниями, некоторые из них связаны с внелегочным поражением. Таким образом, сбор информации о родственниках, братьях и сестрах может быть весьма полезным: кислородная терапия, неонатальный респираторный дистресс или внезапная смерть, неврологические проявления, такие как гипотония, задержка развития (NKX2-1), церебральные аневризмы (FARSA и FARSB), гипотиреоз (NKX2-1).

Интерес могут представлять аутоиммунные заболевания или общие симптомы, такие как лихорадка, поражения кожи, боли в суставах (аутовоспалительные заболевания, заболевания соединительной ткани), возраст и причина смерти членов семьи старшего поколения [7].

Возраст начала ИЗЛ является важной информацией. ИЗЛ у детей могут возникать в любом возрасте, однако некоторые из них более типичны для новорожденных, младенцев или детей старшего возраста [4].

Лучевые методы исследования

Рентгенограмма грудной клетки является стандартной частью начальной диагностической оценки любого младенца с респираторными симптомами, с точки зрения низкой дозы облучения, низкой стоимости, простоты выполнения и доступности. Однако выявляемые изменения на рентгенограммах грудной клетки, такие как неоднородное диффузное затемнение легочных полей с двух сторон, с участками вздутия, а также пневмоторакс, не являются специфическими [4, 22].

Ряд авторов, Nadia Nathan et al., входящих в исследовательскую группу Европейского респираторного общества ERS CRC chILD-EU, в своем недавно опубликованном обзоре определяют роль МСКТ как исследования первой линии, при подозрении на ИЗЛ. МСКТ легких является неинвазивным методом, позволяющим детально диагностировать структурные изменения паренхимы легких, их выраженность и распространенность, и считается более чувствительным методом диагностики различных ИЗЛ [7, 11].

Использование внутривенного контрастирования показано, если необходимо дифференцировать лимфаденопатии, грубые структурные аномалии или сопутствующие аномалии сердца и сосудов.

При МСКТ обычно обнаруживаются разнообразные изменения: двусторонние диффузные участки уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», ретикулярные изменения с утолщением междолькового и внутридолькового интерстиция с диффузным нарушением архитектоники и мелко-сетчатой трансформацией, обеднение сосудистого рисунка, плевропульмональные спайки и множественные участки вздутия.

Группа авторов Laenger F., Schwerk N. и др., в своей недавно опубликованной работе предлагают дифференцировать полученные результаты методом МСКТ на следующие группы: 1) наличие ИЗЛ, надежно классифицируемое; 2) наличие ИЗЛ, не поддающееся надежной классификации; 3) маловероятное ИЗЛ [21].

В некоторых случаях с помощью МСКТ можно предположить конкретный диагноз, например типичное поражение средней доли справа со снижением пневматизации по типу «матового стекла» при нейроэндокринной гиперплазии младенцев (НЭГМ); множественные кисты и мелкие очаговые изменения с преобладанием в верхних долях легких, что указывает на гистиоцитоз из клеток Лангерганса и типичный вид «crazy paving» при легочном альвеолярном протеинозе (ЛАП). В этих случаях биопсия

Диагностическая оценка интерстициальных заболеваний легких у детей по данным компьютерной томографии N. Nathan, M. Griesse, K. Michel et al. [7]

Table 2

Diagnostic assessment of interstitial lung diseases in children based on computed tomography data
(N. Nathan, M. Griesse, K. Michel et al. [7])

КТ-паттерны	Распределение	Предполагаемые диагнозы
«Матовое стекло»	Компактно, диффузно	Дисфункции системы сурфактанта
«Матовое стекло», периферические тракционные кисты	Диффузно	Дисфункции системы сурфактанта
«Матовое стекло», периферические и/или паренхиматозные тракционные кисты, тракционные бронхоэктазы, ретикулярные изменения		Дисфункции системы сурфактанта; аутовоспалительные заболевания
Диффузные (иногда нечетко выраженные центрилобулярные) узелки, диффузные изменения по типу «матового стекла» ± консолидация	Неоднородное	Диффузное альвеолярное кровоизлияние
«Матовое стекло», кисты, ретикулярные изменения с сетчатой трансформацией	Периферические отделы	Заболевания соединительной ткани, системные и аутоиммунные заболевания
«Матовое стекло»	Парамедиастинальные отделы, средняя доля, язычковые сегменты (обычно); другие (редко)	Стойкое тахипноэ младенцев / нейроэндокринная гиперплазия младенцев
«Матовое стекло» и воздушные ловушки	Центрилобулярное распределение	Гиперчувствительный пневмонит
Обратный симптом гало		Организирующая пневмония
Ретикулярные изменения (crazy paving)	Преобладание изменения в нижних долях	Легочный альвеолярный протеиноз
Мелкие очаги, внутригрудная лимфаденопатия	Перилимфатическое распределение	Саркоидоз
Центрилобулярные узелки	Диффузно	Гиперчувствительный пневмонит

легких не требуется, однако необходимо провести дополнительные исследования, например бронхоскопию с микроскопией мазков при ЛАП [29]. Также данные МСКТ полезны в качестве определения зоны наиболее выраженных изменений, для выбора места биопсии в дальнейшем.

Исследовательская группа N. Nathan, M. Griesse, K. Michel et al., в своем обзоре, подготовленном от имени Европейского респираторного общества (ERS CRC chILD-EU), опубликовали таблицу диагностической оценки интерстициальных заболеваний легких у детей по данным МСКТ (табл. 2) [7], в которой представили ряд КТ-паттернов и их сочетания, на основании которых можно предположить диагноз или дифференциальный ряд предполагаемых диагнозов.

Интерпретация данных МСКТ чаще всего затруднена за счет сочетания изменений, характерных для ИЗЛ младенцев и явлений гиповентиляции, дыхательных артефактов и воздушных ловушек, характерных для детей, находящихся в момент исследования на ИВЛ. В официальном руководстве по клинической практике Американского торакального общества, опубликованном в 2013 г. [19], предложен метод проведения МСКТ с контролируемой вентиляцией. МСКТ с контролируемой вентиляцией – это метод анестезиологического пособия с искусствен-

ной вентиляцией легких, который контролирует степень захвата воздуха и предотвращает маскировку патологических отклонений гиповентиляционными изменениями и устраняет артефакты движения, контролируя как движение, так и глубину вдоха.

