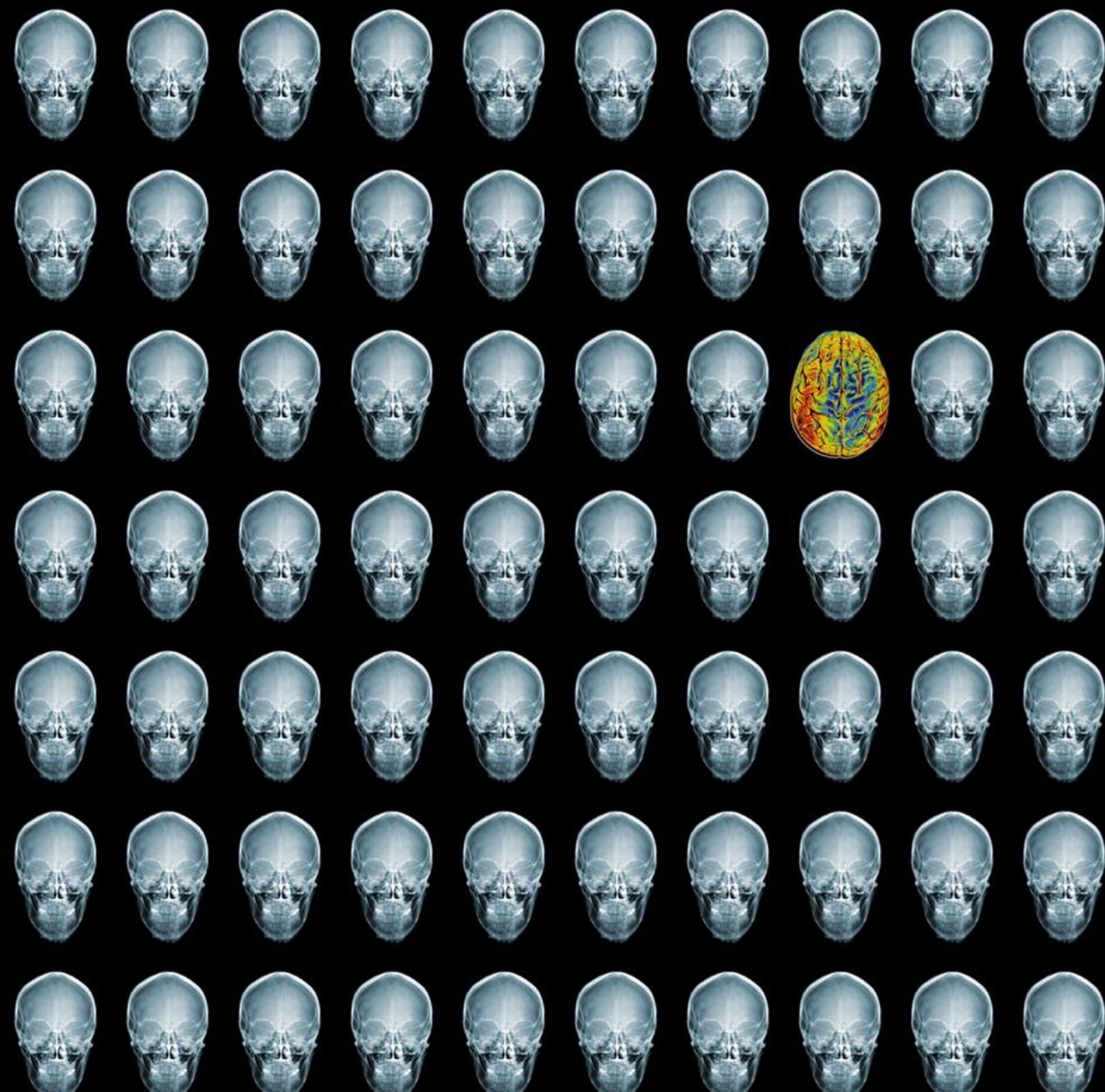




# REJR

Russian Electronic Journal of Radiology  
Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики

Том 11. N2. 2021 год.



## Редакционный отдел:

Редакторы:

**Е.В. Евсеева**

**Л.Б. Капанадзе**

Редакторы перевода:

**О.Ю. Павлова**

**А.С. Беляев**

Технические редакторы:

**Д.А. Вершинин**

**А.С. Абнизов**

Верстка:

**А.А. Лисавин**

## Адрес журнала:

[www.rejr.ru](http://www.rejr.ru)

## Почта журнала:

[rejr@rejr.ru](mailto:rejr@rejr.ru)

## Техническая поддержка:

[admin@rejr.ru](mailto:admin@rejr.ru)

**REJR** – рецензируемое научное электронное периодическое издание по лучевой диагностике

Периодичность издания – 4 раза в год

Языки: русский и английский

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия

Регистрационный номер:

**Эл №ФС77-76879**

от 24 сентября 2019 г.

**ISSN 2222-7415**

**Входит в перечень ВАК и базу цитирования SCOPUS**

## Главный редактор:

Академик РАН, профессор **С.К. Терновой** (Москва)

## Первый заместитель главного редактора:

Член-корр. РАН, профессор **Серова Н.С.** (Москва)

## Заместитель главного редактора:

Профессор **Бахтиозин Р.Ф.** (Москва)

## Редакционная коллегия:

Профессор **Вишнякова М.В.** (Москва)

Академик РАН, профессор **Глыбочко П.В.** (Москва)

Профессор **Кондрашин С.А.** (Москва)

Professor **Hedvig Hricak** (USA)

Professor **Teruhito Mochizuki** (Japan)

Professor **Rainer Rienmueller** (Austria)

## Редакционный совет:

Академик РАН, профессор **Адамян Л.В.** (Москва)

Академик РАН, профессор **Акчурина Р.С.** (Москва)

Академик РАН, профессор **Алекян Б.Г.** (Москва)

Профессор **Амосов В.И.** (Санкт-Петербург)

Профессор **Аржанцев А.П.** (Москва)

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

Профессор **Дергилев А.П.** (Новосибирск)

Академик РАН, профессор **Долгушин Б.И.** (Москва)

Профессор **Завадовская В.Д.** (Томск)

Профессор **Зеликман М.И.** (Москва)

Профессор **Игнатъев Ю.Т.** (Омск)

Академик РАН, профессор **Коков Л.С.** (Москва)

Академик РАН, профессор **Котельников Г.П.** (Самара)

Профессор **Кудряшова Н.Е.** (Москва)

Член-корр. РАН, профессор **Мардынский Ю.С.** (Москва)

Профессор **Митьков В.В.** (Москва)

Профессор **Рожкова Н.И.** (Москва)

Профессор **Седов В.П.** (Москва)

Профессор **Трофимова Т.Н.** (Санкт-Петербург)

Профессор **Тухбатуллин М.Г.** (Казань)

Профессор **Тюрин И.Е.** (Москва)

Профессор **Тютин Л.А.** (Санкт-Петербург)

Профессор **Усов В.Ю.** (Томск)

Профессор **Шарифуллин В.А.** (Москва)

Профессор **Шахов Б.Е.** (Нижний Новгород)

Professor **Adam Andreas** (Great Britain)

Professor **Nicholas Gourtsoyiannis** (Greece)

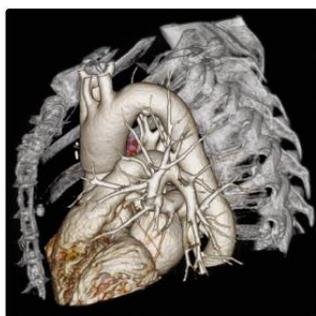
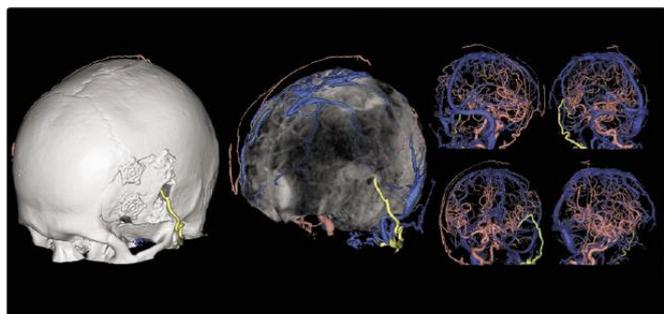
Professor **Marat Khodzhibekov** (Uzbekistan)

Professor **Andrey Kholodniy** (USA)

Professor **Hans Ringertz** (Sweden)



## Aquilion ONE GENESIS EDITION преобразует компьютерную томографию



- Современная система формирования рентгеновского пучка PUREVISION.
- Апертура гентри  $\varnothing 78$  см.
- Зона охвата по оси Z — 16 см.
- Время оборота — 0,275 с.
- Скошенный свод гентри для упрощения доступа к пациенту.
- Area Finder — лазерный коллиматор для определения области сканирования.
- FIRST — полностью интегрированная итеративная реконструкция по прямым проекциям на основе готовых моделей.
- AIDR3D Enhanced — итеративная реконструкция 4-го поколения.
- AiCE — алгоритм реконструкции на основе машинного обучения с использованием искусственного интеллекта.

АО «Канон Медикал Системз»

*Made For life*

123242, Россия, Москва, Новинский бульвар, 31, БИЗНЕС ЦЕНТР «ВЭБ.РФ», тел.: +7 (495) 626 5809, факс: +7 (495) 626 5807, <https://ru.medical.canon>

Примечания: Canon Medical — Канон Медикал; Made For life — Сделано для жизни; Aquilion ONE GENESIS Edition — Аквилион ВАН ДЖЕНЕСИС Эдишн; PUREVISION — ПЬЮРВИЖН; Area Finder — Эриа Фаиндер; FIRST — ФЁСТ; AIDR3D Enhanced — АИДР3Д Энхансд; AiCE — АиСЕ. На правах рекламы.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ.

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ.....7

**COVID-19: ЧТО НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ РЕНТГЕНОЛОГУ**  
**НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ**  
**ПЕРФУЗИОННОЙ ОФЭКТ У ПАЦИЕНТОВ В ПОСТКОВИДНОМ**  
**ПЕРИОДЕ.....8-18**  
*Золотницкая В.П., Амосов В.И., Титова О.Н., Агафонов А.О.,*  
*Амосова О.В.*

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ**  
**ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ**  
**СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ВСЛЕДСТВИЕ**  
**РАЗРЫВА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ.....19-31**  
*Зяблова Е.И., Порханов В.А., Синицын В.Е.*

**КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА НА ОСНОВЕ**  
**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ**  
**ПРИМЕНЕНИЕ В АРИТМОЛОГИИ.....32-45**  
*Стукалова О.В., Серова Н.С., Человский А.М., Терновой С.К.*

**МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ**  
**ВИСЦЕРАЛЬНЫХ И КОСТНО-СУСТАВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ**  
**БОЛЕЗНИ ГОШЕ I ТИПА И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ**  
**ЛЕЧЕНИЯ.....46-67**  
*Медеников А.А., Вышедкевич Е.Д., Штенцель Р.Э., Фимцев А.Ю.,*  
*Машенко И.А., Безруких В.А., Салогуб Г.Н., Труфанов Г.Е.*

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
**ПЭТ/КТ С 11С-МЕТИОНИНОМ И 18F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ В**  
**ИЗУЧЕНИИ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....68-82**  
*Вихрова Н.Б., Калаева Д.Б., Баталов А.И., Конакова Т.А.,*  
*Хохлова Е.В., Постнов А.А., Пронин И.Н.*

**ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВАЦИИ/ДЕАКТИВАЦИИ КОРЫ**  
**ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ПСИЗОФРЕНИЕЙ С**  
**ПОМОЩЬЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МРТ.....83-89**  
*Устожанин Д.В., Беляевская А.А., Морозова Я.В., Зашезова М.Х.,*  
*Шария М.А., Кропотов Ю.Д., Коновалов Р.Н., Смулевич А.А.,*  
*Смирнов В.Н., Терновой С.К.*

**ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ ОБНАРУЖЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ**  
**ТОЛЩИНЫ КОРТИКАЛЬНОГО СЛОЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА**  
**ЧЕЛОВЕКА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ**  
**ТОМОГРАФИИ.....90-104**  
*Коноплева Л.В., Аль-Итхави Б.А., Ильясов К.А.*

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА**  
**ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ**  
**ПРИ ОПЕРАЦИИ СИНУС-ЛИФТИНГ ПО ДАННЫМ ЛУЧЕВЫХ**  
**МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....105-114**  
*Тарасенко С.В., Серова Н.С., Головичев М.Е., Оганесян И.Р.*

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО**  
**ИССЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНТРАСТНЫХ**  
**ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....115-121**  
*Тимофеева Л.А., Александров Ю.К., Тухбатуллин М.Г.,*  
*Алешина Т.Н., Сенча Е.А.*

**CARDIAC CT-BASED ASSESSMENT OF EPICARDIAL ADIPOSE**  
**TISSUE DISTRIBUTION AND VOLUME IN PATIENTS WITH**  
**ATRIALFIBRILLATION IN COMPARISON WITH HEALTHY**  
**INDIVIDUALS.....122-129**  
*Nikitin N., Minin S., Losik D., Mikheenko I., Romanov A.*

**ОСОБЕННОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ВНУТРИСЕРДЕЧНЫХ**  
**СТРУКТУР ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ КТ-ПРОТОКОЛОВ**  
**КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ**  
**АРИТМОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ.....130-142**  
*Каштанова Н.Ю., Кондратьев Е.В., Артюхина Е.А.,*  
*Кармазановский Г.Г.*

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ**  
**ЭКСТРАСИСТОЛИИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ**  
**ЭХОКАРДИОГРАФИИ.....143-152**  
*Алексеева К.Б., Кручина Т.К., Малайрова М.Ш., Новик Г.А.*

**МОНИТОРИНГ ПИКОВОЙ ДОЗЫ В КОЖЕ В РЕЖИМЕ**  
**РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ПРИ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ**  
**ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ.....153-164**  
*Кондрашин С.А., Сорokin В.Г., Рыжов С.А., Омельченко А.В.,*  
*Толкачев К.В., Гарбузов В.В., Грановский А.П., Мухаматулина Э.,*  
*Морозов С.П., Терновой С.К.*

**IMAGING DIFFERENTIATION OF MALIGNANT HEPATIC TUMORS:**  
**RADIOMICS AND METABOLIC FEATURES OF 18F-FDG**  
**PET/CT.....165-170**  
*MAHMOUD M.A., SHIHAB M., SAAD SS., ELHUSSINY F., HOUSENI M.*

**ПЕРФУЗИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В**  
**ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ СТАДИРОВАНИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ**  
**ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....171-182**  
*Трофимова Т.Н., Беликова М.Я., Друзина М.М., Яковлева Д.М.*

**3D ЭНДОРЕКТАЛЬНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА**

CONTENTS

FROM THE EDITOR.....7

**COVID-19: WHAT DOES RADIOLOGYST NEED TO KNOW**  
**DISORDERS OF MICROCIRCULATION IN THE LUNGS**  
**ACCORDING TO PERFUSION SPECT DATA IN PATIENTS IN**  
**POST COVID-19 CONDITION.....8-18**  
*Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Titova O.N., Agafonov A.O.,*  
*Amosova O.V.*

**REVIEWS**  
**PRE-SURGICAL DIAGNOSTIC IMAGING OF ANEURYSMAL**  
**SUBARACHNOIDAL HEMORRHAGES.....19-31**  
*Zyablova E.I., Porhanov V.A., Sinitsyn V.E.*

**MRI-BASED COMPUTER MODELING OF THE HEART:**  
**CLINICAL APPLICATION IN ARRHYTHMOLOGY.....32-45**  
*Stukalova O.V., Serova N.S., Chepovskiy A.M., Ternovoy S.K.*

**RADIODIAGNOSTIC METHODS IN IDENTIFYING VISCERAL**  
**AND OSTEO-ARTICULAR CHANGES IN GAUCHER DISEASE**  
**TYPE I AND IN EVALUATION OF TREATMENT**  
**EFFECTIVENESS.....46-67**  
*Medenikov A.A., Vyshedkevich E.D., Shtentsel' R.E.,*  
*Efimtsev A.Yu., Maschenko I.A., Bezrukikh V.A., Salogub G.N.,*  
*Trufanov G.E.*

**ORIGINAL ARTICLES**  
**11C-METHIONINE AND 18F- FLUORODEOXYGLUCOSE PET/CT**  
**IN DIAGNOSIS OF BRAIN GLIOMAS HETEROGENEITY.....68-82**  
*Vikhrova N.B., Kalaeva D.B., Batalov A.I., Konakova T.A.,*  
*Khokhlova E.V., Postnov A.A., Pronin I.N.*

**BRAIN ACTIVATION/DEACTIVATION EVALUATION IN**  
**PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA USING FUNCTIONAL**  
**MRI.....83-89**  
*Ustuzhanin D., Belyaevskaia A., Morozova Ya., Zashезova M.,*  
*Shariya M., Kropotov J., Konovalov R., Smulevich A.,*  
*Smirnov V., Ternovoy S.*

**ASSESSMENT OF DETECTION ACCURACY OF CHANGES IN**  
**THICKNESS OF HUMAN BRAIN CORTEX ACCORDING TO MRI**  
**DATA.....90-104**  
*Konopleva L.V., B.A. Al Itkhavi, Il'Yasov K.A.*

**COMPARATIVE ANALYSIS OF MATERIALS BASED ON MODIFIED**  
**HYALURONIC ACID USING FOR SINUS LIFT OPERATION**  
**ACCORDING TO THERADIOLOGY METHODS.....105-114**  
*Tarasenko S.V., Golovichev M.E., Oganesyanyan I.R., Serova N.S.*

**THE FEASIBILITY OF THE CONTRAST ENHANCED**  
**ULTRASOUND EXAMINATION IN THYROID TUMORS.....115-121**  
*Timofeeva L.A., Aleksandrov Yu.K., Tukhbatullin M.G.,*  
*Aleshina T.N., Sencha E.A.*

**CARDIAC CT-BASED ASSESSMENT OF EPICARDIAL ADIPOSE**  
**TISSUE DISTRIBUTION AND VOLUME IN PATIENTS WITH**  
**ATRIALFIBRILLATION IN COMPARISON WITH HEALTHY**  
**INDIVIDUALS.....122-129**  
*Nikitin N., Minin S., Losik D., Mikheenko I., Romanov A.*

**SPECIAL ASPECTS OF INTRACARDIAC STRUCTURES**  
**VISUALIZATION WITH DIFFERENT CONTRAST ENHANCEMENT**  
**CT-PROTOCOLS FOR PLANNING ARRHYTHMOLOGICAL**  
**OPERATIONS.....130-142**  
*Kashtanova N.Yu., Kondratyev E.V., Artyukhina E.A.,*  
*Karmazanovsky G.G.*

**HEMODYNAMIC EFFECTS OF PREMATURE VENTRICULAR**  
**CONTRACTIONS IN CHILDREN.....143-152**  
*Alekseeva K., Kruchina T., Maliarova M., Novik G.*

**REAL-TIME MONITORING OF THE PEAK DOSE IN THE SKIN**  
**DURING X-RAY ENDOVASCULAR INTERVENTIONS.....153-164**  
*Kondrashin S.A., Sorokin V.G., Ryzhov S.A., Omelchenko A.V.,*  
*Tolkachev K.V., Garbuzov V.V., Granovskiy A.P.,*  
*Mukhamatulina E.Z., Morozov S.P., Ternovoy S.K.*

**IMAGING DIFFERENTIATION OF MALIGNANT HEPATIC**  
**TUMORS: RADIOMICS AND METABOLIC FEATURES OF**  
**18F-FDG PET/CT.....165-170**  
*MAHMOUD M.A., SHIHAB M., SAAD SS., ELHUSSINY F., HOUSENI M.*

**PANCREATIC ADENOCARCINOMA: PREOPERATIVE STAGING**  
**BY PERFUSION COMPUTED TOMOGRAPHY.....171-182**  
*Trofimova T.N., Belikova M.Ya., Druzina M.M., Yakovleva D.M.*

**3D ENDORECTAL ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF**  
**CRYPTOGENIC RECTAL FISTULAS WITH MISSING OR**  
**OBLITERATED EXTERNAL FISTULA OPENING.....183-198**  
*Kiselev D.O., Orlova L.P., Zarodnyuk I.V., Anosov I.S.*

**CT MONITORING IN PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF**  
**TREATMENT OF RESIDUAL CONCRETIONS AFTER**  
**PUNCTURE NEPHROLITHOTRIPSY.....199-208**  
*Rosolovskii A.N., Kriuchkov I.A., Chekhonatskaia M.L.,*  
*Nikolenko V.N., Bobylev D.A., Kondrateva O.A.,*

ПРЯМОКИШЕЧНЫХ СВИЩЕЙ КРИПТОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С ОТСУТСТВУЮЩИМ ИЛИ ОБЛИТЕРИРОВАННЫМ НАРУЖНЫМ СВИЩЕВЫМ ОТВЕРСТИЕМ.....	183-198
<i>Киселев Д.О., Орлова А.П., Зароднюк И.В., Аносов И.С.</i>	
КТ-МОНИТОРИНГ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИДУАЛЬНЫХ КОНКРЕМЕНТОВ ПОСЛЕ ПУНКЦИОННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ.....	199-208
<i>Росоловский А.Н., Крючков И.А., Чехонацкая М.Л., Николенко В.Н., Бобылев Д.А., Кондратьева О.А., Росоловская К.А., Чехонацкий И.А.</i>	
КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ВНУТРИВЕННЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	209-218
<i>Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г.</i>	
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТОПЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ ГЕМИМЕЛИЕЙ МАЛОБЕРЦОВОЙ КОСТИ.....	219-226
<i>Леончук С.С., Неретин А.С., Мурадисинов С.О., Сазонова Н.В., Попков Д.А.</i>	
<b>СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ</b>	
СОЧЕТАНИЕ МИКОБАКТЕРИОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ, КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	227-232
<i>Гиллер Д.Б., Северова Л.П., Ениленис И.И., Фролова О.П., Мартель И.И.</i>	
WUNDERLICH SYNDROME (SPONTANEOUS SUBCAPSULAR RENAL HAEMORRHAGE) ASSOCIATED WITH RENAL ABSCESS: CT IMAGING OF PRE-RENAL AND POST-RENAL DRAINAGE.....	233-237
<i>Salazar-Ruiz S.Y., Nino-Najera W., Roldan-Valadez E.</i>	
CALCANEAL LOCALIZATION OF EXTRAHEPATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA PRESENTED WITH CHRONIC HINDFOOT PAIN.....	238-242
<i>Lastella G., Avola E., Esposito A.</i>	
<b>АВТОРАМ</b> .....	243-246
<i>Rosolovskaja K.A., Chekhonatskii I.A.</i>	
QUALITATIVE ANALYSIS OF ULTRASOUND WITH INTRAVENOUS CONTRAST IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FOCAL FORMATIONS OF THE PROSTATE GLAND.....	209-218
<i>Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G.</i>	
RADIOGRAPHICAL FEATURES OF FOOT IN PATIENTS WITH CONGENITAL FIBULAR HEMIMELIA.....	219-226
<i>Leonchuk S.S., Neretin A.S., Muradisinov S.O., Sazonova N.V., Popkov D.A.</i>	
<b>CASE REPORTS</b>	
NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL PULMONARY DISEASE AND PULMONARY TUBERCULOSIS COMBINATION.....	227-232
<i>Giller D.B., Severova L.P., Enilenis I.I., Frolova O.P., Martel I.I.</i>	
WUNDERLICH SYNDROME (SPONTANEOUS SUBCAPSULAR RENAL HAEMORRHAGE) ASSOCIATED WITH RENAL ABSCESS: CT IMAGING OF PRE-RENAL AND POST-RENAL DRAINAGE.....	233-237
<i>Salazar-Ruiz S.Y., Nino-Najera W., Roldan-Valadez E.</i>	
CALCANEAL LOCALIZATION OF EXTRAHEPATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA PRESENTED WITH CHRONIC HINDFOOT PAIN.....	238-242
<i>Lastella G., Avola E., Esposito A.</i>	
<b>FOR ATHORS</b> .....	243-246

# PHILIPS

Лучевая  
диагностика

Более точные и полные данные о пациенте  
в единой системе – **для вашего удобства!**

Единая интегрированная платформа обработки медицинских изображений IntelliSpace Portal способствует получению более точных данных о пациенте **за счет специализированных клинических приложений для кардиологии, онкологии, неврологии и других специализаций.**



#### Повышение качества лечения и медицинской помощи

Более 70 специализированных клинических приложений для различных специализаций помогают принимать обоснованные решения и повышать качество всей медицинской помощи.



#### Оптимизация процессов диагностики и лечения

Платформа помогает найти свой способ оптимизации процесса оказания медицинской помощи, позволяющий снизить вариабельность результатов, упростить работу с оборудованием, избежать осложнений и создать пациентам более комфортные условия.



#### Упрощение сбора данных и информации

Система IntelliSpace Portal может получать и обрабатывать данные из различных источников (PACS, PACS, PACS, МИС, ЭМК и т.д.) и модальностей (КТ, МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ и т.д.), а также предоставляет возможность для взаимодействия между отделениями и специалистами как внутри учреждения, так и за его пределами.



#### Разработка перспективных решений

Платформа ежегодно обновляется путем усовершенствования существующих и добавления новых клинических приложений и развития современных методов, например предиктивной диагностики и машинного обучения.



#### Сокращение расходов

IntelliSpace Portal V10 способствует более полному использованию ресурсов отделений лучевой диагностики и помогает повысить результативность работы за счет оптимизации рабочих процессов и применения методов машинного обучения.

**Всегда есть способ  
изменить жизнь к лучшему!**

\* РУ №РЗН 2018/6795 от 17 декабря 2019 года – Обеспечение программное медицинское IntelliSpace Portal для просмотра, анализа, обработки, приема и передачи медицинских изображений на электронных носителях с принадлежностями

На правах рекламы



**От редакции****Дорогие читатели!**

Перед вами второй выпуск Российского Электронного Журнала Лучевой Диагностики за 2021 год (Том 11, No2, 2021).

Эпидемиологическая обстановка в нашей стране остается нестабильной, пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, в мире продолжается. Мы продолжаем рубрику статей, посвященных лучевой диагностике COVID-ассоциированных поражений легких. Как мы уже видим, у многих пациентов, перенесших данное заболевание в разной степени тяжести, возникают отсроченные осложнения («Post-COVID syndrom»). Данные лучевой диагностики очень важны для оценки отсроченных изменений и для выбора оптимальной тактики реабилитации. Публикация таких материалов, как мы считаем, принесет пользу практическим врачам, работающим с пациентами в инфекционных отделениях и наблюдающим пациентов после выздоровления и выписки из стационара. Вашему прочтению традиционно представлена статья по данной проблеме.

Также в этом номере журнала мы опубликовали 15 разноплановых оригинальных статей, 3 научных обзора и 3 случая из практики. В это непростое время мы интенсивно работаем по выпуску номеров Российского Электронного Журнала Лучевой Диагностики и ждем от вас отзывы о журнале, статьи и другие материалы, которые помогают врачам в клинической работе.

Как я писал в прошлом номере, обращает на себя внимание, что растет количество работ, отклоненных от публикации, в том числе в связи с неправильным оформлением. Это создает очень серьезную дополнительную нагрузку на редколлегию и рецензентов и приводит к задержке выпуска материалов. Убедительная просьба к авторам руководствоваться правилами журнала при подготовке научных статей в наш журнал (<http://www.rejr.ru/avtoram/avtoram.html>).

Желаю всем здоровья и больших профессиональных успехов на благо наших пациентов!!

**Главный редактор  
Академик РАН С.К. Терновой**

**НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ ПЕРФУЗИОННОЙ ОФЭКТ У ПАЦИЕНТОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ**

Золотницкая В.П., Амосов В.И., Титова О.Н., Агафонов А.О., Амосова О.В.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. г. Санкт-Петербург, Россия.

**У**читывая влияние вируса SARS-CoV-2 на сосудистую систему легких, проявляющееся развитием эндотелиита, васкулита, тромбозов и коагулопатий, одним из ведущих направлений лучевого обследования может стать исследование микроциркуляции методом ОФЭКТ.

**Цель исследования.** Оценить изменения в микроциркуляторном русле легких у пациентов, перенесших COVID-19, в разные сроки от начала заболевания.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные ОФЭКТ-исследований 170 пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией разной тяжести течения с мая 2020 года по июнь 2021 года. Были сопоставлены результаты ОФЭКТ, КТ, ФВД, показатели уровня Д-димера, фибриногена.

**Результаты.** У всех пациентов были выявлены изменения микроциркуляции в легких в постковидном периоде. Степень выраженности нарушений микроциркуляции имела достоверную зависимость ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,76$ ) от степени поражения легочной паренхимы и среднюю корреляционную зависимость ( $r = 0,51$ ) от сроков постковидного периода. У пациентов с хроническими заболеваниями легких микроциркуляция снижалась до критических цифр, общий уровень снижения – до 30% и более по сравнению с доковидным периодом ( $p = 0,034$ ). Признаки ТЭЛА/микротромбозов достоверно чаще ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,82$ ) встречались у больных с более тяжелым течением заболевания. Выявление мелких, субсегментарного уровня, дефектов микроциркуляции треугольной формы, с частично восстановленным кровотоком, коррелировало в высокой степени ( $r = 0,84$ ) с повышением уровня фибриногена ( $4,6 \pm 1,8$  мг/л) и указывало на последствия перенесенной ТЭЛА, а повышение уровня Д-димера ( $1750 \pm 215$  нг/мл) с наличием треугольной формы дефектов накопления РФП коррелировало в высокой степени ( $r = 0,88$ ) с ТЭЛА.

**Выводы.** Нарушения микроциркуляции в легких сохраняются длительное время. Они выявляются у больных не зависимо от тяжести течения патологического процесса, увеличиваются при динамическом исследовании; дефицит перфузии зависит от степени поражения легочной паренхимы. У пациентов, перенесших COVID-19 с развитием тромбозов, выявляются признаки перенесенной ТЭЛА и формируются зоны локального пневмосклероза.

Ключевые слова: вирус SARS-CoV-2, дисфункция эндотелия, микроциркуляция, однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких.

Контактный автор: Золотницкая В.П., e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru

Для цитирования: Золотницкая В.П., Амосов В.И., Титова О.Н., Агафонов А.О., Амосова О.В. Нарушения микроциркуляции в легких по данным перфузионной ОФЭКТ у пациентов в постковидном периоде. REJR 2021; 11(2):8-18. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-8-18.

Статья получена: 09.06.21

Статья принята: 25.06.21

## DISORDERS OF MICROCIRCULATION IN THE LUNGS ACCORDING TO PERFUSION SPECT DATA IN PATIENTS IN POST COVID-19 CONDITION

Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Titova O.N., Agafonov A.O., Amosova O.V.

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

Considering the influence of the SARS-CoV-2 virus on the pulmonary vascular system, manifested by the development of endotheliitis, vasculitis, thrombosis and coagulopathies, one of the leading directions of radiological examination may be the study of microcirculation by SPECT.

**Purpose.** To assess changes in the microvasculature of the lungs of patients who have undergone COVID infection at different times from the onset of the disease.

**Material and methods.** SPECT data were analyzed in 170 patients with previous coronavirus infection from May 2020 to June 2021 of varying severity. The results of SPECT, MSCT, FVD and coagulation hemostasis (D-dimer, fibrinogen) were compared.

**Results.** All patients were found to have changes in microcirculation in the lungs in the post-coid period. The severity of microcirculation disorders had a significant dependence ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.76$ ) on the degree of damage to the pulmonary parenchyma and an average correlation dependence ( $r = 0.51$ ) on the timing of the postcoid period. Signs of PE / microthrombosis changes were significantly more frequent ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.82$ ) in patients with a more severe course of the disease. In patients with CLD, microcirculation decreased to critical levels, the overall level of decrease was up to 30% or more compared to the dock period ( $p = 0.034$ ). The detection of small subsegmental level of triangular microcirculation defects, with partially restored blood flow, correlated to a high degree ( $r = 0.84$ ) with an increase in the level of fibrinogen ( $4.6 + 1.8$  mg / l) and indicated the consequences of PE, and an increase in the level of D-dimer ( $1750 + 215$  ng / ml) with the presence of a triangular shape of defects in the accumulation of radiopharmaceuticals correlated to a high degree ( $r = 0.88$ ) with PE.