Бронхоальвеолярный лаваж

Если состояние пациента позволяет, следует проводить гибкую бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ) [30]. Он позволяет проводить цитологический и микробиологический анализ (бактерии, вирусы и грибы) альвеолярной жидкости и собирать следующую информацию: объем и внешний вид жидкости, количество клеток. Окрашивание Май-Грюнвальд, Гимза и Папаниколау для клеточной морфологии, Перлз для обнаружения присутствия образцов железосодержащих клеток, окрашивание методом Шиффа (PAS) для обнаружения полисахаридов, таких как гликоген, гликопротеины, гликолипиды и муцины, и окрашивание Циль и Грокотт для обнаружения микобактерий и грибов соответственно. Образец БАЛ сохраняется для дополнительных исследований, в частности иммуногистохимии.

Профиль БАЛ может помочь в постановке диагноза, во-первых, по его макроскопическому аспекту, а во-вторых, по количеству клеток и специфическому

окрашиванию. Цитологическое исследование позволяет искать патогенные агенты, вирусные включения, макрофаги (например, макрофаги, нагруженные гемосидерином и пенистые макрофаги), инородные тела и аномальные популяции клеток [31].

Эти результаты, вместе с результатами КТ, позволяют точно диагностировать у детей некоторые состояния, включая гиперчувствительный пневмонит, легочный альвеолярный протеиноз, легочное кровоизлияние и некоторые инфекционные состояния [30].

Генетические тесты

Наиболее стремительно развивающаяся и наиболее интенсивно изучаемая группа ИЗЛ младенцев – это заболевания, связанные с дисфункцией системы сурфактанта. Это связано с недавними достижениями в генетике, основанными на методах секвенирования нового поколения, что позволило создать более экономически эффективные группы генетического тестирования известных заболеваний и выявлять новые расстройства с использованием полногеномного или полногеномного секвенирования. Таким образом, подход к диагностике ИЗЛ и пониманию конкретных заболеваний, вероятно, будет продолжать быстро развиваться.

Генетическая причина в настоящее время выявляется примерно у 20 % пациентов с ИЗЛ [9]. Согласно недавнему анализу регистра chILD-EU, в 46 % случаев проводилось генетическое тестирование, причем в 13 % из них можно было поставить окончательный генетический диагноз. Генетическое тестирование выявляет специфические генетические изменения в 90 % случаев альвеолярно-капиллярной дисплазии с аномальным расположением легочных вен (АКД) и в 65 % случаев ацинарной дисплазии и врожденной альвеолярной дисплазии (ВАД) [21]. Генетический анализ рекомендуется всем педиатрическим пациентам с хроническими ИЗЛ, как спорадическими, так и семейными, без установленной причины [32].

У большинства пациентов, у которых выявлена генетическая аномалия, связанная с ИЗЛ, имеется мутация в генах, кодирующих белки метаболизма сурфактанта [33, 34]. Чаще всего определяются мутации в генах *SFTPB* и *FTPC*, кодирующих белки поверхностно-активного вещества SP-B и SP-C, транспортер поверхностно-активного вещества ABCA3 и фактор транскрипции NKX2-1 (или TTF1) [35, 36]. Мутации *SFTPA1* и *SFTPA2* (SP-A1 и SP-A2) и *FLNA* (филамин А) очень редко участвуют в развитии ИЗЛ младенцев, чаще при ИЗЛ у взрослых [37, 38]. При подозрении на альвеолярный протеиноз исследуют гены *MARS*, а также *CSF2RA* и *CSF2RB* (субъединицы α и β рецептора) [39].

Генетические аномалии, ответственные за аутовоспалительные заболевания, также были описаны у младенцев с ИЗЛ, такие как синдром SAVI (STING-ассоциированный васкулит младенчества), связанный с мутациями в *TMEM173*, и синдром COPA, обусловленный мутациями *COPA* (субъединицы коаномерного белкового комплекса) [40, 41].

Рекомендации исследовательской сети chILD говорят о том, что необходимо проведение генети-

ческого исследования всем младенцам с подозрением на ИЗЛ [1, 7, 29], однако есть некоторые ограничения, связанные с длительностью исследования и их стоимостью. В таком случае остальные данные (анамнез пациента, клинические данные и результаты, полученные лучевыми методами исследования) позволяют оценить показания для проведения генетического исследования и определить набор генов интереса.

Биопсия легких

С развитием генетической диагностики показания к биопсии легких в настоящее время уменьшаются. Ранее считавшаяся «золотым стандартом» диагностики ИЗЛ, в настоящее время биопсия легких сворачивается с трона фантастическим прогрессом молекулярной диагностики [19, 22]. Биопсия легкого обычно выполняется хирургическим торакоскопическим или открытым способом, в зависимости от опыта центра и возраста ребенка. Трансбронхиальная и трансторакальная биопсия не рекомендуется для диагностики ИЗЛ, поскольку полученные образцы могут быть слишком маленькими. Трансбронхиальная биопсия также ограничена размером фиброскопа. Один образец предназначен для гистологии, другой фиксируется в глутаральдегидном буфере для электронной микроскопии, а замороженный образец может быть использован для дальнейшего соматического генетического анализа. Микроскопическое исследование проводят на стандартных красителях (гематоксилин/эозин), специальных красителях (Перлз, ПАСК, Грокотт, ретикулин и трихром Массона) и иммуноокрашивании (ТТФ-1, бомбезин, поверхностно-активные белки и сосудистые маркеры). Топографию поражений оценивают при малом увеличении и систематически анализируют элементарные поражения. Профиль поражения должен коррелировать с данными визуализации. Этот морфологический анализ может идентифицировать конкретные гистологические профили [7].

Диффузные нарушения развития легких

Изменения, которые прерывают развитие легких, приводят к диффузному заболеванию легких у доношенных новорожденных, клинически характеризующемуся дыхательной недостаточностью, резистентной к медикаментозной терапии. Эти состояния включают ацинарную дисплазию, врожденную альвеолярную дисплазию и альвеолярно-капиллярную дисплазию со смещением легочных вен (АКД) [42].

MacMahon впервые упомянул о «врожденной альвеолярной дисплазии легких» в 1947 году, когда описал состояние, «диффузно поражающее оба легких или только часть одной доли», связанное с аномалиями в других органах [43]. Основополагающий случай, представленный Janney и коллегами в 1981 г. [44], описывает доношенного новорожденного, у которого развился тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС) через 12 часов после рождения. Более 90 % больных детей рождаются в срок [45], и более чем в 60 % случаев цианоз и ДН появляются в течение 48 часов после рождения [46].