**Conclusion.** Disorders of microcirculation in the lungs persist for a long time. They are detected in patients, regardless of the severity of the course of the pathological process, they increase during a dynamic study in patients, the deficit of perfusion depends on the degree of damage to the pulmonary parenchyma. The SARS-CoV-2 virus has a detrimental effect on the state of blood circulation in patients with chronic lung diseases. In patients who have undergone COVID-19 with the development of thrombosis, signs of postponed pulmonary embolism are revealed and zones of local pneumosclerosis are formed.

Keywords: SARS-CoV-2 virus, endothelial dysfunction, microcirculation, single-photon emission computed tomography.

Corresponding author: Zolotnitskaia V.P. e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru

For citation: Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Titova O.N., Agafonov A.O., Amosova O.V. Disorders of microcirculation in the lungs according to perfusion SPECT data in patients in post COVID-19 condition. REJR 2021; 11(2):8-18. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-8-18.

Received: 09.06.21

Accepted: 25.06.21

В настоящее время постковидный синдром внесён в Международную классификацию болезней (МКБ-10) в формулировке «Post-COVID-19 condition». По данным ВОЗ до 20% людей, перенёвших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 недель и, в 2,3% случаев, дольше [1]. Пациенты отмечают такие оста-

точные явления инфекции SARS-CoV-2, как утомляемость (53,1%), одышка (43,4%), боль в суставах (27,3%), боль в груди (21,7%), кашель (15,4%) [2, 3]. Снижение качества жизни, оцениваемое по визуальной аналоговой шкале EuroQol, отмечено у 44,1% пациентов. По данным Huang, C. et al. [4] примерно через 6 месяцев после заболевания у 50% пациентов при выполнении КТ органов груд-

ной полости выявляется «матовое стекло» и тракционные бронхоэктазы. Компьютерная томография играет важнейшую роль в диагностике пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [5-9]. Однако, учитывая влияние вируса на сосудистую систему легких, проявляющееся развитием эндотелиита, васкулита, тромбозов и коагулопатий [10 - 16], одним из ведущих направлений лучевого обследования может стать исследование микроциркуляции у пациентов в постковидном периоде методом ОФЭКТ.

#### **Цель исследования.**

Оценить изменения в микроциркуляторном русле легких у пациентов, перенесших COVID-19, в разные сроки от начала заболевания.

#### **Материалы и методы.**

В нашей работе были проанализированы данные ОФЭКТ-исследований, выполненных 170 пациентам, направленным на обследование для оценки изменений кровообращения в легких после доказано перенесенной коронавирусной инфекции, с мая 2020 года по июнь 2021 года. 135 пациентов ранее не имели заболеваний легких, 24 пациента имели хроническую обструктивную болезнь легких и 11 пациентов – интерстициальные заболевания. Амбулаторно поступили 77 пациентов, из стационара – 93. Средний возраст составил 57,6±17,9 лет; мужчин было 79, женщин – 91. Согласно визуальной эмпирической шкале оценки объема поражения легочной паренхимы по результатам МСКТ больные разделены на 4 группы: КТ-1 – 32; КТ-2 – 49; КТ-3 – 54; КТ-4 – 35 пациентов. Критерием включения в работу было заболевание COVID-19.

У всех пациентов оценивались результаты комплексного лучевого исследования: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография (МСКТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), а также показатели вентиляционной функции легких, результаты лабораторных исследований – Д-димер (маркер гиперкоагуляции) и другие показатели коагуляционного гемостаза (фибриноген, протромбиновый индекс).

Лучевые методы диагностики применялись строго по показаниям и назначению лечащего врача, больными или их законными представителями подписывалось информированное согласие на проведение исследования.

Основной задачей радиологического исследования легких у больных являлось выявление тромбоза эмболии мелких ветвей легочной артерии, в том числе скинтиграфиче-

ских признаков перенесенной ТЭЛА или thrombosis in situ, а также выявление степени изменений микроциркуляции на фоне перенесенной коронавирусной инфекции.

ОФЭКТ проводили на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA). Пациенту в положении сидя внутривенно вводили радиофармацевтический препарат (РФП) в дозе 1,0-1,5 мБк на 1 кг веса. Обследование проводили в положении лежа в течение 10-12 минут по программе Lung Spect, в положении детекторов 180 градусов, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 секунд на угол. Обработка исследования проводилась с использованием высокочастотного фильтра Furge, трансформации по методу Henning. Для автоматической обработки информации скинтиграфического исследования использовали компьютерную программу «Анализатор изображений перфузионной скинтиграфии легких (LungScintAnalyser)» [17], позволяющую получать информацию о степени изменения кровотока в % к норме. Расчет показателей накопления радиофармпрепарата проводился в 50 участках каждого легкого. При анализе результатов компьютерной обработки учитывалась интенсивность накопления  $\gamma$ -квантов радиофармпрепарата на скинтиграмме при удалении от нормы: снижение отмечалось синим цветом, а повышение – красным. Границы нормы в пределах от 0,85 до 1,15, гипоперфузия – от 0,3 до 0,7, гиперперфузия – от 1,3 и выше. Значения меньше 0,3 принимались как дефект накопления.

Были сопоставлены результаты ОФЭКТ-исследований пациентов с хроническими заболеваниями легких до заболевания COVID-19 и после, а также проанализированы результаты исследований по развитию осложнений: ТЭЛА мелких ветвей/ thrombosis in situ, поствоспалительный пневмосклероз. Скитиграфические признаки ТЭЛА мелких ветвей – треугольной формы дефекты перфузии сегментарного уровня; скитиграфические признаки микротромбоза – треугольной формы дефекты перфузии субсегментарного уровня; перенесенной ТЭЛА – треугольной формы дефекты перфузии сегментарного/субсегментарного уровня с частично восстановленным кровотоком. В легочной паренхиме выявлялись участки консолидации легочной ткани неправильной треугольной формы, широким основанием прилежащие к костальной плевре. Скитиграфические признаки поствоспалительного пневмосклероза – дефекты перфузии линейной и неправильной формы. Изменения микроциркуляции в легких сопоставлялись с ре-

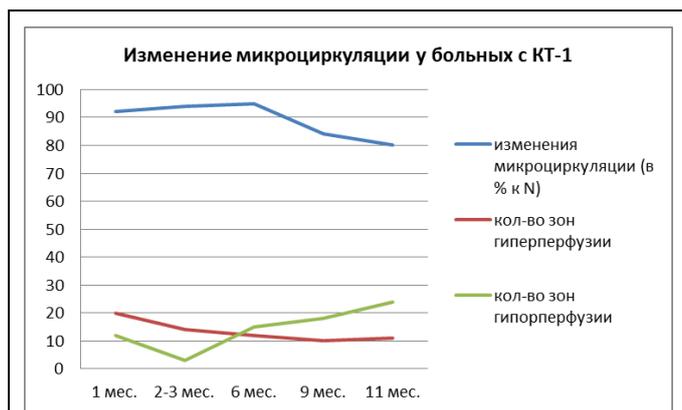


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. Диаграмма.**

Отражены изменения показателей микроциркуляции у пациентов, перенесших пневмонию в легкой форме, вызванную вирусом SARS-CoV-2, на разных этапах постковидного периода.

**Fig. 1. Diagram.**

Histogram reflecting the level of changes in microcirculation indices in patients who underwent mild pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus at different stages of the postcoid period.

результатами МСКТ.

Статистический анализ. Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica-10. Для проверки распределения переменных на нормальность использовался критерий Шапиро-Уилка. Различия между группами оценивались с помощью метода Вилкоксона-Манна-Уитни. Частотные события оценивались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Полученные результаты считались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.**

При обследовании пациентов с клиническими признаками «постковидного синдрома» и без патологии органов дыхания по данным радиологического исследования были выявлены изменения микроциркуляции в легких у всех обследуемых, не зависимо от тяжести течения заболевания. Однако показатели изменений кровообращения имели отличия (рис. 1). У пациентов, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, в легкой форме, мы выявляли изменения микроциркуляции, характерные для проявлений васкулита, т.е. характерные участки сниженной перфузии. Показатели микроциркуляции в раннем постковидном периоде находились в пределах нормы (95,2+1,4%), однако имело место чередование зон гипо- и гиперперфузии, а с 6-го месяца постковид-

ного периода микроциркуляция снижалась до 80,5+2,3%. Снижение общего кровотока происходило на фоне увеличения количества зон гипоперфузии и снижения количества участков гиперперфузии, что указывает на снижение компенсаторного внутрилегочного шунтирования крови. Учитывая, что число пациентов, обследованных через 11 месяцев от начала болезни, было небольшим (n=4), уверенно говорить об однозначном снижении микроциркуляции не представляется возможным. На данный период времени можно лишь отметить общую тенденцию к снижению микроциркуляции у наблюдаемых пациентов.

У пациентов, перенесших данное инфекционное заболевание в более тяжелой форме, мы выявляли существенные изменения кровотока, причем эти изменения нарастали при наблюдении в динамике.

Клиническое наблюдение: пациент Н., 59 лет, болел в декабре 2020 г. COVID-19 в тяжелой форме (КТ-4) (рис. 1 а). Поступил с жалобами на быструю утомляемость, одышку при незначительной физической нагрузке, сохраняющийся сухой кашель, потливость по ночам. Через 3 месяца после «выздоровления» при выполнении ФВД – рестриктивные изменения: DL- 67%, VA- 78,9%; МОС25 – 44,8%. Уровень Д-димера – 590 нг/мл, фибриноген – 4,7 мг/л. При проведении ОФЭКТ через 2 месяца от начала заболевания выявлялись диффузные нарушения микроциркуляции, наиболее значимые изменения отмечались в нижних отделах легких, с минимальным уровнем накопления 35% от нормы. Через 2 месяца при повторном обследовании изменения микроциркуляции прогрессировали (рис. 2 а, б), увеличилось количество зон с низким накоплением радиофармпрепарата (30-40% от нормы), причем наибольший прирост изменений наблюдается в нижних отделах легких, что подтверждается результатами расчета изменений микроциркуляции с помощью компьютерной программы LungScintAnalyser (рис. 2 г, д).

При анализе клинико-лабораторных данных было отмечено, что спровоцированное вирусом SARS-CoV-2 поражение легких, с последующим исходом в вирус-ассоциированные интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), было отмечено у 18,5% (25 пациентов), что подтверждалось результатами функционального исследования легких: снижением диффузионной способности легких, уменьшением альвеолярного объема и сохраняющимися изменениям в паренхиме легких с формированием зон пнев-

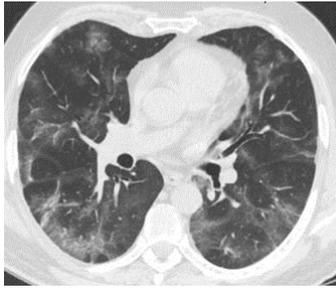


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

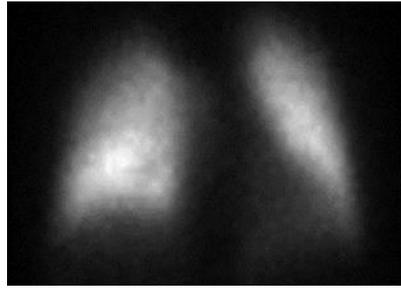


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

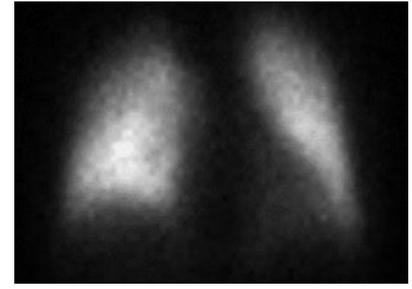


Рис. 2 в (Fig. 2 с)

	правое						левое					
	0,790249	0,839545	1,183264	0,737997	0,701187		1,072685	1,071023	0,92719	0,623023	0,674142	
	0,832365	1,274762	1,281512	0,995554	0,704133		0,998681	1,194189	1,074234	0,870699	0,74669	
	0,953196	1,227808	1,227999	1,216957	1,132309		0,958959	1,214125	1,20489	1,006538	0,834375	
	1,314286	1,272419	1,220218	1,152299	1,20385		0,857107	1,042338	1,257462	1,159419	0,741981	
	1,216752	1,325709	1,274725	1,161709	1,066443		0,815464	0,755503	1,168462	1,27204	0,789746	
	1,341326	1,456278	1,250398	1,153471	1,029972		0,915508	0,654841	0,851341	1,189292	0,900902	
	1,315622	1,155373	0,955109	1,082476	0,896535		0,920092	0,741525	0,556559	0,792879	0,869732	
	0,931304	0,606823	0,484378	0,608496	0,683598		0,906475	0,836481	0,619419	0,54162	0,715705	
	0,569228	0,40278	0,353218	0,395505	0,573152		0,903821	0,93352	0,71426	0,43793	0,501531	
	0,637258	0,581291	0,548979	0,524957	0,717245		1,163798	1,089865	0,804569	0,473361	0,377949	
среднее	0,990159	1,014279	0,97798	0,902942	0,870842	0,95124	0,951259	0,953341	0,917839	0,83668	0,715276	0,874879
макс	1,341326	1,456278	1,281512	1,216957	1,20385	1,456278	1,163798	1,214125	1,257462	1,27204	0,900902	1,27204
мин	0,569228	0,40278	0,353218	0,395505	0,573152	0,353218	0,815464	0,654841	0,556559	0,43793	0,377949	0,377949

Рис. 2 г (Fig. 2 д)

	правое легкое						левое легкое					
	0,557301	0,428959	0,815534	0,745364	0,926852		1,126573	1,242125	0,882155	0,381915	0,593946	
	0,582996	0,45365	0,771909	0,757526	0,55348		1,127826	1,294836	0,853659	0,608894	0,786213	
	0,806878	0,940133	0,93885	1,016517	0,836134		1,117288	1,167942	1,240895	0,996899	0,824859	
	0,985433	0,960102	0,958421	1,061404	0,937788		0,795389	1,069552	1,186541	1,062816	0,733228	
	0,932658	1,036489	1,110571	1,058655	0,822631		0,644872	0,672897	1,06247	1,078873	0,782172	
	1,143691	1,226358	1,188034	0,994496	0,635387		0,568719	0,400932	0,681882	0,980114	0,808889	
	1,311831	1,250452	1,191761	0,901206	0,513805		0,50489	0,30063	0,341865	0,683057	0,849516	
	1,188543	0,876014	0,814094	0,651959	0,438169		0,526913	0,317699	0,307679	0,507326	0,805075	
	0,99486	0,607127	0,459381	0,410177	0,408632		0,623741	0,448834	0,402871	0,508641	0,880609	
	0,901206	0,594129	0,307679	0,541845	0,68252		1,175658	0,814198	0,563208	0,603922	0,501531	
среднее	0,94054	0,837341	0,855623	0,813915	0,67554	0,824592	0,821187	0,772964	0,752322	0,741246	0,756604	0,768865
макс	1,311831	1,250452	1,191761	1,061404	0,937788	1,311831	1,175658	1,294836	1,240895	1,078873	0,880609	1,294836
мин	0,557301	0,428959	0,307679	0,410177	0,408632	0,307679	0,50489	0,30063	0,307679	0,381915	0,501531	0,30063

Рис. 2 д (Fig. 2 е)

**Рис. 2. Пациент Н., 59 лет. Болел COVID-19 в тяжелой форме (КТ-4).**

а – КТ, аксиальная плоскость. Множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и зоны консолидации. б – ОФЭКТ легких через 2 месяца после «выздоровления», прямая проекция. Определяется диффузное снижение микроциркуляции (средней степени выраженности) во всех отделах легких. в – ОФЭКТ легких через 4 месяца после «выздоровления», прямая проекция. Отрицательная динамика: увеличение диффузных изменений микроциркуляции, преимущественно в нижних долях легких. г – Компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 2 месяца после «выздоровления» (средние значения микроциркуляции – 95% к норме справа, 87% – слева). д – Компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 4 месяца после «выздоровления» (средние значения микроциркуляции – 82,4% к норме справа, 76,8% – слева).

**Fig. 2. Patient N., 59 years old, was ill with severe COVID-19 (CT-4).**

а – CT, axial slice. Multiple areas of "ground glass" compaction of lung tissue and consolidation zones. б – SPECT study performed 2 months after "recovery". Direct projection. Determined by a diffuse moderate decrease in microcirculation in all parts of the lungs. в – SPECT study performed 4 months after "recovery". Direct projection. Negative dynamics. An increase in diffuse changes in microcirculation, mainly in the lower lobes of the lungs. г – Computer processing of the results of SPECT of the lungs 2 months after "recovery" (mean values of microcirculation – 95% to the norm on the right; 87% – on the left). д – Computer processing of the results of SPECT of the lungs 4 months after "recovery" (mean values of microcirculation – 82.4% to the norm on the right; 76.8% – on the left).

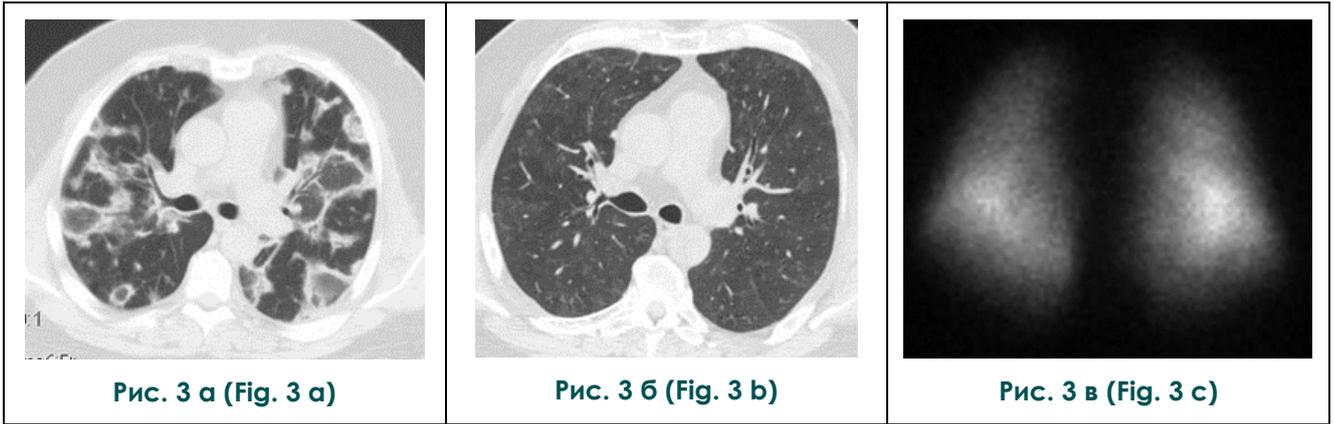


Рис. 3 а (Fig. 3 a)

Рис. 3 б (Fig. 3 b)

Рис. 3 в (Fig. 3 c)

	Левое легкое						Правое легкое					
	0,358595	0,277197	0,706472	0,86227	0,808808		0,617483	0,753846	0,818855	0,34539	0,558455	
	0,363698	0,285036	0,688441	0,780179	0,723443		0,556522	0,667814	0,70552	0,56898	0,628272	
	0,464021	0,633167	0,685752	0,616717	0,552101		0,528814	0,735302	1,002497	0,885736	0,619774	
	0,553543	0,67551	0,649013	0,617544	0,532488		0,628242	0,729614	0,922406	0,828932	0,539873	
	0,645823	0,798015	0,749771	0,717563	0,566731		0,623077	0,789252	0,945542	0,848803	0,605328	
	0,894915	0,966623	0,893876	0,782171	0,681514		0,653695	0,728644	0,940591	1,0072	0,713778	
	0,933387	0,78271	0,894716	0,83227	0,723737		0,722005	0,71874	0,845596	0,907772	0,903874	
	0,524386	0,508811	0,657368	0,788176	0,810881		0,727177	0,636106	0,724345	0,660756	0,70669	
	0,3	0,418891	0,569115	0,670442	0,684		0,620144	0,666804	0,672079	0,540097	0,471474	
	0,37284	0,436842	0,637907	0,78176	0,622764		0,663158	0,733951	0,736792	0,531127	0,424206	
среднее	0,541121	0,57828	0,713243	0,744909	0,670647	0,64964	0,634031	0,716007	0,831422	0,712479	0,617172	0,702223
макс	0,933387	0,966623	0,894716	0,86227	0,810881	0,966623	0,727177	0,789252	1,002497	1,0072	0,903874	1,0072
мин	0,3	0,277197	0,569115	0,616717	0,532488	0,277197	0,528814	0,636106	0,672079	0,34539	0,424206	0,34539

Рис. 3 г (Fig. 3 d)

**Рис. 3. Пациент Д., 53 года. Болел COVID-19 в тяжелой форме (КТ-4).**

а – КТ на 10 день заболевания, аксиальная плоскость. б – КТ через 2 месяца после начала заболевания, аксиальная плоскость. в – ОФЭКТ легких через 3 месяца от начала заболевания, сцинтиграмма по задней проекции. г – Компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 3 месяца после выздоровления (средние значения микроциркуляции – 70% к норме справа, 64% – слева). Определяется значительное количество участков с гипоперфузией – от 27% от нормы до 69% от нормы.

**Fig. 3. Patient D., 53 years old, was ill with severe COVID-19 (CT-4).**

a – CT of the lungs, axial section, performed on day 10 of the disease. b – CT of the lungs, axial section, performed 2 months after the onset of the disease. c – SPECT of the lungs, performed 3 months after the onset of the disease, scintigram on the posterior projection. d – Computer processing of the results of SPECT of the lungs 3 months after recovery (mean values of microcirculation – 70% to the norm on the right; 64% – on the left). A significant number of areas with hypoperfusion from 27% of the norm to 69% of the norm are determined.

москлероза и дисковидных ателектазов.

При анализе изменений микроциркуляции в легких на разных сроках постковидного периода у пациентов, перенесших COVID-19 с разной степенью тяжести, были получены данные, указывающие на прогрессирование нарушения перфузии ( $p < 0,05$ ) у больных с вирус-ассоциированными ИЗЛ, причем наибольшие изменения выявлялись в нижне-средних отделах легких, что является характерной сцинтиграфической картиной при развитии ИЗЛ.

Кроме этого, у всех пациентов отмечалось повышение уровня фибриногена, что

коррелировало в высокой степени ( $r=0,76$ ) со снижением микроциркуляции в легких. Значимые нарушения микроциркуляции в сочетании с нарушениями коагуляционного гемостаза, без признаков ТЭЛА, могут быть объяснены развитием васкулита [18, 19].

Клиническое наблюдение: пациент Д., 53 лет, болел в январе в тяжелой форме (КТ-4).

Поступил на обследование через 3 месяца после «выздоровления» с жалобами на слабость и одышку. При выполнении ФВД отмечалось снижение проходимости мелких бронхов: МОС25 – 42,3%. Увеличен показа-

тель фибриногена до 4,8 мг/л. Других значимых клинико-лабораторных изменений не выявлено. По данным КТ (рис. 3 а, б) отмечается положительная динамика, практически с полным регрессом зон консолидации и «матового стекла». При выполнении ОФЭКТ (рис. 3 в) выявлены нарушения микроциркуляции в обоих легких, преимущественно диффузного характера. При проведении компьютерного расчета изменений (рис. 3 г) выявлено значимое снижение перфузии, определяется значительное количество участков с гипоперфузией от 27% от нормы до 69% от нормы.

Степень выраженности нарушений микроциркуляции имела достоверную зависимость ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,76$ ) от степени поражения легочной паренхимы и среднюю корреляционную зависимость ( $r = 0,51$ ) от сроков постковидного периода.

В проведенном исследовании у 107 пациентов (62,9%) на фоне текущего васкулита, что подтверждалось результатами компьютерного расчета дефицита перфузии, мы выявляли признаки ТЭЛА (микротромбозов), проявляющиеся треугольной формой дефектами перфузии сегментарного и субсегментарного уровня. Выявление треугольной

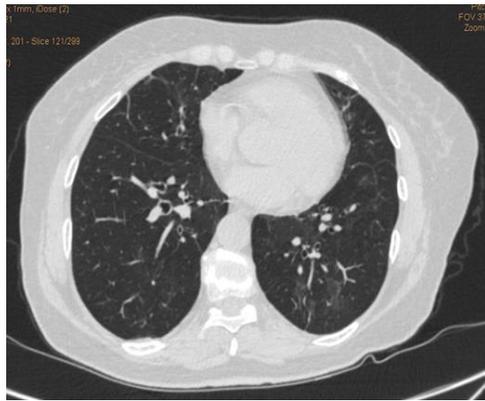


Рис. 4 а (Fig. 4 а)

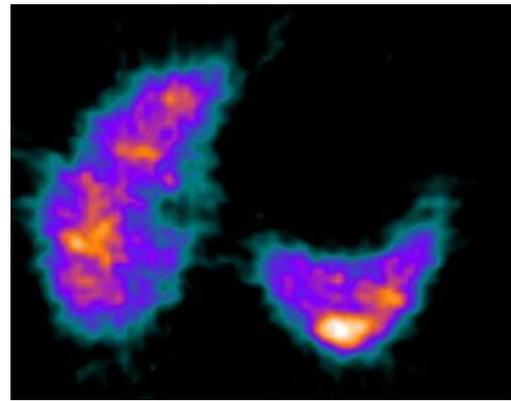


Рис. 4 б (Fig. 4 б)

Правое легкое					Левое легкое				
0,562057	0,645833	0,62602	0,997224	1,125237	0,89599	0,87687	1,002987	0,995741	0,96741
0,747155	0,541964	0,738643	0,850876	1,021759	0,669249	0,523341	0,621963	1,061813	1,119658
0,621072	0,64802	0,76847	0,732962	0,737326	0,520347	0,40741	0,480625	0,873853	0,964966
0,803951	0,778641	0,857645	0,66367	0,498866	0,610189	0,438826	0,473568	0,715215	0,92805
0,89061	0,853631	0,800236	0,529117	0,444225	0,783294	0,594788	0,516054	0,721127	0,89786
0,925278	0,910884	0,82559	0,513837	0,575069	0,769092	0,792465	0,593314	0,754384	0,830769
1,01121	1,056805	0,949286	0,543239	0,670309	0,684296	0,709961	0,602121	0,771424	0,867761
1,102719	1,413427	1,182706	0,624405	0,792725	0,674788	0,523999	0,47583	0,729149	0,83411
1,22903	1,80029	1,48414	0,773613	0,939607	0,586345	0,510217	0,511932	0,733177	0,858091
1,58414	1,359877	1,282068	1,062978	1,002384	0,699431	0,668419	0,739161	1,22903	1,201832
среднее	0,947722	1,000937	0,95148	0,729192	0,882017	0,689302	0,60463	0,601756	0,858491
								0,947051	0,740246

Рис. 4 в (Fig. 4 в)

**Рис. 4. Пациентка П., 75 лет. Болела COVID-19 в среднетяжелой форме (КТ-3).**

а – КТ через 3 месяца от начала заболевания, аксиальная плоскость. Определяются остаточные изменения: единичные зоны «матового стекла». б – ОФЭКТ легких через 3 месяца от начала заболевания, аксиальная плоскость. Выявлен локальный участок гиперперфузии (указан стрелкой). в – Компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 3 месяца после выздоровления (средние значения микроциркуляции – 88% к норме справа, 74% – слева). Определяется значительное количество участков с гипоперфузией (40-69% от нормы).

**Fig. 4. Patient P., 75 years old. She was sick in moderate-severe form, CT-3.**

а – CT of the lungs, axial section, performed 3 months after the onset of the disease. Residual changes are determined – single zones of "frosted glass". б – SPECT of the lungs, performed 3 months after the onset of the disease. Axial slice. Identified a local area of hyperperfusion (indicated by an arrow) в – Computer processing of the results of SPECT of the lungs of direct projection 3 months after recovery (mean values of microcirculation – 88% to the norm on the right; 74% – on the left). A significant number of areas with hypoperfusion are determined (40-69% of the norm).

формы дефектов накопления РФП коррелировало ( $r=0,88$ ) с повышением уровня Д-димера ( $1750+215$  нг/мл). Выявление мелких, субсегментарного уровня, треугольной формы дефектов микроциркуляции, с частично восстановленным кровотоком, коррелировало в высокой степени ( $r=0,84$ ) с повышением уровня фибриногена ( $4,6+1,8$  мг/л).

Признаки ТЭЛА/микротромбозов/ посттромбоэмболических изменений достоверно чаще ( $p<0,05$ ,  $r=0,8$ ) встречались у больных с более тяжелым течением заболевания. Этому способствует длительная иммобилизация пациентов, наличие сопутствующих заболеваний (заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет), а также изменение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что сопровождается активацией фибринолиза, о чем свидетельствует увеличение в крови продукта протео-

тромбоцитов ( $100-150 \cdot 10^9/\text{л}$ ) у значительной части (70-90%) больных, поступающих в стационар в тяжелом состоянии, не приводящее к развитию кровотечений [21], а у 2% заболевших может отмечаться развитие геморрагии [22].

В нашей работе мы сопоставили изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19 с хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ 3ст (GOLD 2020)), интерстициальными заболеваниями легких (саркоидоз 2 ст.,  $n=2$ ; неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП),  $n=3$ ) и у пациентов без патологии органов дыхания. Для анализа состояния кровообращения в легких было взято по 5 пациентов из каждой группы, перенесших пневмонию в тяжелой форме (КТ-4), средний возраст  $52,3+3,4$  года. Больные с хроническими заболеваниями легких находились по основному заболеванию в состоянии ремиссии длительное время. Проводилось плановое радиологическое обследование. Был проведен расчет нарушений перфузии до заболевания и через 9 месяцев после «выздоровления». У пациентов без патологии органов дыхания состояние микроциркуляции в легких принималось за 100%.

Нами выявлено достоверно значимое снижение микроциркуляции ( $p=0,034$ ) у пациентов с хроническими заболеваниями легких (рис. 5). По данным КТ прогрессирования основного заболевания не было. По данным ФВД отмечено снижение диффузионной способности легких (на  $19,2+2,9\%$ ). Но наиболее значимое увеличение нарушений микроциркуляции мы наблюдали в зонах изначально сниженного кровотока (рис. 6), где микроциркуляция снизилась до 30% и более. Кроме этого, количество таких зон увеличилось (рис. 6 д).

В нашем материале представлены предварительные результаты о влиянии вируса SARS-CoV-2 на состояние кровообращения у больных с хроническими заболеваниями легких. Они показывают общую тенденцию влияния заболевания на микроциркуляторную функцию легких. Скорее всего, этому способствуют изменения, происходящие в сосудистой стенке при развитии основного заболевания – повреждение макрофагальными гранулемами, экспрессия факторов роста (TGF- $\beta$ , PDGF, VEGF-A). Это приводит к бесклеточному фиброзу и полной облитерации просвета сосуда, развитию патологического ангиогенеза и васкулогенеза. На фоне хронической гипоксемии увеличивается секреция факторов вазоконстрикции (эндотелин-1), снижается образование NO и увеличива-

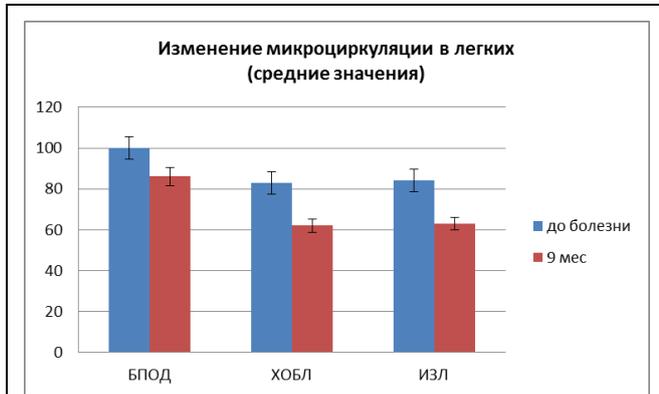


Рис. 5 (Fig. 5)

**Рис. 5. Диаграмма.**

Изменение средних значений микроциркуляции в обоих легких у разных больных через 9 месяцев постковидного периода.