Основные гены и белки, в настоящее время участвующие в группах интерстициальных заболеваний легких у младенцев, пути их передачи и связанные с ними фенотипы (Nadia Nathan, Matthias Griesse et al.) [7]

Table 3

Main genes and proteins currently implicated in the infant interstitial lung disease (chILD) groups, their modes of transmission and the associated phenotypes (Nadia Nathan, Matthias Griesse et al.) [7]

Ген (белок)	Тип наследования	Фенотипы
<i>Наследственные нарушения белков сурфактанта</i>		
SFTPA1, SFTPA2	AD	Очень редко ИЗЛ младенцев, ИЗЛ у взрослых и аденокарцинома легкого
SFTPB	AR	Неонатальный респираторный дистресс и/или легочная гипертензия
SFTPC	AD	Неонатальный респираторный дистресс; ИЗЛ у подростков и взрослых
ABCA3	AR	Неонатальный респираторный дистресс; ИЗЛ у подростков и взрослых
NKX2-1	AD	Синдром мозг – легкие – щитовидная железа
<i>Легочный альвеолярный протеиноз</i>		
MARS	AR	ЛАП; гепатомегалия с холестазом, анемией, неврологическими нарушениями
CSF2RA, CSF2RB	GR and AR	ЛАП (младенцы, дети, взрослые)
GATA2	AR	Вторичный ЛАП; иммунодефицит с миелодисплазией
<i>Аутовоспалительные заболевания</i>		
TMEM173	AD	Младенцы с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями
COPA	AD	ИЗЛ младенцев или ДАГ с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями и/или поражение суставов и почек
ZNFX1		ИЗЛ младенцев с тяжелыми вирусными инфекциями, неврологической симптоматикой, тромботической микроангиопатией
OAS1	AD	ЛАП при иммунодефиците и аутовоспалении
<i>Другие ИЗЛ младенцев</i>		
FLNA	GA and GD	ИЗЛ младенцев с эмфиземой; аномалии сердца, неврологические нарушения; девочки > мальчики
NHLRC2	AR	фиброз, нейродегенерация и церебральный ангиоматоз
<i>Диффузные аномалии развития легких</i>		
FOXF1	AD	ИЗЛ младенцев с ЛГ; альвеолярно-капиллярная дисплазия ± смещение легочных вен
TBX4, FGFR2	AD and AR	ИЗЛ младенцев с ЛГ; ацинарная дисплазия
EIF2AK4	AR	ИЗЛ младенцев с ЛГ; легочный гемангиоматоз; веноокклюзионная болезнь

Примечание: AR – аутосомно-рецессивный; AD – аутосомно-доминантный; GR – гоносомно-рецессивный; GD – гоносомно-доминантный; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз; ДАГ – диффузное альвеолярное кровоизлияние.

При ацинарной дисплазии патология соответствует остановке созревания легких на псевдожелезистой и каналикулярной фазе развития легких, с отсутствием или небольшим количеством ацинарных структур и отсутствием альвеол. Этих новорожденных трудно поддерживать даже при максимальной медикаментозной терапии, и диагноз обычно ставится на аутопсии. При врожденной альвеолярной дисплазии остановка развития легких происходит несколько позже, на поздней каналикулярно-саккулярной фазе развития легких [47]. Легкие таких новорожденных не способны в полной мере осуществлять газообмен, даже в условиях искусственной вентиляции легких и высокой концентрации кислорода. Продолжительность жизни таких новорожденных чуть дольше, чем у новорожденных с ацинарной дисплазией, однако она все равно обычно не превышает одного

или нескольких месяцев. Существует мало опубликованных исследований врожденной альвеолярной дисплазии, частота нарушений развития неизвестна.

Имеются многочисленные сообщения о семейных случаях ацинарной дисплазии, убедительно указывающих на лежащие в ее основе генетические механизмы. Отдельные случаи в сочетании с другими фенотипическими данными были связаны с мутациями в *FGFR2* и *TBX4* [48, 49].

Аномальное расположение легочных вен сочетается с уменьшением количества легочных артерий, умеренной гипертрофией стенок легочных артерий и артериол, а также уменьшением плотности капиллярной сети и плохим их присоединением к альвеолярному эпителию в сочетании с нарушением развития долек. Такая гистологическая картина считается диагностическим критерием для альвеолярно-капил-



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки, девочка 4 месяцев с мутацией *SFTPC*: диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла» (а); МСКТ органов грудной полости в корональной проекции, девочка 4 месяцев с мутацией *SFTPC*: диффузное снижение пневматизации легких по типу «матового стекла», ретикулярные изменения в виде утолщения междолькового интерстиция (б); микрофотография (окрас гематоксилин, эозин, $\times 400$): обширная гиперплазия пневмоцитов 2-го типа, увеличение количества внутриальвеолярных макрофагов, что представляет собой десквамативную интерстициальную пневмонию (в) [3]

Fig. 2. Chest X-ray, 4-month-old girl with SFTPC mutation. Frontal chest radiograph shows diffuse decrease in pneumatization according to the ground-glass pattern in both lungs [3] (a); coronal MSCT of the thoracic cavity organs, 4-month-old girl with SFTPC mutation: diffuse decrease in pneumatization according to the ground-glass pattern in both lungs and reticular changes in the form of peripheral interstitial thickening, but no cysts, in keeping with surfactant deficiency [3] (b); microphotograph (H and E, $\times 400$) of biopsy specimen obtained at age 4 months shows extensive type 2 pneumocyte hyperplasia and markedly increased number of intra-alveolar and airway luminal macrophages, constituting desquamative interstitial pneumonia-like pattern [3] (c) [3]