**Fig. 5. Diagram.**

Histograms reflecting the change in the mean values of microcirculation in both lungs in different patients after 9 months postcovid period.

лиза фибрина – D-димера [11, 12, 20].

У 6-ти пациентов были выявлены признаки кровоизлияний, что проявлялось мелкими локальными участками гиперперфузии (рис. 4 б). Больные предъявляли жалобы на общую слабость и одышку. В анализах крови отмечено сохранение низкого уровня тромбоцитов (менее 100 тыс./мкл).

Полученные данные, в целом, соответствуют данным мировой литературы о развитии тромбоцитопении. Авторы отмечали в своей работе умеренное снижение числа

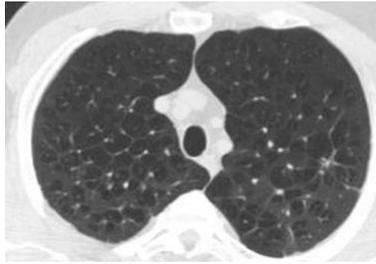


Рис. 6 а (Fig. 6 а)

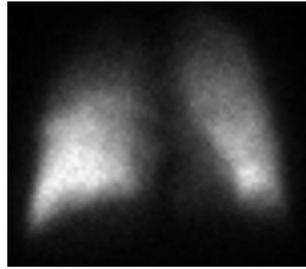


Рис. 6 б (Fig. 6 б)

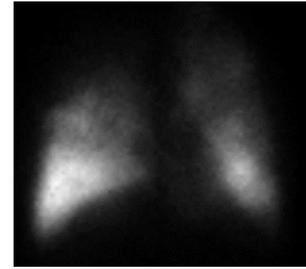


Рис. 6 в (Fig. 6 с)

13.05.2019 г.											
Правое легкое					Левое легкое						
0,014184	0,324275	1,012235	1,157183	0,891208	0,432957	0,991895	1,042942	0,70954	0,041166		
0,109987	0,522936	0,619764	0,784599	1,350904	1,044459	0,703623	0,751143	1,214264	0,373932		
0,260628	0,464007	0,421922	0,572182	1,257983	1,097914	0,537116	0,488721	0,741972	0,771358		
0,362281	0,383976	0,353949	0,466456	0,831653	0,796878	0,427994	0,491303	0,670815	0,899204		
0,410094	0,401063	0,349507	0,449837	0,701407	0,713684	0,568858	0,580226	0,764687	0,865431		
0,488253	0,43031	0,457403	0,47686	0,796929	0,769866	0,875284	0,73161	0,784822	0,945513		
0,633389	0,53083	0,542811	0,593138	0,776003	0,591499	0,808941	0,874884	0,838804	0,961538		
0,988879	0,858871	0,71802	0,739507	0,917539	0,773348	0,667089	1,002525	1,099229	1,294635		
2,409855	1,841864	1,071651	0,672578	1,11708	0,832932	0,714978	1,168567	1,538016	1,929726		
4,794245	2,114274	0,677683	0,540014	1,162098	0,264356	0,292152	0,561478	1,6279	2,61978		
среднее	1,04718	0,787241	0,622494	0,645235	0,98028	0,816486	0,731789	0,658793	0,76934	0,999005	1,070228
мин	0,014184	0,324275	0,349507	0,449837	0,701407	0,014184	0,264356	0,292152	0,488721	0,670815	0,041166

Рис. 6 г (Fig. 6 д)

19.05.2021											
Правое легкое					Левое легкое						
0,015957	0,598732	1,272431	0,939278	0,308665	0,862782	1,077618	0,783047	0,497445	0,025729		
0,222503	0,737683	0,690118	0,698357	0,847993	1,25261	0,656212	0,720712	1,206835	0,247863		
0,402957	0,485111	0,39758	0,539425	1,063684	0,97955	0,439033	0,482479	0,768476	0,49539		
0,341036	0,343596	0,295246	0,43982	0,679814	0,736237	0,391458	0,47093	0,615978	0,558024		
0,292723	0,306553	0,272864	0,327188	0,517273	0,666789	0,550602	0,481216	0,60221	0,696228		
0,362303	0,354535	0,358641	0,305233	0,482274	0,768834	0,814117	0,55739	0,579555	0,742788		
0,370247	0,444116	0,505058	0,406003	0,380542	0,491564	0,533333	0,656793	0,603144	0,751224		
0,703892	0,667503	0,558302	0,434805	0,536622	0,743817	0,428364	0,651145	0,718534	0,910531		
2,013333	1,278707	0,566364	0,365981	0,933309	1,329317	0,777754	0,877489	1,066375	1,454313		
3,532374	0,858886	0,289921	0,284969	0,617402	0,54268	0,591063	0,822317	1,52677	2,286081		
среднее	0,825733	0,607542	0,520652	0,474106	0,636758	0,612958	0,837418	0,625956	0,650352	0,818532	0,816817
мин	0,015957	0,306553	0,272864	0,284969	0,308665	0,015957	0,491564	0,391458	0,47093	0,497445	0,025729

Рис. 6 д (Fig. 6 е)

**Рис. 6.** Пациент М., 49 лет. Диагноз ХОБЛ 3 ст., ремиссия. Переболел COVID-19 в тяжелой форме (КТ-4). Плановое радиологическое обследование.

а – КТ от 2019 г., аксиальная плоскость. До заболевания COVID-19. Панацинарная эмфизема. Аналогичные структурные изменения в паренхиме легких выявлены в мае 2021 года. б, г – Сцинтиграмма легких в передней проекции и количественный расчет изменений микроциркуляции от 13 мая 2019 года (до COVID-19) соответственно. Выявлены значительные локальные изменения микроциркуляции. в, д – Сцинтиграмма легких в передней проекции и количественный расчет изменений микроциркуляции от 19 мая 2021 года (через 9 месяцев после COVID-19). Отрицательная динамика: выявляется еще более значимое снижение микроциркуляции в зонах гипоперфузии (снижение до 30% по сравнению с предыдущим исследованием).

**Fig. 6.** Patient M., 49 years old. COPD diagnosis 3 tbsp. The state of remission. Had been ill with COVID-19 in a severe form (CT-4). Routine radiological examination.

а – CT, axial slice. Panacinar emphysema. Study 2019 Before the disease. Similar structural changes in the lung parenchyma were identified in May 2021. б, д – Scintigram of the lungs in the anterior projection and quantitative calculation of changes in microcirculation from May 13, 2019 (before COVID-19). Revealed significant local changes in microcirculation. с, д – Lung scintigram in the anterior projection and quantitative calculation of changes in microcirculation from May 19, 2021 (after 9 months COVID-19). Negative dynamics. Even more significant decrease in microcirculation in the areas of hypoperfusion is revealed (a decrease of up to 30% in comparison with the previous study).

ется риск тромбообразования, что способствует развитию «thrombosis in situ» [23, 24].

Таким образом, можно предположить, что у пациентов, перенесших COVID-19, происходят системные нарушения микроциркуляции.

**Заключение.**

Нарушения микроциркуляции в легких сохраняются длительное время и выявляются у больных, вне зависимости от тяжести течения патологического процесса. Выявленные изменения увеличиваются при динамическом исследовании. Дефицит перфузии за-

висит от степени поражения легочной паренхимы. У пациентов, перенесших COVID-19 с развитием тромбозов, выявляются признаки перенесенной ТЭЛА и формируются зоны локального пневмосклероза.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Ani Nalbandian, Kartik Sehgal, Aakriti Gupta et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021; 27: 601-615. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
2. Carfi A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324, 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
3. Chopra, V., Flanders, S. A. & O'Malley, M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020. DOI:10.7326/M20-5661.
4. Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397: 220-232 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
5. Устюжанин Д.В., Белькинд М.Б., Гаман С.А., Шария М.А., Терновой С.К. КТ-картина коронавирусной болезни: результаты по итогам работы COVID-центра на базе НМИЦ кардиологии. *REJR*. 2020; 10 (2): 27-38.
6. Agricola E., Beneduce A., Esposito A., Ingallina G., Palmumbo D., Palmisano A., Ancona F., Baldetti L., Pagnesi M., Melisurgo G., Zangrillo A., De Cobelli F. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13 (8): 1792-1808. DOI:10.1016/j.jcmg. 2020.05.017.
7. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (4): 425-434. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
8. Петриков С.С., Попова И.Е., Муслимов Р.Ш. и др. Возможности компьютерной томографии в оценке степени поражения легких у больных COVID-19 в условиях динамического наблюдения. *REJR*. 2020; 10 (2): 14-26.
9. Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. Лучевая диагностика и терапия. 2020; 11 (1): 18-25.
10. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020; 21: 1-3. DOI:10.1038/s41577-020-0343-0.
11. Huertas A, Montani D, Savale L et al. Endothelial Cell Dysfunction: A Major Player in SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020; 18. DOI:10.1183/13993003.01634-2020.
12. Петрищев Н. Н., Халепю О. В., Вавиленкова Ю. А., Власов Т. Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020; 19 (3): 90-98.
13. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 645-657.
14. Hunt B et al. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. March 25, 2020.
15. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al., Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; (383): 120-128. DOI:10.1056/NEJMoa2015432.
16. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020; 99 (6): 1205-1208. DOI:10.1007/s00277-020-04019-0.
17. Золотницкая В.П., Тишков А.В., Амосов В.И. Способ количественного определения накопления радиофармпрепарата при радионуклидном исследовании перфузии легких. патент RUS № 262044, 24.08.2017 г.
18. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020; 75 (1): 27-34. DOI:10.3233/CH-200895.
19. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, Baluha A, Bar N, Bona RD, Burns AJ, Dela Cruz CS, Dumont A, Halene S, Hwa J, Koff J, Menninger H, Neparidze N, Price C, Siner JM, Tormey C, Rinder HM, Chun HJ, Lee AI. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e575-e582. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
20. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (6): e438-e440. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
21. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9-14. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
22. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020; 99 (6): 1205-1208.

DOI:10.1007/s00277-020-04019-0.

23. Леонова Е.И., Шмелев Е.И., Шергина Е.А. Жесткость сосудистой стенки у лиц с интерстициальными заболеваниями легких. Пульмонология. 2019; 29 (5): 582-589. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-582-589
24. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Клинико-

функциональные особенности артериальной ригидности при сочетанно й кардиопульмональной патологии (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018; (67): 83-92. DOI:10.12737/article\_5a9f2b6c723c93.71757652.

### References:

- Ani Nalbandian, Kartik Sehgal, Aakriti Gupta et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021; 27: 601-615. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
- Carfi A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324, 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
- Chopra, V., Flanders, S. A. & O'Malley, M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020. DOI:10.7326/M20-5661.
- Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397: 220-232 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- Ustjuzhanin D.V., Bel'kind M.B., Gaman S.A., Sharija M.A., Ternovoj S.K. CT of COVID: the results of work based on COVID-centre NMIC of cardiology. *REJR*. 2020; 10 (2): 27-38 DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38 (in Russian).
- Agricola E., Beneduce A., Esposito A., Ingallina G., Palumbo D., Palmisano A., Ancona F., Baldetti L., Pagnesi M., Melisurgo G., Zangrillo A., De Cobelli F. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13 (8): 1792-1808. DOI:10.1016/j.jcmg. 2020.05.017.
- Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (4): 425-434. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- Petrikov S.S., Popova I.E., Muslimov R.Sh. i dr. Possibilities of CT in assessment of degree of lung damage in COVID-19 during the dynamic follow-up. *REJR*. 2020; 10 (2): 14-26 DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26 3 (in Russian).
- Speranskaja A.A. Radiology of new COVID-19 infection. *Radiology and radiotherapy*. 2020; 11 (1): 18-25 DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25 (in Russian).
- Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020; May 21:1-3. DOI:10.1038/s41577-020-0343-0.
- Huertas A, Montani D, Savale L et al. Endothelial Cell Dysfunction: A Major Player in SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020; Jun 18. DOI:10.1183/13993003.01634-2020.
- Petrishhev N. N., Halepo O. V., Vavilenkova Ju. A., Vlasov T. D. COVID-19 i cosudistye narusheniya (obzor literatury). *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2020; 19 (3): 90-98 DOI:10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98 (in Russian).
- Galstjan G.M. Koagulopathy in COVID-19. *Pulmonology*. 2020; 30 (5): 645-657 DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657 (in Russian).
- Hunt B et al. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. March 25, 2020. Published on
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al., Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; (383): 120-128. DOI:10.1056/NEJMoa2015432.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020; 99 (6): 1205-1208. DOI:10.1007/s00277-020-04019-0.
- Zolotnickaja V.P., Tishkov A.V., Amosov V.I. Method of qualitative assessment of tracer accumulation within the radionuclide lung examination. Patent RUS №262044, 24.08.2017 (in Russian).
- Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020; 75 (1): 27-34. DOI:10.3233/CH-200895.
- Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, Baluha A, Bar N, Bona RD, Burns AJ, Dela Cruz CS, Dumont A, Halene S, Hua J, Koff J, Menninger H, Neparidze N, Price C, Siner JM, Tormey C, Rinder HM, Chun HJ, Lee AI. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e575-e582. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (6): e438-e440. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9-14. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020; 99 (6): 1205-1208. DOI:10.1007/s00277-020-04019-0.
- Leonova E.I., Shmelev E.I., Shergina E.A. Arterial stiffness in patients with interstitial lung diseases. *PULMONOLOGIYA*. 2019; 29 (5): 582-589 DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-582-589] (in Russian).
- Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Clinical and functional particularities of arterial stiffness under concomitant cardiopulmonary pathology (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018; (67): 83-92 DOI:10.12737/article\_5a9f2b6c723c93.71757652] (in Russian).

**ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ВСЛЕДСТВИЕ РАЗРЫВА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ**Зяблова Е.И.<sup>1,2</sup>, Порханов В.А.<sup>1,2</sup>, Сеницын В.Е.<sup>3</sup>

1 - Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского. г. Краснодар, Россия.

2 - Кубанский государственный медицинский университет. г. Краснодар, Россия.

3 - Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова. г. Москва, Россия.

**В** результате многочисленных международных исследований по проблеме диагностики аневризм артерий головного мозга и вызванных ими субарахноидальных кровоизлияний (САК), были разработаны клинические рекомендации профессиональных ассоциаций. В них рекомендуется применение компьютерной томографии (КТ) и КТ-ангиографии (КТАГ) как методов первой линии диагностики. Современные системы КТ по своей чувствительности и специфичности выявления аневризм и САК практически сравнялись с инвазивной церебральной ангиографией. Магнитно-резонансная ангиография (МРА) не уступает КТАГ по своей информативности, но по своей доступности в неотложных ситуациях она уступает КТ. Церебральная ангиография остается эталонным методом выявления аневризм (особенно мелких) в сложных случаях, когда КТАГ или МРА не могут найти источник кровотечения. Искусственный интеллект может еще более повысить информативность КТАГ и МРА в выявлении аневризм и САК и внести существенный вклад в оценку прогноза.

Ключевые слова: компьютерная томография, КТ, КТ-ангиография, магнитно-резонансная томография, МРТ, МР-ангиография, церебральная ангиография, аневризма, головной мозг, субарахноидальное кровоизлияние.

Контактный автор: Зяблова Е.И., e-mail: elenazyablova@inbox.ru

Для цитирования: Зяблова Е.И., Порханов В.А., Сеницын В.Е. Предоперационная лучевая диагностика острых субарахноидальных кровоизлияний вследствие разрыва церебральных аневризм. REJR 2021; 11(2):19-31. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-19-31.

Статья получена: 28.02.21

Статья принята: 12.05.21

**PRE-SURGICAL DIAGNOSTIC IMAGING OF ANEURYSMAL SUBARACHNOIDAL HEMORRHAGES**Zyablova E.I.<sup>1,2</sup>, Porhanov V.A.<sup>1,2</sup>, Sinitsyn V.E.<sup>3</sup>

1 - S.V. Ochapovskiy The First Regional Clinical Hospital. Krasnodar, Russia.

2 - Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia.

3 - Medical scientific and educational center of Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia.