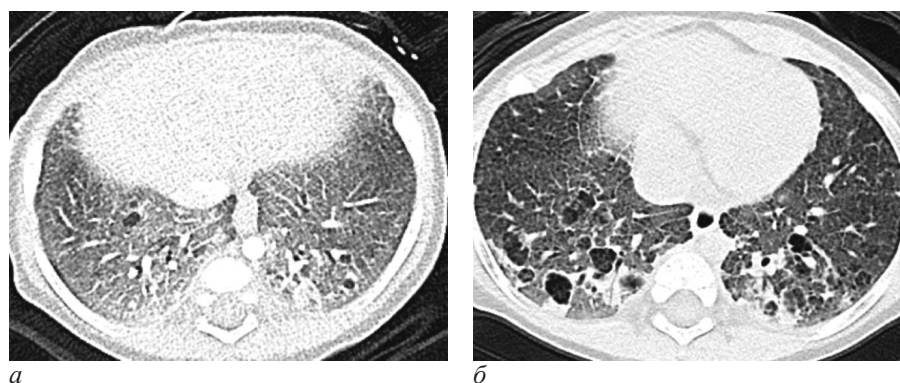


Рис. 3. МСКТ органов грудной полости, аксиальная проекция: двустороннее диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла», ретикулярные изменения в виде утолщения междольковых перегородок, несколько небольших кист в базальных отделах легких, что соответствует анамнезу пациента с врожденным дефицитом белков системы сурфактанта, мутация *ABCA3* (а); контрольная МСКТ органов грудной полости, аксиальная проекция: ожидаемое прогрессирование хронических изменений, связанных с мутацией *ABCA3*, о чем свидетельствует увеличение ретикулярных изменений, стойкое снижение пневматизации по типу «матового стекла», а также увеличение размера и количества кист (б) [3]

Fig. 3. Axial MSCT of thoracic cavity organs, at the age of 11 weeks shows bilateral diffuse decrease in pneumatization according to the ground-glass pattern in lungs, reticular changes in the form of septal thickening, and several small cysts in the basal parts of the lungs, consistent with patient's history of congenital surfactant deficiency syndrome, *ABCA3* mutation [3] (a); follow-up axial MSCT of thoracic cavity organs, obtained at the age of 13 months, shows expected progression of chronic changes related to *ABCA3* mutation, as evidenced by increased reticular changes, persistent decrease in pneumatization according to the ground-glass pattern as well as increased size and number of cysts [3] (b) [3]

лярной дисплазии с аномальным расположением легочных вен. Мутация в гене *FOXF1* может быть обнаружена у 40–72 % детей с АКД [50].

В связи с тяжестью состояния младенцев с ВАД и АКД, лучевые методы исследования при данной патологии представлены в основном рентгенологическим исследованием. Патогномоничных изменений на рентгенограммах при этих патологиях в настоящий момент не описано, а в ряде случаев рентгенограммы и вовсе могут не выявлять никаких патологических изменений [3, 42].

В клинической практике предпринимаются попытки стабилизации и лечения пациентов с АКД с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), ингаляционной терапией оксидом азота и экзогенным сурфактантом и с помощью пересадки легких, однако кратковременное улучшение после ингаляционной поддержки оксидом азота, а также

процедура ЭКМО не приводят к долговременной выживаемости при АКД. Несмотря на современные возможности выхаживания в отделениях реанимации новорожденных, эти младенцы умирают. Однако опубликованы клинические примеры об атипичных и отсроченных клинических проявлениях АКД и/или более длительном выживании младенцев, перенесших трансплантацию легких в возрасте 4–20 месяцев [51]. Исследования в направлении трансплантации легких у детей с АКД еще ведутся и пока имеют неоднозначные результаты.

Дисфункция системы белков сурфактанта

Мутации в генах, кодирующих белки, необходимые для продукции, функционирования и метаболизма липидов и белков легочного сурфактанта, составляют около 20 % ИЗЛ младенцев. Чаще всего это доношенные новорожденные с ИЗЛ, у которых есть



Рис. 4. МСКТ органов грудной полости, аксиальная проекция. Мальчик 9 месяцев с тахипноэ и десатурацией. Картина легочного альвеолярного протеиноза: диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок (crazy paving). При биопсии в возрасте 9 месяцев гистология показала легочный альвеолярный протеиноз.

Позже у мальчика обнаружили мутацию гена *NPC2* [56]

Fig. 4. Axial MSCT of thoracic cavity organs. A 9-month-old boy with tachypnoea and desaturation. Scan shows pulmonary alveolar proteinosis: diffuse decrease in pneumatization according to the ground-glass pattern and interlobular septal thickening, which when occurring together are known as crazy paving. In biopsy at the age of 9 months, histology showed pulmonary alveolar proteinosis.

Later, the boy was found to have an *NPC2* gene mutation [56]

клинические и рентгенологические проявления респираторного дистресс-синдрома. Заболевание также встречается у детей старшего возраста и детей, не имеющих в анамнезе неонатальных заболеваний легких [33–35, 37]. На сегодняшний день идентифицированы несколько генов, мутации которых приводят к заболеванию легких (табл. 3).

Аномалии *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3* связаны с 25 % клинически и морфологически варьируемых, в основном тяжелых форм ИЗЛ. Мутации *SFTPC* являются наиболее частыми генетическими аномалиями, которые наблюдаются у 10,7 % всех пациентов с ИЗЛ. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 6 месяцев [1, 8, 11]. Белки сурфактанта, особенно SP-B и SP-C, предотвращают альвеолярный коллапс в конце выдоха за счет снижения поверхностного натяжения на границе раздела воздух–вода в альвеолах легких [11]. Процесс синтеза, секреции и деградации этих белков строго регулируется: транскрипция гена сурфактанта зависит от фактора транскрипции щитовидной железы (NKX2-1), а последующее внутриклеточное хранение и транспорт регулируется белком ABCA3, тогда как обработка и деградация сурфактанта макрофагами осуществляется под действием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Таким образом, изменения любого из этих генов могут способствовать дисфункции сурфактанта [11].

Мутации *SFTPB* и *ABCA3* наследуются по ауто-сомно-рецессивному типу, и у большинства больных детей развивается дыхательная недостаточность в неонатальном периоде с быстрым прогрессированием заболевания и смертью в возрасте 3–6 месяцев [9, 34].

У этих детей трансплантация легких является единственным вариантом лечения. При МСКТ определяется диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла» и/или ретикулярные изменения по типу crazy paving (рис. 2, 3) [3, 13].

По данным, опубликованным Carolin Kroner et al., в случаях частичной экспрессии *SFTPB* или определенного набора мутаций *ABCA3* наблюдались более легкие течения [52]. Тип наследования мутаций *SFTPC* является ауто-сомно-доминантным, примерно половина мутаций возникает *de novo*. Они имеют разную пенетрантность и тяжесть, с проявлениями от тяжелого респираторного дистресса у младенцев до идиопатического легочного фиброза у детей старшего возраста и взрослых.