**A**s a result of multiple studies and trials, international radiological and neurological societies have created guidelines with recommendations about evidence-based use of different imaging modalities for detection and characterization of intracerebral aneurysms and subarachnoid arterial hemorrhage (SAH). They recommend use of computed tomography (CT) and CT-angiography (CTA) as first-line modalities in SAH. The sensitivity and specificity of CTA performed with the state-of-the-art systems are very close to diagnostic parameters of catheter cerebral angiography. Magnetic resonance (MR) angiography (MRA) has practically the same diagnostic value in patients with SAH and cerebral aneurysms, but it is less suited for emergent cases in comparison

with CT. Catheter cerebral angiography stays a gold standard modality in difficult cases of SAH, when CTA or MRA cannot find the source of bleeding. Artificial intelligence may further increase the diagnostic value of CTA and MRA in detection of SAH and cerebral aneurysms and help with prognosis stratification.

Keywords: computed tomography, CT, CT cerebral angiography, magnetic resonance imaging, MRI, MR-angiography, cerebral angiography, aneurysm, brain, subarachnoid hemorrhage.

Corresponding author: Zyablova E.I., e-mail: elenazyablova@inbox.ru

For citation: Zyablova E.I., Porhanov V.A., Sinitsyn V.E. Pre-surgical diagnostic imaging of aneurysmal subarachnoidal hemorrhages. REJR 2021; 11(2):19-31. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-19-31.

Received: 28.02.21

Accepted: 12.05.21

Острое нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) вследствие разрыва аневризм головного мозга является одним из самых тяжелых видов геморрагического инсульта. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость САК значительно варьирует – от 2,0 до 22,5 случаев на 100000 человек [1]. Несмотря на улучшения методов диагностики и лечения, уровень смертности от острого нетравматического САК за последнее десятилетие существенно не изменился. По данным различных авторов, погибает от 30% до 50% больных с САК. Более 15% пациентов умирают, не успев обратиться за медицинской помощью [2]. Выжившие пациенты часто страдают от хронических головных болей, нарушений сна, нейрокогнитивных и психиатрических проблем, которые отрицательно сказываются на качестве жизни [3].

В результате многолетних международных исследований по проблеме лечения больных с аневризматической болезнью головного мозга, разработаны клинические рекомендации профессиональных ассоциаций и обществ. Самыми авторитетными признаются клинические рекомендации Европейской ассоциации инсульта (EuGmIASAH) от 2013 г. и Американской ассоциации инсульта (AmGmASAH) от 2012 г. (последний пересмотр) [2]. В 2012 г. были утверждены клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов России (АНР) по лечению пациентов с аневризматическими САК, в 2015 г. – клинические рекомендации АНР по лечению неразрывавшихся аневризм головного мозга [6].

Клинически нетравматическое САК обычно дебютирует сильнейшей головной болью, часто сопровождается тошнотой и рвотой, ригидностью затылочных мышц, потерей сознания и судорогами. Небольшое

САК обычно проявляется более легкими клиническими симптомами, но при его увеличении оно вызывает более тяжелую симптоматику [4].

Лечение САК в значительной степени зависит от выбора и своевременного использования методов лучевой диагностики – начиная как с острого периода, когда пациент обращается за медицинской помощью, так и в течение последующего критического периода длительностью 1-2 недели, когда могут возникнуть такие осложнения, как повторное кровотечение, гидроцефалия, вазоспазм, отек мозга [5]. Еще в середине 80-х годов XX века частота ошибочных диагнозов САК достигала 65%. Позднее, из-за появления и развития компьютерной томографии (КТ), а затем и магнитно-резонансной томографии (МРТ), этот показатель существенно снизился – менее 10%. Учитывая распространенность ошибочных диагнозов САК и возможные последствия неправильной диагностики его причин, быстрое и полное обследование пациентов в острый период имеет первостепенное значение [1]. САК, вызванное разрывом аневризм артерий головного мозга, чаще встречается у женщин в возрасте 40-60 лет.

Распространенность церебральных аневризм в общей популяции, по данным отечественных и зарубежных ученых, составляет примерно 2-5%. Они чаще встречаются у пациентов с семейным анамнезом аневризм, поликистозом почек, синдромом Элерса-Данло и нейрофиброматозом 1-го типа. Раса, курение сигарет, размер неразрывавшейся аневризмы, потребление алкоголя и возраст также являются важными факторами риска разрыва. Имеются данные, что использование оральные контрацептивов может повысить риск САК, но доказательства в пользу этого факта противоречивы [5, 6].

Заболееваемость САК также связана со специфическими наследственными болезнями соединительной ткани, но доля этих пациентов невелика.

Несмотря на то, что только около 1% существующих аневризм разрываются и приводят к нетравматическому острому внутричерепному САК, тяжесть состояния пациентов и высокий риск неблагоприятных исходов требуют их экстренного выявления для выбора своевременной тактики лечения.

При САК могут развиваться повторные кровотечения. Их пиковая частота приходится при нетравматических САК на первые 24 часа после первоначального разрыва. Совокупный риск повторного кровотечения в течение следующих двух недель составляет около 20%. В этот же период отмечаются самые высокие показатели заболеваемости и смертности [8]. Помимо начального и повторного кровоизлияний, еще одной важной причиной смертности и заболеваемости пациентов является отсроченный спазм сосудов головного мозга. Он обычно возникает в период от 4 до 12 дней после первоначального кровотечения, с пиком заболеваемости на седьмой день. Спазм сосудов головного мозга можно увидеть на ангиограммах у 70-90% пациентов в первые две недели после САК. При отсутствии лечения у 50% пациентов с вазоспазмом возникает выраженный ишемический неврологический дефицит, многие из них погибают. Так, было показано, что наличие церебрального вазоспазма коррелирует с увеличением смертности пациентов в 1,5-3 раза в первые 2 недели после САК. Вазоспазм после САК может длиться несколько дней или недель. В большинстве случаев он проходит через три недели, после чего следует фаза расширения сосудов [8].

Факторы риска, связанные с разрывом аневризмы, изучены лучше, чем естественная история пациентов с неразорвавшимися внутричерепными аневризмами. Международное исследование прогноза пациентов с неразорвавшимися внутричерепными аневризмами (ISUIA) способствовало достижению консенсуса по оценке прогноза таких больных и их ведению. Исследование показало, что риск разрывов аневризм менее 10 мм в диаметре (0,05% в год) оказался гораздо ниже, чем считалось ранее (1,5-2,4% в год) [9].

**Применение методов нейровизуализации при САК в дооперационном периоде.**

Рациональное применение методов лу-

чевой диагностики незаменимо на всех этапах лечения пациентов с разорвавшимися внутричерепными аневризмами и САК. По мере того, как методы нейровизуализации становятся все более совершенными, меняются и алгоритмы диагностики САК – в зависимости от преимуществ и ограничений различных лучевых исследований. Ниже будут рассмотрены особенности применения наиболее важных из них.

#### **Компьютерная томография.**

КТ у пациентов с подозрением на острое нетравматическое САК позволяет, прежде всего, установить диагноз кровоизлияния и найти его источник. Как правило, бесконтрастная КТ является первым методом лучевой диагностики, используемым для подтверждения САК [10].

В случае разрыва аневризмы в остром периоде нетравматического внутричерепного кровоизлияния задачей лучевой диагностики является, прежде всего, выявление источника САК и оценка состояния вещества головного мозга, наличия дислокационного синдрома, отека, окклюзионной гидроцефалии. Поэтому методом выбора в раннем (первые трое суток) и остром (первые 20 суток) периодах нетравматического САК остается КТ.

В острую стадию САК кровь в субарахноидальном ликворном пространстве имеет повышенную плотность. Поскольку большинство артериальных аневризм локализуется в артериальном русле больших полушарий (обычно – в области начальных сегментов средних мозговых артерий), то кровь сначала скапливается в базальных цистернах и Сильвиевой щели, в дальнейшем она распределяется по конвексимальным субарахноидальным пространствам, может определяться в межполушарной щели. Распределение крови позволяет предположить локализацию аневризмы. Однако, определение точной анатомической локализации аневризмы, основанное на локализации крови в субарахноидальных пространствах, связано с погрешностями [10].

При повторном кровоизлиянии, вследствие примеси свежей крови, на фоне разрыва аневризмы на компьютерных томограммах выявляется увеличение плотности содержимого в базальных и конвексимальных субарахноидальных пространствах, при этом могут стать видимыми ранее не диагностированная внутримозговая гематома либо внутрижелудочковое кровоизлияние.

Согласно проведенным исследованиям, чувствительность КТ в обнаружении САК в течение первых 6 часов после появления симптомов приближается к 100%. Спустя 6

часов с момента появления симптомов, чувствительность КТ снижается до 85-89%. В течение первых 12 часов точность диагностики САК по данным КТ составляет около 95%, в первые 48 часов – 80-87%, на 3–5-е сутки – 82%, позже, на 6–21-е сутки – 29% [9, 11]. Согласно Европейским рекомендациям по лечению пациентов с нетравматическими САК, чувствительность КТ в выявлении САК в первые 5 суток после разрыва аневризмы указывается как 85%, через 2 недели после начала заболевания – менее 30% [11]. Если КТ выполняется в течение первых 12 часов после кровоизлияния, то только у 2% пациентов с САК КТ его не выявляет. Люмбальная пункция более чувствительна, чем КТ для выявления САК, и ее следует оценивать при отрицательном результате КТ, если имеются критические подозрения.

К сожалению, иногда осложненная люмбальная пункция приводит к ложноположительному диагнозу и ненужным ангиографиям [12].

Мешковидные аневризмы возникают в области разветвлений артерий Виллизиева круга и вызывают большой объем САК при их разрыве. Аневризматическое САК часто заполняет супраселлярную, центральную, переднюю, боковую, заднюю и нижнюю базальную цистерны и может распространяться на борозды головного мозга [13]. Иногда возникает ассоциированное с САК внутрижелудочковое кровоизлияние, например, при аневризмах передней соединительной артерии, с прорывом в третий желудочек через терминальную пластинку.

Нативная КТ у пациентов в раннем периоде САК позволяет с определенной степенью прогнозировать развитие ангиоспазма – с помощью использования модифицированной шкалы Фишера. Так, с ее помощью Froniera J.A. [8] доказал соответствие между различными анатомическими формами внутричерепных кровоизлияний и риском развития ангиоспазма. САК толщиной более 2 мм на уровне базальных цистерн (тип III) и сочетание САК с другими формами внутричерепного кровоизлияния (тип IV), Фишер и соавт. расценивали как наиболее опасные формы в отношении риска развития спазма и ишемии мозга. Однако, по данным нативной КТ, данная шкала не может спрогнозировать дальнейшую эволюцию спазма и ишемии в динамике, в том числе в послеоперационный период.

#### **Магнитно-резонансная томография.**

Считается, что МРТ имеет ограниченные возможности в обнаружении САК в остром периоде. В подострой и хронической

(после 14 дней) стадиях ее информативность существенно повышается. Наиболее информативными являются импульсные последовательности, взвешенные по протонной плотности, а также последовательности FLAIR. За счет образующегося метгемоглобина в подострые и хронические фазы кровоизлияния, обеспечивается высокий сигнал на T1-взвешенных МР-изображениях от скопления крови в ликворных пространствах. Последовательность FLAIR может выявлять кровь в цереброспинальной жидкости и в острую фазу кровоизлияния. Но эта последовательность может давать и ложноположительные результаты, которые могут быть вызваны различными факторами: гипероксигенацией, приемом анестетиков и болезнями оболочек мозга. Последовательности МРТ, оптимизированные для обнаружения парамагнитного эффекта крови в ликворе такие, как градиентные и SWI (SWAN), очень чувствительны к крови в острую, подострую и хронические фазы САК. Однако, они могут не обнаружить кровотока в острой фазе, когда кровь в ликворе преимущественно содержит оксигемоглобин [14, 15].

Известно, что МРТ лучше КТ с точки зрения оценки состояния паренхимы головного мозга, что может быть веским аргументом в пользу ее выполнения. Ранние и небольшие области ишемии мозга трудно обнаружить при КТ, даже с помощью методики КТ перфузии. Но их легко выявить с помощью МРТ при использовании диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). Наличие ишемии может влиять на прогноз и стратегию лечения пациентов с САК. T2-взвешенные МР-изображения могут быть полезны для обнаружения и точного определения размеров полностью или частично тромбированных аневризм. Большие тромбы в аневризмах обычно видны и на КТ-изображениях без контрастирования. Следовательно, в случаях, когда необходима дополнительная информация о состоянии паренхимы головного мозга (ишемические изменения), МРТ, дополненная МР-ангиографией, может быть методом выбора [14, 15].

Недостатки МРТ в сравнении с КТ хорошо известны – это меньшая доступность, более длительное время сканирования, сложности обследования нестабильных и интубированных пациентов.

#### **Церебральная ангиография (ЦАГ).**

«Золотым стандартом» диагностики внутричерепных аневризм по-прежнему считается ЦАГ. Она является методом с самым высоким пространственным и временным

разрешением. Диагностическая точность ЦАГ стала еще выше за счет внедрения методики трехмерной ротационной ангиографии, позволяющей визуализировать сосудистую сеть головного мозга в объемном формате – как при КТ-ангиографии. ЦАГ является относительно дорогостоящим, инвазивным методом. Имеются данные, что ее выполнение примерно в 0,5% случаев приводит к развитию стойких неврологических осложнений. Она может вызвать осложнения, в том числе локальные (в месте пункции), а также системные (ишемический инсульт). ЦАГ относительно безопасна для пациентов без церебрального атеросклероза. Имеются публикации, свидетельствующие о том, что комбинированная частота транзиторных и обратимых неврологических осложнений при ЦАГ составляет от 0,4% до 12,2%. Сообщаемая частота необратимых неврологических осложнений колеблется от 0% до 5,4% [16]. По данным российских клинических рекомендаций (2015), число осложнений при проведении ЦАГ очень низкое и составляет 0,07%.

В публикациях Pryor J.C. и соавт. [17] и Setton A. и соавт. [18] сообщалось, что за 4 года наблюдения при выполнении 1802 ЦАГ, осложнения возникли в ходе всего четырех процедур, три из которых вызвали временный неврологический дефицит (0,17%) и одно – постоянное неврологическое нарушение (0,05%). Исследование каротидного атеросклероза (ACAS) сообщает о частоте инсультов, связанных с выполнением ангиографии, равной 1,2% [17, 18].

Средний возраст пациентов с САК меньше, чем у больных, страдающих ишемическим инсультом. Видимо, этим объясняется более низкая частота неврологических осложнений в этой группе пациентов. Также сообщалось, что ЦАГ сама по себе является фактором риска осложнений при ишемическом инсульте, но их риск гораздо меньше у пациентов с САК, интракраниальными аневризмами или артериовенозными мальформациями [17–19].

Saitoh H. и соавт. в своей работе сообщили о 4,8% случаев повторного кровотечения из аневризмы во время проведения ЦАГ в течение 6 часов после первоначального разрыва аневризмы [20]. По их оценкам, повторный разрыв, вызванный ангиографией, произошел в 1,4% (2/144) случаев. Komiyama M. и соавт. сообщили о частоте повторных кровоизлияний в 3,3% во время проведения диагностической ангиографии в течение 6 часов после САК. В этом исследовании уровень смертности пациентов был высоким

и составил 80%. Прогноз пациентов с повторным кровотечением, возникшим во время выполнения ангиографии, оказался хуже, чем в случаях, когда оно возникало из-за других причин [21].

Более поздние исследования продемонстрировали, что современная катетерная ЦАГ, выполняемая опытными нейроинтервенционалистами, связана с гораздо меньшей частотой осложнений (0,04-0,30%), даже в очень сложных популяциях пациентов [22].

Кроме риска осложнений, у ЦАГ есть другие недостатки – она плохо выявляет внутрисосудистые тромбы и кальциноз стенок артерий, что может повлиять на принятие клинического решения, поскольку как внутрисосудистый тромб, так и кальцификация шейки аневризмы, могут значительно усложнить ее микрохирургическое клипирование и увеличить риск инсульта [1, 22].

Неоспоримы и преимущества ЦАГ: она предоставляет наиболее точную информацию о геометрии аневризмы, диаметре ее «шейки», процентном отношении окружности «материнского» сосуда, вовлеченного в аневризму, и наличии ответвлений сосудов, которые могут подвергнуться риску во время лечения. Эти данные анализируются совместно для того, чтобы определить целесообразность эндоваскулярного или хирургического лечения аневризмы [1, 22].