Легочный альвеолярный протеиноз

ЛАП определяется внутриальвеолярным накоплением сурфактанта, вызванным нарушением гомеостаза сурфактанта с повышенной экспрессией белка, снижением деградации белка или тем и другим [53]. Морфологически типично внутриальвеолярное отложение эозинофильного, скорее бесклеточного мелкозернистого материала, кроме того, может обнаруживаться гиперплазия пневмоцитов 2-го типа, ксантоматозных макрофагов и нейтрофилов, что часто коррелирует с длительностью заболевания. Интерстиций обычно без особенностей; иногда можно увидеть небольшой воспалительный инфильтрат [21].

Если ЛАП возникает в перинатальном периоде, преобладают генетические изменения *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* или *TTF1* [53, 54]. Напротив, ЛАП, манифестирующий у детей старшего возраста, вызван мутациями *CSF2RA*, *CSF2RB* или *OAS1*, метаболическими нарушениями, инфекциями (цитомегаловирус, респираторно-синцитиальный вирус), ауто-антителами к GM-CSF (как в большинстве взрослых форм) [54, 55].

МСКТ органов грудной клетки является основным методом диагностики ЛАП. МСКТ-картина не является патогномоничной, однако в сочетании с остальными данными можно предположить наличие ЛАП. При МСКТ определяются диффузные уплотнения по типу «матового стекла», симптом «лоскутного одеяла» (crazy paving) с географическим распределением (рис. 4) [54]. Распределение по зонам обычно не является специфичным, однако в 22 % случаев преобладает вовлечение нижней доли [1, 8, 52, 53].

Заключение

ИЗЛ младенцев представляют собой редкие заболевания с различной этиологией и большим количеством нозологий. Диагностика таких заболеваний до настоящего времени представляет собой значительные сложности ввиду отсутствия специфических симптомов. Однако в связи с растущим интересом к данным заболеваниям, увеличением количества генетических исследований и доступности лучевых методов, в настоящее время считается, что распространенность и заболеваемость ИЗЛ младенцев, вероятно, сильно недооценены.

Биопсия легких, ранее считавшаяся «золотым стандартом» диагностики ИЗЛ, в настоящее время свержается с трона фантастическим прогрессом в области генетических исследований, а также в связи с возрастающей ролью компьютерной томографии.

МСКТ легких в настоящее время определяется как исследование первой линии и позволяет детально диагностировать структурные изменения паренхимы легких, их выраженность и распространенность.

Биопсия легких обычно используется для постановки конкретного диагноза ИЗЛ младенцев, когда результаты предыдущих исследований неясны, или для уточнения быстро прогрессирующих легочных симптомов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Buschulte K, Cottin V, Wijsenbeek M, Kreuter M, Diesler R. The world of rare interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220161. Doi: 10.1183/16000617.0161-2022.
2. Griesse M, Irnstetter A, Hengst M et al. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:122. Doi: 10.1186/s13023-015-0339-1.
3. Liang T, Vargas S, Lee E. Childhood Interstitial (Diffuse) Lung Disease: Pattern Recognition Approach to Diagnosis in Infants. *Am J Roentgenol*. 2019;212(5):958-967. Doi: 10.2214/AJR.18.20696.
4. Ferraro VA, Zanconato S, Zamunaro A, Carraro S. Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases (chILD) in 2020. *Children*. 2020;7(12):280. Doi: 10.3390/children7120280.
5. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети — не маленькие взрослые // Педиатрия. — 2015. — Т. 94, № 4. — С. 171–176. [Boytsova EV, Ovsyannikov DYU, Belyashova MA. *Pediatrichekiye interstitsial'nyye zabol-evaniya legkikh: deti — ne malen'kiye vzroslyye*. *Pediatrics*. 2015;94(4):171-176. (In Russ.)].
6. Nathan N. Childhood Interstitial Lung Diseases (chILD) Recognition: When Epidemiology Increases a Rare Disease Incidence. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(3):217-218. Doi: 10.1016/j.arbres.2022.01.009.
7. Nathan N, Griesse M, Michel K, Carless J, Gilbert C, Emiralioğlu N, Torrent-Vernetta A, Marczak H, Willemse B, Delestrain C, Epaul R; ERS CRC chILD-EU group. Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220188. Doi: 10.1183/16000617.0188-2022.
8. Nathan N, Taam R, Epaul R et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:40. Doi: 10.1186/1750-1172-7-40.
9. Griesse M, Seidl E, Hengst M, Reu S, Rock H, Anthony G, Kiper N, Emiralioğlu N, Snijders D, Goldbeck L, Leidl R, Ley-Zaporozhan J, Krüger-Stollfuss I, Kammer B, Wesselak T, Eismann C, Schams A, Neuner D, MacLean M, Nicholson AG, Lauren M, Clement A, Epaul R, de Blic J, Ashworth M, Aurora P, Calder A, Wetzke M, Kappler M, Cunningham S, Schwerk N, Bush A; the other chILD-EU collaborators. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax*. 2018;73(3):231-239. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210519.
10. Griesse M, Haug M, Brasch F et al. Incidence and clas-sification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in

Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:26. Doi: 10.1186/1750-1172-4-26.

11. Semple TR, Ashworth MT, Owens CM. Interstitial Lung Disease in Children Made Easier... Well, Almost. *Radiographics*. 2017;37(6):1679-1703. Doi: 10.1148/rg.2017170006.

12. Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE et al. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics*. 2013;132(4):684-691. Doi: 10.1542/peds.2013-1780.

13. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А. Врожденный дефицит белков сурфактанта // Неонатология. — 2014. — Т. 1, № 3. — С. 80–90. [Ovsyannikov DYU, Belyashova MA, Krushelnitskiy AA. *Congenital deficiency of surfactant proteins*. *Neonatology*. 2014;1(3):80-90. (in Russ.)].

14. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В. и др. Нозологическая структура и особенности интерстициальных заболеваний легких у детей первых 2 лет жизни: результаты многоцентрового исследования // Неонатология. — 2018. — Т. 6, № 2. — С. 93–104. [Ovsyannikov DYU, Belyashova MA, Boytsova EV, Asherova IK, Bronin GO, Volkov SN, Gitinov ShA, Daniel-Abu M, Degtyareva EA, Zhakota DA, Zaytseva SV, Zakirov II, Zapevalova EYu, Zenina OM, Koltunov IE, Kondratchik KL, Korsunsky AA, Petrova SI, Postnikova EV, Razumovsky AYU, Starevskaya SV, Turina IE, Fedorov IA. *The nosological structure and features of interstitial lung diseases in children during the first 2 years of life: results of a multicenter study*. *Neonatology*. 2018;6(2):93-104. (in Russ.)].

15. Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, Selvadurai H, Phu A, Deverell M et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:1383-1392.

16. Clement A; ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J*. 2004;24(4):686-697. Doi: 10.1183/09031936.04.00089803.

17. Länger F, Werlein C, Soudah B et al. Interstitial lung disease in infancy and early childhood. *Pathologie*. 2021;42(1):25-34. Doi: 10.1007/s00292-020-00884-8.

18. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, Brody AS, Nogee LM, Trapnell BC, Langston C et al. Diffuse lung disease in young children: Application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1120-1128. Doi: 10.1164/rccm.200703-393OC.

19. Rice A, Tran-Dang M-A, Bush A, Nicholson AG. Diffuse lung disease in infancy and childhood: Expanding the chILD classification. *Histopathology*. 2013;63:743-755. Doi: 10.1111/his.12185.

20. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hilman BC, Langston C, Nogee LM, Redding GJ; American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(3):376-394. Doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.

21. Laenger F, Schwerk N, Dingemann J, Welte T, Auber B, Verleden S, Ackermann M, Mentzer S, Griesse M, Jonigk D. Interstitial lung disease in infancy and early childhood: a clinicopathological primer. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210251. Doi: 10.1183/16000617.0251-2021.

22. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaul R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerk N, Griesse M; chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70(11):1078-1084. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.

23. Nogee LM. Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):227-233. Doi: 10.1016/j.siny.2017.03.003.

24. Bush A, Griesse M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:65-71. Doi: 10.1016/j.prrv.2018.09.004.
25. Seidl E, Schramm D, Schön C et al. Pulmonary alveolar proteinosis due to heterozygous mutation in *OAS1*: whole lung lavages for long-term bridging to hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(1):273-277. Doi: 10.1002/ppul.25728.
26. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:507-518. Doi: 10.1056/NEJMoa1312625.
27. Galambos C, Mullen MP, Shieh JT et al. Phenotype characterisation of *TBX4* mutation and deletion carriers with neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;54:1801965. Doi: 10.1183/13993003.01965-2018.
28. Nathan N, Borensztajn K, Clement A. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(3):253-259. Doi: 10.1097/MCP.0000000000000471.
29. Bush A, Gilbert C, Gregory J, Gordon A, Semple T, Zampoli M, Pabary R. Pediatric interstitial lung disease. *J Pan Afr Thorac Soc*. 2021;2(1):18-32. Doi: 10.25259/JPATS_33_2020.
30. Wuyts W, Doooms C, Verleden G. The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):777. Doi: 10.1164/ajrcm.187.7.777.
31. Nathan N, Berdah L, Borensztajn K, Clement A. Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(12):1051-1060. Doi: 10.1080/17476348.2018.1538795.
32. Borie R, Kannengiesser C, Amselem S et al. Multidisciplinary team dedicated to suspected heritable pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2018;52(62):PA2233. Doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2233.
33. Hayasaka I, Cho K, Akimoto T, Ikeda M, Uzuki Y, Yamada M, Nakata K, Furuta I, Ariga T, Minakami H. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. *Pediatr Res*. 2018;83(2):477-483. Doi: 10.1038/pr.2017.217.
34. Gupta A, Zheng SL. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child*. 2017;102(1):84-90. Doi: 10.1136/archdischild-2012-303143.
35. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1296-303. Doi: 10.1056/NEJMoa032178.
36. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2001;344(8):573-579. Doi: 10.1056/NEJM20010223440805.
37. Legendre M, Butt A, Borie R, Debray MP, Bouvry D, Filhol-Blin E, Desrozières T, Nau V, Copin B, Dastot-Le Moal F, Héry M, Duquesnoy P, Allou N, Bergeron A, Bermudez J, Cazes A, Chene AL, Cottin V, Crestani B, Dalphin JC, Dombret C, Doray B, Dupin C, Giraud V, Gondouin A, Gouya L, Israël-Biet D, Kannengiesser C, Le Borgne A, Leroy S, Longchamp E, Lorillon G, Nunes H, Picard C, Reynaud-Gaubert M, Traclet J, de Vuyst P, Coulomb L'Hermine A, Clement A, Amselem S, Nathan N. Functional assessment and phenotypic heterogeneity of *SFTPA1* and *SFTPA2* mutations in interstitial lung diseases and lung cancer. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002806. Doi: 10.1183/13993003.02806-2020.
38. Shelmerdine S, Semple T, Wallis C, Aurora P, Moledina S, Ashworth MT, Owens CM. Filamin A (*FLNA*) mutation—a newcomer to the childhood interstitial lung disease (ChILD) classification. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(10):1306-1315. Doi: 10.1002/ppul.23695.
39. Schuch LA, Forstner M, Rapp CK, Li Y, Smith DEC, Mendes MI, Delhommel F, Sattler M, Emiralioglu N, Taskiran EZ, Orhan D, Kiper N, Rohlf M, Jeske T, Hastreiter M, Gerstlauer M, Torrent-Vernet A, Moreno-Galdó A, Kammer B, Brasch F, Reu-Hofer S, Griesse M. *FARS1*-related disorders caused by bi-allelic mutations in cytosolic phenylalanyl-tRNA synthetase genes: Look beyond the lungs! *Clin Genet*. 2021;99(6):789-801. Doi: 10.1111/cge.13943.
40. Frémond ML, Legendre M, Fayon M, Clement A, Filhol-Blin E, Richard N, Berdah L, Roulland S, Rice GI, Bondet V, Duffy D, Sileo C, Ducou le Pointe H, Begueret H, Coulomb A, Neven B, Amselem S, Crow Y, Nathan N. Use of ruxolitinib in COPA syndrome manifesting as life-threatening alveolar haemorrhage. *Thorax*. 2020;75(1):92-95. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213892.
41. Lepelletier A, Martin-Niclos MJ, Le Bihan M, Marsh JA, Uggetti C, Rice GI, Bondet V, Duffy D, Hertzog J, Rehwinkel J, Amselem S, Boulisfane-El Khalifi S, Brennan M, Carter E, Chatenoud L, Chhun S, Coulomb L'Hermine A, Depp M, Legendre M, Mackenzie KJ, Marey J, McDougall C, McKenzie KJ, Molina TJ, Neven B, Seabra L, Thumerelle C, Wislez M, Nathan N, Manel N, Crow YJ, Frémond ML. Mutations in *COPA* lead to abnormal trafficking of STING to the Golgi and interferon signaling. *J Exp Med*. 2020;217(11):e20200600. Doi: 10.1084/jem.20200600.
42. Nogee LM. Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):227-233. Doi: 10.1016/j.siny.2017.03.003.
43. MacMahon HE. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am J Pathol*. 1948;24(4):919-931.
44. Janney CG, Askin FB, Kuhn C. Congenital alveolar capillary dysplasia an unusual cause of respiratory distress in the newborn. *Am J Clin Pathol*. 1981;76(5):722-727. Doi: 10.1093/ajcp/76.5.722.
45. Kozłowska Z, Owsiańska Z, Wroblewska JP, Kałużna A, Marszałek A, Singh Y, Mroziński B, Liu Q, Karolak JA, Stankiewicz P, Deutsch G, Szymankiewicz-Bręborowicz M, Szczapa T. Genotype-phenotype correlation in two Polish neonates with alveolar capillary dysplasia. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):320. Doi: 10.1186/s12887-020-02200-y.
46. Kitano A, Nakaguro M, Tomotaki S, Hanaoka S, Kawai M, Saito A, Hayakawa M, Takahashi Y, Kawasaki H, Yamada T, Ikeda M, Onda T, Cho K, Haga H, Nakazawa A, Minamiguchi S. A familial case of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: the clinicopathological features and unusual glomeruloid endothelial proliferation. *Diagn Pathol*. 2020;15(1):48. Doi: 10.1186/s13000-020-00972-6.
47. Langston C, Dishop MK. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol*. 2009;12(6):421-437. Doi: 10.2350/08-11-0559.1.
48. Barnett CP, Natoren NJ, Klingler-Hoffmann M, Schwarz Q, Chong CE, Lee YK, Bruno DL, Lipsett J, McPhee AJ, Schreiber AW, Feng J, Hahn CN, Scott HS. Ectrodactyly and Lethal Pulmonary Acinar Dysplasia Associated with Homozygous *FGFR2* Mutations Identified by Exome Sequencing. *Hum Mutat*. 2016;37(9):955-963. Doi: 10.1002/humu.23032.
49. Szafranski P, Coban-Akdemir ZH, Rupps R, Graziosi S, Wensley D, Jhangiani SN, Popek E, Lee AF, Lupski JR, Boerkoel CF, Stankiewicz P. Phenotypic expansion of *TBX4* mutations to include acinar dysplasia of the lungs. *Am J Med Genet A*. 2016;170(9):2440-2444. Doi: 10.1002/ajmg.a.37822.
50. Jourdan-Voyen L, Touraine R, Masutti J et al. Phenotypic and genetic spectrum of alveolar capillary dys-