#### **Церебральная КТ-ангиография (КТАГ).**

КТАГ появилась в начале 90-х годов XX века – после появления спиральной КТ. По мере совершенствования технологии КТ, она стала выгодно отличаться от ЦАГ с точки зрения удобства, безопасности и диагностической точности. Современные томографы с пространственным разрешением 0,5-0,6 мм и менее, позволяют получать трехмерные изображения в любой проекции без потери качества изображения. На точность КТАГ могут повлиять качество изображений, размер, расположение и количество аневризм, сопутствующие цереброваскулярные заболевания [23].

Использование современных протоколов КТАГ намного уменьшает количество пропущенных аневризм, в том числе и мелких – с диаметром менее 3 мм. Использование технологий «вычитания» костной ткани на изображениях с контрастированием, существенно повышает чувствительность метода для их обнаружения. Однако имеется подгруппа сложных для диагностики аневризм, которые могут быть пропущены при КТАГ. Сложно увидеть при КТАГ мелкие аневризмы при их локализации в сегменте оф-

тальмической артерии и кавернозном сегменте внутренней сонной артерии, в задней нижней мозжечковой артерии, дистальной средней мозговой артерии и передней хориоидальной артерии. Также трудны для визуализации малые аневризмы, расположенные в дистальных сегментах внутричерепных артерий, в задней мозговой артерии [24].

Плохое качество изображений, вызванное артефактами движения или неправильно выбранном временем задержки введения болюса контрастного вещества, также может привести к ложноотрицательным результатам, даже при аневризмах размером более 5 мм. Аневризмы у пациентов с такими цереброваскулярными заболеваниями, как болезнь Мойя-Мойя и артериовенозные мальформации, а также при окклюзионных поражениях сосудов, более трудны для выявления. В отличие от разорвавшихся аневризм с САК, небольшие неразорвавшиеся аневризмы могут не привлекать внимания рентгенологов при оценке данных КТАГ. Кроме того, диссекции артерий без формирования аневризматического мешка иногда могут быть пропущены, даже если диаметр пораженного сегмента артерии превышает 5 мм [24].

Преимущества КТАГ перед ЦАГ заключается в ее относительно низкой стоимости, высокой скорости получения результатов и более широкой доступности в острый период САК, особенно в небольших больницах. Различные исследования и мета-анализы показали, что КТАГ практически соответствует ЦАГ по чувствительности и специфичности для выявления аневризм, за исключением случаев очень мелких аневризм, локализованных в «трудных» местах. В целом, данные литературы указывают на совокупную чувствительность и специфичность КТАГ, приближающуюся или превышающую 90% по сравнению с ЦАГ, взятую как «золотой стандарт» [1–3, 11, 23–25]. White P.M. и соавт. в исследовании с участием 677 пациентов показали, что чувствительность КТАГ для обнаружения аневризм с максимальным диаметром менее 3 мм составляла 61%, а для аневризм размером более 3 мм – 96% [26]. Более поздний мета-анализ, включавший в себя пациентов, обследованных с использованием более совершенных томографов, показал более высокие показатели чувствительности и специфичности метода для обнаружения внутричерепных аневризм – более 97% [27].

На ложноположительные и ложноотрицательные результаты КТАГ во многом влияет локализация аневризмы. Так, например,

при их локализации в передней соединительной артерии и дистальном сегменте базиллярной артерии отмечался самый высокий уровень ложноположительных результатов – 21% и 22% соответственно. Ложноотрицательные результаты наиболее часто возникают при локализации мелких аневризм в кавернозной части ВСА и средней мозговой артерии (СМА). Большинство не диагностированных с помощью КТАГ аневризм были менее 3 мм в диаметре [27].

В настоящее время ангиография, выполняемая на современных моделях томографов с числом рядов детекторов 64 и более, позволяет выявлять большинство внутричерепных аневризм размером 3 мм и более, а также оценивать объемную анатомию сосудов и прилежащих к ним костных структур, что важно для большинства нейрохирургов [6, 7]. КТАГ также необходима для диагностики тромбоза аневризм и кальцификации их «шейки» или стенки, а также для определения взаимосвязи аневризмы с костными структурами основания черепа [28].

В значительной степени чувствительность обнаружения аневризм зависит от пространственного разрешения томографов, которое частично зависит от количества рядов детекторов и их характеристик. На сегодняшний день оно составляет 0,4–0,7 мм. По данным литературы, при сравнении с цифровой субтракционной ЦАГ, КТАГ имеет показатели специфичности 96–98% (90–94% для аневризм размером менее 3 мм и до 100% – при их размере более 3 мм), уровень чувствительности – 96–98%. С появлением систем с количеством детекторов равным 256 и 320 показатели пространственного разрешения и точности КТАГ увеличились [29, 30].

Особое место в оценке аневризм занимает двухэнергетическая КТАГ, при которой одновременное получают два набора данных КТ с использованием разных энергетических спектров, что позволяет различать материалы с одинаковой плотностью по шкале Хаунсфилда (например, кровь, кальций и йод). Информация, полученная на сериях изображений с более высокой энергией, может использоваться для уменьшения артефактов, а данные, полученные при низкой энергии, позволяют повысить контрастность изображений. Кроме того, двухэнергетическая КТАГ позволяет выполнять субтракцию костных структур, что существенно облегчает создание трехмерных реконструкций интракраниальных артерий и улучшает визуализацию аневризм, локализованных в области основания черепа. Так, по данным различных авторов, двухэнергетическая КТАГ

имеет чувствительность и специфичность, равные 95% и 100% соответственно, при 60% снижении средней лучевой нагрузки – по сравнению с ЦАГ [23, 24, 30].

Использование субтракции костных структур при выполнении КТАГ на томографах с числом срезов выше 128, увеличивает чувствительность и специфичность метода в выявлении мелких аневризм, которые расположены близко к костям основания черепа. Z. Lu и соавт. в исследовании с применением 320-срезового КТ показали чувствительность КТАГ в выявлении мелких аневризм, достигающую 98,9-100% после субтракции костных структур, в сравнении с 92,6-93,7% без использования субтракции [31]. Подобные данные получили и Hwang и соавт. [32], указывая на то, что чувствительность и специфичность объемной КТАГ с костной субтракцией приближается к 100%, независимо от локализации и размеров аневризм, при этом оба исследователя сравнивали данные КТ-ангиографии с ЦАГ, принимая ее «золотым стандартом» в диагностике аневризм.

Потенциальными источниками нетравматического САК, помимо аневризм, могут быть другие сосудистые патологии такие, как сосудистые мальформации, васкулопатии (амилоидная ангиопатия), артериальная гипертензия, коагулопатии, прием лекарственных препаратов (антикоагулянтов, амфетаминов и др.). В ряде случаев источник САК так и остается не выявленным [10, 14].

В своем исследовании С.Р. Marder и соавт. [33] установили, что только в 85% случаев внутричерепное САК вызвано разрывом аневризм. Они придают большое значение анализу данных нативной КТ в сочетании с КТАГ в дифференциальной диагностике различных видов нетравматического САК. Согласно публикациям, в 15% случаев причиной нетравматического САК становятся перимезенцефальные венозные кровоизлияния, васкулиты, амилоидная ангиопатия и др., а в 7% случаев выявляются идиопатические кровоизлияния неясного генеза. Анализируя данные группы пациентов с нетравматическим перимезенцефальным САК, А.М. Mortimer и соавт. [34], пришли к заключению, что высокая отрицательная предсказательная ценность КТ-ангиографии (98,6%) позволяет не проводить ЦАГ при нетравматическом САК неясного генеза. Более того, В. Ramgren с соавт. [35], подчеркивают высокую информативность КТ-ангиографии не только в выявлении аневризм любого размера (чувствительность 93,3%, специфичность 88%), но и в дифференциации разорвавшихся

и неразорвавшихся аневризм по плотности просвета аневризматического мешка (в качестве «порога» предлагается порог >535HU).

Существуют данные, что КТАГ может полностью заменять ЦАГ для начальной оценки САК. В мета-анализе, включающем 50 исследований (4097 пациентов), оценивающих КТАГ как метода выбора для первичной диагностической визуализации при САК, ее совокупная чувствительность и специфичность составили, в среднем 98% и 100% соответственно. Разрыв аневризмы при КТАГ был пропущен всего в 71 случае. При ложноотрицательных результатах (53 случая) ошибочная локализация аневризмы была указана чаще всего для ВСА (27 случаев, 51%), задней нижней мозжечковой артерии (7 случаев, 13%) и средней мозговой артерии (5 случаев, 9%). Важность двойного анализа исследований и опыта рентгенолога подчеркивает тот факт, что 19 пропущенных аневризм были обнаружены ретроспективно [1].

КТАГ способна показать состояние обших, наружных, внутренних сонных и позвоночных артерий, их анатомию, варианты развития и степень атеросклеротического поражения, что имеет значение при планировании хирургического лечения. С помощью КТАГ возможно также определить продолжающуюся экстравазацию рентгеноконтрастного вещества, указывающую на продолжающееся кровотечение.

Имеются публикации, в которых обсуждается возможность замены ДСА на КТАГ в качестве надежного способа выявления внутричерепных аневризм при остром нетравматическом САК. Это суждение, отчасти, основано на том факте, что КТА можно проводить очень быстро, сразу после рутинной КТ. При этой неинвазивной методике, риск осложнений очень мал. Однако, оценка экономической эффективности замены одного метода другим в настоящее время еще не проводилась [29].

Авторы Европейского рекомендательного протокола по диагностике и лечению интракраниальных аневризм и САК от 2013 г., присвоили всем ангиографическим методикам (КТАГ, МР-ангиография и ЦАГ) одинаковый уровень доказательности (класс II, уровень В) в выявлении источника кровоизлияния при САК. В этом же руководстве рекомендовано назначение ЦАГ только тем пациентам, у которых не обнаружен источник кровоизлияния при КТАГ (класс II, уровень В) [36].

Нативная КТ и КТАГ являются метода-

ми выбора первичной диагностики пациентов с САК, поскольку выполнение МРТ и МР-ангиографии часто бывает затруднено из-за тяжести состояния пациентов, артефактов от движения и невозможностью выяснения противопоказаний к МРТ.

Применение протокола КТАГ в среднем требует применения 40-80 мл йодсодержащего контрастного вещества, которое вводится со скоростью от 3,5 до 5 мл/с. Современные томографы, начиная от 64-срезовых систем, позволяют использовать еще меньший объем контрастного препарата, тем самым снижая риск его нефротоксичности.

В 2012 г. в публикации D. Millon и соавт. [37] был представлен отчет о проведенных КТ исследованиях 73 пациентов с нетравматическим САК. Во время исследования при КТАГ применяли внутривенное введение 25 мл контраста с концентрацией йода 400 мг/мл со скоростью введения 5 мл/с, при этом точность КТ-ангиографии в выявлении источника кровоизлияния составила 95%. Данные работы доказали, что современные технологии КТ позволяют сократить расход контрастного препарата и уменьшить эффективную дозу облучения при КТ-ангиографии без ущерба для качества изображения.

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность первичной КТ-ангиографии, протоколы первичного обследования при подозрении на нетравматическое САК периодически подвергаются пересмотру. По результатам различных исследований, опубликованных за период 2008-2015 гг., в мета-анализе W.J. Meurer и соавт. [38] предлагается сочетание нативной КТ и КТ-ангиографии, как более эффективной замены нативной КТ и люмбальной пункции при нетравматическом САК.

R. Agid и соавт. [39] указывают на тот факт, что даже при использовании КТ-ангиографии в первичном алгоритме обследования пациентов с АВК в 20% случаев приходится дополнительно применять ЦАГ. Согласно российскому и европейскому рекомендательным протоколам нейрохирургов по лечению пациентов с нетравматическим САК, при отсутствии признаков кровоизлияния по КТ и аневризмы по данным КТАГ также рекомендуется верифицировать САК с помощью люмбальной пункции и выявить источник кровоизлияния по ЦАГ. Однако, согласно данным этих авторов, выявление источника кровоизлияния с помощью ЦАГ в остром периоде помогает дополнительно обнаружить к данным КТАГ – 0,5% аневризм, но с частотой осложнений – 2,6%. По данным

J.J. Heit и соавт. [40], дополнительная информация по источнику кровоизлияний по данным ЦАГ в сравнении с КТАГ – на 13% больше, но аневризмы при этом выявляются только в 5% случаев, у остальных пациентов при ЦАГ были найдены васкулиты, АВМ, дуральные артериовенозные фистулы.

На основании ретроспективного анализа 459 пациентов А.А. Khan и соавт. [41] утверждают, что даже повторное использование ЦАГ при КТ-негативной картине в остром периоде кровоизлияния в большинстве случаев не дает результата.

После проведения анализа экономической эффективности первичного обследования и динамического наблюдения в течение госпитализации у пациентов с нетравматическим САК, R. Jabbarli и соавт. [42] считают использование первичной КТ-ангиографии экономически более эффективным, чем ЦАГ, даже несмотря на меньшую диагностическую ценность метода.

Среди ограничений КТАГ выделяют недостаточную чувствительность к поражениям сонной артерии у основания черепа или внутри заполненных контрастом кавернозных синусов. Кроме того, в последнее время возникла серьезная обеспокоенность по поводу высоких уровней доз облучения, доставляемых пациентам с КТ, что вызывает беспокойство у пациентов, которым требуется повторная визуализация.

#### **МР-ангиография.**

Технические достижения в области магнитно-резонансной ангиографии (МРА) повысили точность этой техники в различных клинических ситуациях таких, как при выявлении аневризм, артериальных и венозных окклюзий, сосудистых мальформаций, воспалительных артериальных заболеваний, предоперационной оценке проходимости дуральных синусов и врожденных аномалий сосудов. В некоторых центрах МРА заменила традиционную ЦАГ в скрининге внутричерепных сосудистых заболеваний из-за ее неинвазивного и неионизирующего характера. Для визуализации внутричерепной сосудистой системы было разработано несколько методов МРА таких, как время-пролетная МРА (ВП МРА), фазово-контрастная МРА и МРА с контрастным усилением. При оценке стенозо-окклюзионного заболевания рекомендуется трехмерная ВП МРА для оценки артерий, а двухмерная ВП или фазово-контрастная МРА – для оценки вен и синусов. Для оценки аневризм и артериовенозных мальформаций рекомендуется техника трехмерной контрастной МРА, особенно динамические последовательности в

случае мальформаций [43].

Еще недавно ВП МРА являлась наиболее часто используемым методом для оценки аневризм и выполнялась с трехмерными реконструкциями и с проекциями максимальной интенсивности (также известными как MIP) и объемной визуализацией, чтобы обеспечить оптимальную визуализацию аневризм. Методика обеспечивала хорошее пространственное разрешение без использования контрастного вещества. В отличие от ЦАГ или КТАГ, ВП МРА основывается на собственных магнитных свойствах текущей крови для генерации МР-сигнала. Важно отметить, что ВП МРА не отображает стенок сосудов, а МР-сигнал от крови зависит от особенностей кровотока. По этим причинам, возможны артефакты на изображениях из-за изменений магнетизации потока крови вследствие извилистости сосудов, турбулентного потока (особенно в больших аневризмах) и артефактов от металла. Тем не менее, ВП МРА имеет некоторые преимущества перед КТАГ и ЦАГ. Его можно использовать у пациентов, которые не переносят йодсодержащие контрастные вещества, например, у пациентов с аллергическими реакциями или с почечной недостаточностью. Кроме того, МРА не подвергает пациентов воздействию ионизирующего излучения. Хотя доза облучения от одного исследования КТАГ невелика, совокупная доза может оказаться значительной для пациентов при динамическом наблюдении. Важно, что МРА сочетается с обычной МРТ головного мозга, при которой получают T1- и T2-взвешенные изображения, которые полезны для демонстрации внутрипросветного тромба и более точного определения размера частично тромбированных аневризм [43, 44].

МРА с контрастным усилением, когда вводится болюсно контрастное вещество, содержащее гадолиний, позволяет получить лучше изображения, чем ВП МРА, так как в этом случае практически нет артефактов от кровотока, время сбора данных короче, можно выполнять несколько фаз сбора данных.