plasia: a retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(4):387-392. Doi: 10.1136/archdis-child-2019-317121.

51. Alturkustani M, Li D, Byers JT, Szymanski L, Parham DM, Shi W, Wang LL. Histopathologic features of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins with atypical clinical presentation. *Cardiovasc Pathol.* 2021; 50:107289. Doi: 10.1016/j.carpath.2020.107289.

52. Kröner C, Wittmann T, Reu S et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax.* 2017;72(3):213-220. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208649.

53. Cunningham S, Jaffe A, Young LR. Children's interstitial and diffuse lung disease. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(8):568-577. Doi: 10.1016/S2352-4642(19)30117-8.

54. Griesse M. Pulmonary alveolar proteinosis: a comprehensive clinical perspective. *Pediatrics.* 2017;140(2):e20170610. Doi: 10.1542/peds.2017-0610.

55. McCarthy C, Kokosi M, Bonella F. Shaping the future of an ultra-rare disease: unmet needs in the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25(5):450-458. Doi: 10.1097/MCP.0000000000000601.

56. Kirjavainen T, Souminen J, Lohi J, Marteiou L. Children's interstitial lung disease: Multidetector computed tomography patterns and correlation between imaging and histopathology. *Eur J Radiol.* 2023;165:110886. Doi: 10.1016/j.ejrad.2023.110886.

Информация об авторах

Ильина Наталья Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И. И. Мечникова» МЗ РФ; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

Прусакова Ксения Владимировна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-3934-6290, e-mail: ksenya.rush@mail.ru.

Алексеева Анна Леонидовна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: anhen81@mail.ru.

Authors information

Ilyina Natalia A. – MD, Professor, Radiology Diagnostics Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; Radiologist, Department of Diagnostic Radiology, Saint Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

Prusakova Ksenya V. – Radiologist of the Department of Diagnostic Radiology, Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-3934-6290, e-mail: ksenya.rush@mail.ru.

Alekseeva Anna L. – Pathologist, Pathological Anatomy Department, Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: anhen81@mail.ru.

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:

С 01.02.2022 г.:

- 1.5.5. – Физиология человека и животных (медицинские науки);
- 1.5.5. – Физиология человека и животных (биологические науки);
- 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.15. – Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20. – Кардиология (биологические науки);
- 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.24. – Неврология (медицинские науки);
- 3.3.1. – Анатомия человека (медицинские науки);
- 3.3.3. – Патологическая физиология (биологические науки);
- 3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки).

С 28.12.2018 г. по 16.10.2022 г.:

- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

С 15.02.2023 г.:

- 3.1.25. – Лучевая диагностика (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 *.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 MS 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). При регистрации на сайте журнала всем авторам необходимо указать ORCID!

Структура рукописи должна соответствовать следующему шаблону:

Русскоязычная аннотация

• *Авторы статьи.* При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• *Название статьи.*

• *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.

• *Резюме статьи* должно быть (если работа оригинальная) структурированным: введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150–200 слов.

Аббревиатуры и сокращения в аннотации необходимо раскрыть.

В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (анг.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.)

• *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

• *Author names.* ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords.** Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

Основной текст статьи (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). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

- **Таблицы** (должны быть выполнены в программе MS Word) 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 перевести на английский язык.

- **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.rtf, *.xls, и т.п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

- **Фотографии** и другие нерисованные иллюстрации должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx – только в том 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 подписную подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

- 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

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.

Правила оформления списка литературы

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, если они не обнаруживаются поисковыми системами;
учебники, учебные пособия;
статистические сборники (указываются в постраничных сносках);
диссертации;
авторефераты диссертаций.

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 дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует 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://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

Jiang R-S, Zhang L, Yang H., Zhou M-Y, Deng Ch-Yu, Wu W. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021;48(7):996-1006. Doi: 10.1111/1440-1681.13502.

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А.А., Коков А.Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 5–9. [Korotkevich AA, Kokov AN. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;1(1):5-9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

ВНИМАНИЕ! В списке литературы следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Необходимо указать полные сведения о каждом авторе на русском и английском языке (ФИО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить автор(-ы) статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). 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 относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен 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.

2) письмо-согласие, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю(ем) передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «Название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

7. Авторские права. Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1) авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2) авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде, со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3) авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

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>.

Тел/факс (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – д-р мед. наук, профессор **Т. Д. Власов**
Зам. главного редактора – д-р мед. наук, профессор **В. И. Амосов**
Научный редактор – д-р мед. наук, профессор **С. Н. Тульцева**
Ответственный секретарь – канд. биол. наук **В. А. Пугач**

Верстка – А. А. Чиркова
Корректор – К. В. Кривоносилова

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

«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:

From 01.02.2022:

- 1.5.5. – Pathological Physiology (Medical Sciences);
- 1.5.5. – Pathological Physiology (Biological Sciences);
- 3.1.9. – Surgery (Medical Sciences);
- 3.1.15. – Cardiovascular Surgery (Medical Sciences);
- 3.1.18. – Internal Medicine (Medical Sciences);
- 3.1.20. – Cardiology (Biological Sciences);
- 3.1.20. – Cardiology (Medical Sciences);
- 3.1.24. – Neurology (Medical Sciences);
- 3.3.1. – Human Anatomy (Medical Sciences);
- 3.3.3. – Pathological Physiology (Biological Sciences);
- 3.3.3. – Pathological Physiology (Medical Sciences).

From 28.12.2018 to 16.10.2022 r.:

- 14.01.13 – Radiology (Medical Sciences).

From 15.02.2023 r.:

- 3.1.25. – Radiology (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. 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 from both sides. 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. The file with the text of the article, uploaded to the form for submission of manuscripts, should contain all the information for publication (including figures and tables). When registering on the journal's website, all authors must indicate ORCID!

Please organize your text according to the following template:

- *Authors of the article.* The authors' names should be indicated as follows: first name, patronym initial, family name (Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov).

- *Article title.*

- *The name of the institution.* It should be official and complete, without abbreviations. 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 the corresponding authors.

- *Annotation of an original article* should be structured: introduction, aims of the study, 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 150–200 words. Abbreviations in annotation must be explained. Non-specific terms should be avoided. Instructions on writing annotations can be found at <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/>.

- *Keywords.* Provide 4–10 keywords necessary for indexing purposes.

Full text must be properly structured. Full text structure should conform to IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) format; subdivisions should be indicated. The following structure is recommended: introduction, the objective of the study, materials and methods, results, discussion, conclusions.

- *Tables* must be 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.

- *Figures* (graphs, diagrams, schemes and other illustrations prepared by means of MS Office) must be put in the text and have a numbered legend. In addition, each figure should be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting the article) as a separate file of the software in which the figure was prepared (*.rtf, *.xls, etc.). References to figures in the text are required.

- *Photographs* and other illustrations must be placed in the text and accompanied by a numbered caption. In addition, each photo must be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting an article) as a separate file in *.tif format (*.doc and *.docx – only if additional marks are made on the image). Image resolution should be ≥ 300 dpi.

An image file must be given a name corresponding to the number of the figure 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. Hans Selye).

Additional information

- **Acknowledgements.** This section indicates 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.

- **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. Dis-

closure 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 the 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.

References

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.

ATTENTION!

Not cited:

- abstracts if they are not found by search engines;
- textbooks, teaching aids;
- statistical collectors (indicated in page footnotes);
- dissertations;
- abstracts of dissertations.

Sources in the list of references can be printed (published, published by printing) and electronic publications (books with ISBN, or articles from periodicals having ISSN).

Example of a reference: Kim J.Y., Lim B.J., Sohn H.J., Shin D., Oh S.H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. Yonsei Med J. 2014;55(6):1648–1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

ATTENTION! All authors of publications should be indicated in the list of references!

Information about authors.

Complete information about each author must be provided (full name, academic degree, academic title, position, place of work, e-mail).

5. Ethics statement. In order to publish the results of the original work, it is necessary to indicate that all patients and volunteers who participated in the scientific and clinical study gave written voluntary informed consent to this, which should be kept by the author (s) of the article, and the study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013). In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponds to the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research has been approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

6. Supporting documents. Manuscript submission requires uploading scanned images of certified supporting documents (in *.pdf format).

Supporting documents include:

1) Referral 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). The letter must state that the submitted material has not been previously published or accepted by another publisher, that there is no conflict of interest, and article contains no information that is not subject to publishing.

2) Letter of consent signed by each author: «Herewith we confirm transfer of publication right, authors' names, article title in unlimited number of copies in journal «Regional blood circulation and microcirculation», including on-line version».

7. Copyright. Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1) the authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal;

2) the authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work with reference to its original publication in this journal;

3) the authors have the right to post their article on the Internet before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references citing the article (see the Effect of open access).

THE CONTENTS SHOULD BE UPLOADED TO THE JOURNAL WEBSITE

Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirc.ru>.

Telephone/Fax (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – index in the «Rospechat» agency catalog
42410 – index in the «Russian pressa» agency catalog

Editor-in-chief – T. D. Vlasov
Vice editor – V. I. Amosov
Scientific Editor – S. N. Tultseva
Executive Secretary – V. A. Pugach
E-mail address for correspondence: tultseva@yandex.ru

Layout designer – A. A. Chirkova
Corrector – K. V. Krivososikova

Editorial board address: 6-8, Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022