В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе [43, 45], эффективности МРА в диагностике внутричерепных аневризм, сообщается о совокупной чувствительности и специфичности методики 95% и 89% соответственно. Ложноотрицательные и ложноположительные результаты, в основном, были получены для ветвей артерий, расположенных в основании черепа и бассейне средней мозговой артерии. Произвольные трехмерные реконструкции с постобработ-

кой значительно повышали диагностические возможности МРА по сравнению с фиксированными реконструкциями в стандартных плоскостях. Так, для таких типов реконструкций с динамическим просмотром данных на экране рабочей станции чувствительность МРА составила 87-99%, специфичность – 93-99%, в то время как для фиксированных реконструкций в стандартных плоскостях чувствительность равнялась 84-99%, специфичность 78-89%. Также указывалось, что опыт врачей существенно влияет на выявление аневризм.

Исследования, проведенные на МРТ 3Т, показывают тенденцию к более высокой производительности и более высокой диагностической эффективности МРА (чувствительность 95-100%, специфичность 79-98%) по сравнению с исследованиями, выполненными на томографах с полем 1-1,5 Т (чувствительность 82-97%, специфичность 71-95%). Хотя эта разница не достигла статистической значимости, общая диагностическая эффективность МРА, как ожидается, может увеличиться при переходе на системы с полем 3 Т при обследовании пациентов с предполагаемыми интракраниальными аневризмами и САК [43, 46].

Подобно КТАГ, диагностическая эффективность МРА в обнаружении аневризм снижается при их диаметре  $\leq 5$  мм и локализации в основании черепа. Прямое сравнение КТАГ и МРА в мета-анализе А.М.Н. Sailer и соавт. [43] не показало превосходства одного метода по сравнению с другим. Сравнение объединенных данных в этом мета-анализе показывает, что чувствительность МРА стала сравнимой с чувствительностью КТАГ в диагностике внутричерепных аневризм, но специфичность первого метода была немного ниже: МРА – 95,0% (95% ДИ, 93-96%), КТАГ – 96,2% (95% ДИ, 93-98%) соответственно. Ложноотрицательные и ложноположительные результаты МРА были отмечены, в основном, для сосудов, расположенных у основания черепа (как и для КТАГ). Обнаружению аневризм при МРА может также препятствовать сложная анатомия сосудов. В клинических условиях острого нетравматического субарахноидального кровоизлияния, КТАГ имеет несколько преимуществ по сравнению с МРА. КТАГ является быстрой, широкодоступной, менее чувствительной к артефактам движения методикой. Она может выполняться сразу после обнаружения субарахноидального кровоизлияния на КТ без контрастирования. Кроме того, она доказала свою высокую диагностическую эффективность [44, 45]. Экстренная МРА

может быть недоступной в ночное время, не всегда может быть выполнена у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Она более затратна по сравнению с КТАГ с точки зрения экономической эффективности [35]. По этим причинам в большинстве публикаций в острых случаях и при высоком подозрении на внутричерепную аневризму или САК, МРА рекомендуется использовать в качестве основного диагностического инструмента только в определенных клинических ситуациях: у пациентов с установленной побочной реакцией на йодсодержащие контрастные препараты, тяжелым нарушением функции почек или же при подозрении на беременность, когда ограничение дозы облучения критически важно, а также при необходимости детальной оценки структуры вещества головного мозга [45, 46].

Новым направлением в диагностике интракраниальных аневризм и САК является применение систем искусственного интеллекта для обработки результатов КТ или МРТ [48]. Авторы подобных работ показали, что системы ИИ могут применяться как помощники врача для диагностики этих патологий, так и для оценки прогноза. Эта область быстро развивается и ее применение в

практической медицине требует отдельного рассмотрения.

Таким образом, накопленные к сегодняшнему дню данные показывают, что КТ остается основным инструментом выявления САК в неотложных ситуациях. Крайне желательно, при возможности, немедленно выполнять КТАГ после выявления кровоизлияния для поиска его источника, определения тактики лечения и прогноза пациентов. МРТ и МРА рекомендуются для использования в неурgentных ситуациях, в качестве дополнения к КТ для более детальной оценки поражений вещества мозга, а также при противопоказаниях к КТАГ. Церебральная ангиография применяется для поиска мелких аневризм, когда КТАГ или МРА не могут их выявить у пациентов с САК. Применение систем ИИ позволит еще более повысить чувствительность томографических методов диагностики для этой патологии.

#### **Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### **Список литературы:**

1. Brian M. Howard, Ranliang Hu, Jack W. Barrow and Daniel L. Comprehensive review of imaging of intracranial aneurysms and angiographically negative sub-arachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2019; 47 (6): E20. <https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19653>
2. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuarota JR, Derdeyn CP, Dion J, Hi-gashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43: 1711–37.
3. Lotfi Hacein-Bey, James M. Provenzale. Current Imaging Assessment and Treatment of Intracranial Aneurysms. *AJR*. 2011; 196: 32–44. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5329>
4. Mayberg MR. Warning leaks and subarachnoid hemorrhage. *West J Med*. 1990; 153: 549–50.
5. Evie Marcolini, Jason Hine, Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Western Journal of Emergency Medicine: Integrating Emergency Care with Population Health*. 2019; 20 (2): 203–11.
6. Коновалов А.Н. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм головного мозга. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2006; 3: 3–10.
7. Ohkuma H. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurological or neurosurgical management. *Stroke*. 2001; 32 (5): 1176–80.
8. Frontera JA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006; 59 (1): 21–27.
9. Lindsay N. Williams, et al. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurol Clin Pract*. 2013; 3 (2): 99–108. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0b013e31828d9f6b>
10. Корниенко В.Н. Диагностическая нейрорадиология. Москва. 2008; 1: 455.
11. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, et al. Sensitivity of early brain computed tomography to exclude aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016; 47 (3): 750–55.
12. Meurer WJ, Walsh B, Vilke GM, et al. Clinical guidelines for the emergency department evaluation of subarachnoid hemorrhage. *J Emerg Med*. 2016; 50 (4): 696–701.
13. Carrie P. Marder, Vinod Narla, James R. Fink and Kathleen R. Tozer Fink Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Aneurysms. *American Journal of Roentgenology*. 2014; 202: 25–37.
14. Трофимова Т.Н. и др. Нейрорадиология. С-Пб., 2009. 136 с. [Trofimova TN, Ananeva YuV, Nazinkina et al. *Neuro-radiology*. St-Pbg., 2009. 136 p. (In Russ.)]
15. Труфанов Г.Е. и др. Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга. С-Пб., 2006. 223 с.
16. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003; 227: 522–28.

17. Pryor JC, Setton A, Nelson PK, Berenstein A: Complications of diagnostic cerebral angiography and tips on avoidance. *Neuroimaging Clinics of North America*. 1996; 6: 751–58.
18. Setton A, Davis AJ, Bose A, Nelson PK, Berenstein A: Angiography of cerebral aneurysms. *Neuroimaging Clinics of North America*. 1996; 6: 705–38.
19. Study. ECftACA: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995; 273: 1421–28.
20. Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, Okuno Y, Teraura T, Yumitori K, Okumura A: Rerupture of cerebral aneurysms during angiography [see comment]. *AJNR*. 1995; 16: 539–42.
21. Komiyama M, Tamura K, Nagata Y, Fu Y, Yagura H, Yasui T: Aneurysmal rupture during angiography. *Neurosurgery*. 1993; 33: 798–803.
22. Fifi JT, Meyers PM, Lavine SD, Cox V, Silverberg L, Mangla S, et al. Complications of modern diagnostic cerebral angiography in an academic medical center. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20: 442–47.
23. Menke J, Larsen J, Kallenberg K: Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. *Ann Neurol*. 2011; 69: 646–54.
24. Zhen Lu Yang, et al. Small intracranial aneurysms: Diagnostic Accuracy of CT Angiography. *Radiology*. 2017; 285 (3): 941–52.
25. Li Lu, et al. Digital Subtraction CT Angiography for Detection of Intracranial Aneurysms: Comparison with Three-dimensional Digital Subtraction Angiography. *Radiology*. 2012; 262 (2): 605–612.
26. White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology*. 2000; 217 (2): 361–370.
27. Pradilla G, Wicks RT, Hadelsberg U, Gaillood P, Coon AL, Huang J, et al. Accuracy of computed tomography angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms. *World Neurosurg*. 2013; 80: 845–52.
28. Григорьева Е.В. и др. Особенности КТ-ангиографии и построения 2-D и 3-D-реконструкций предоперационного планирования у пациентов с интракраниальными аневризмами. *Нейрохирургия*. 2017; 3: 88–95.
29. Henriëtte E. Westerlaan: Intracranial Aneurysms in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: CT Angiography as a Primary Examination Tool for Diagnosis-Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2011; 258 (1): 134–45.
30. Zhen Lu Yang, et al. Small intracranial aneurysms: Diagnostic Accuracy of CT Angiography. *Radiology*. 2017; 285 (3): 941–952.
31. Luo Z, et al. Comparison of the accuracy of subtraction CT angiography performed on 320-detector row volume CT with conventional CT angiography for diagnosis of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2012; 81 (1): 118–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.05.003>
32. Hwang SB, Kwak HS, Han YM, Chung GH. Detection of intracranial aneurysms using three-dimensional multidetector row CT angiography: is bone subtraction necessary? *Eur J Radiol*. 2011; 79 (2): e18–e23.
33. Marder CP, et al. Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Aneurysms. *American Journal of Roentgenology*. 2014; 202: 25–37. <http://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.12.9749>
34. Mortimer AM, et al. The negative predictive value of CT angiography in the setting of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2016; 8: 728–731.
35. Ramgren B, et al. CT angiography in non-traumatic subarachnoid hemorrhage: the importance of arterial attenuation for the detection of intracranial aneurysms. *Acta Radiol*. 2015; 56 (10): 1248–55. <https://doi.org/10.1177/0284185114551976>
36. Steiner T., et al. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35: 93–112.
37. Millon D, et al. Nontraumatic subarachnoid hemorrhage management: evaluation with reduced iodine volume at CT angiography. *Radiology*. 2012; 264 (1): 203–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111384>
38. Meurer WJ, et al. Clinical Guidelines for the emergency department evaluation of subarachnoid hemorrhage. *J Emerg Med*. 2016; 50 (4): 696–701.
39. Agid R, et al. CE-MRA for follow-up of aneurysms post-stent-assisted coiling. *Interv Neuroradiol*. 2012; 18: 275–283.
40. Heit JJ, et al. Cerebral Angiography for Evaluation of Patients with CT Angiogram-Negative Subarachnoid Hemorrhage: An 11-Year Experience. *American Journal of Neuro-radiology*. 2016; 37 (2): 297–304. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4503>
41. Khan AA, et al. Angiogram negative subarachnoid hemorrhage: outcomes and the role of repeat angiography. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115 (8): 1470–75.
42. Jabbarli R, et al. Predictors of severity of cerebral vasospasm caused by aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22: 1332–39.
43. Anna MH Sailer, et al. Diagnosing Intracranial Aneurysms With MR Angiography Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* Januar. 2014; 45: 119–126. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003133>
44. Egger M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997; 315: 629–34.
45. Sailer AM, et al. Cost-effectiveness of CTA, MRA and DSA in patients with non-traumatic subarachnoid haemorrhage. *Insights Imaging*. 2013; 4: 499–507.
46. Hiratsuka Y, et al. Diagnosis of unruptured intracranial aneurysms: 3T MR angiography versus 64-channel multidetector row CT angiography. *Magn Reson Med Sci*. 2008; 7: 169–178.
47. Shi H., Hu B., Schoepf U.H. et al. Artificial Intelligence in the Management of Intracranial Aneurysms: Current Status and Future Perspectives. *Am J Neuro-radiol*. 2020. DOI: 10.3174/ajnr.A6468.

## References:

1. Brian M. Howard, Ranliang Hu, Jack W. Barrow and Daniel L. Comprehensive review of imaging of intracranial aneurysms and angiographically negative sub-arachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2019; 47 (6): E20.

<https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19653>

2. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Hi-gashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43: 1711–37.
3. Lotfi Hacein-Bey, James M. Provenzale. Current Imaging Assessment and Treatment of Intracranial Aneurysms. *AJR*. 2011; 196: 32–44. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5329>
4. Mayberg MR. Warning leaks and subarachnoid hemorrhage. *West J Med*. 1990; 153: 549–50.
5. Evie Marcolini, Jason Hine, Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Western Journal of Emergency Medicine: Integrating Emergency Care with Population Health*. 2019; 20 (2): 203–11.
6. Konovalov AN, et al. Recommendation protocol for patient management with subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysms. *Problems of Neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2006; 3: 3–10 (in Russian).
7. Ohkuma H. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurological or neurosurgical management. *Stroke*. 2001; 32 (5): 1176–80.
8. Frontera JA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006; 59 (1): 21–27.
9. Lindsay N. Williams, et al. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurol Clin Pract*. 2013; 3 (2): 99–108. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0b013e31828d9f6b>
10. Kornienko VN. Diagnostic neuroradiology. *Pronin*. Moscow. 2008; 1: 455 (in Russian).
11. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, et al. Sensitivity of early brain computed tomography to exclude aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016; 47 (3): 750–55.
12. Meurer WJ, Walsh B, Vilke GM, et al. Clinical guidelines for the emergency department evaluation of subarachnoid hemorrhage. *J Emerg Med*. 2016; 50 (4): 696–701.
13. Carrie P. Marder, Vinod Narla, James R. Fink and Kathleen R. Tozer Fink Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Aneurysms. *American Journal of Roentgenology*. 2014; 202: 25–37.
14. Trofimova TN, Ananeva YuV, Nazinkina et al. *Neuroradiology*. St-Pbg., 2009. 136 p. (in Russian).
15. Trufanov GE, Rameshvili VA, Fokin DV. Radial diagnostic of vessel mal-formations and cerebral aneurysm. *St-Pbg.*, 2006. 223 p. (in Russian).
16. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Mon-tanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003; 227: 522–28.
17. Pryor JC, Setton A, Nelson PK, Berenstein A: Complications of diagnostic cerebral angiography and tips on avoidance. *Neuroimaging Clinics of North America*. 1996; 6: 751–58.
18. Setton A, Davis AJ, Bose A, Nelson PK, Berenstein A: Angiography of cerebral aneurysms. *Neuroimaging Clinics of North America*. 1996; 6: 705–38.
19. Study. ECftACA: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery steno-sis. *JAMA*. 1995; 273: 1421–28.
20. Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, Okuno Y, Teraura T, Yumitori K, Okumura A: Rupture of cerebral aneurysms during angiography [see comment]. *AJNR*. 1995; 16: 539–42.
21. Komiyama M, Tamura K, Nagata Y, Fu Y, Yagura H, Yasui T: Aneurysmal rupture during angiography. *Neurosurgery*. 1993; 33: 798–803.
22. Fifi JT, Meyers PM, Lavine SD, Cox V, Silverberg L, Mangla S, et al. Complications of modern diagnostic cerebral angiography in an academic medical center. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20: 442–47.
23. Menke J, Larsen J, Kallenberg K: Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. *Ann Neurol*. 2011; 69: 646–54.
24. Zhen Lu Yang, et al. Small intracranial aneurysms: Diagnostic Accuracy of CT Angiography. *Radiology*. 2017; 285 (3): 941–52.
25. Li Lu, et al. Digital Subtraction CT Angiography for Detection of Intracranial Aneurysms: Comparison with Three-dimensional Digital Subtraction Angiography. *Radiology*. 2012; 262 (2): 605–612.
26. White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology*. 2000; 217 (2): 361–370.
27. Pradilla G, Wicks RT, Hadelsberg U, Gailloud P, Coon AL, Huang J, et al. Accuracy of computed tomography angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms. *World Neurosurg*. 2013; 80: 845–52.
28. Grigorev EV, Polunina NA, Lukyanchikov VA, Krylov V. Features of CT Angiography and 2D and 3D reconstructions at preoperative management of patients with intracranial aneurysm. *Neurosurgery*. 2017; 3: 88–95 (in Russian).
29. Henriëtte E. Westerlaan: Intracranial Aneurysms in Patients with Sub-arachnoid Hemorrhage: CT Angiography as a Primary Examination Tool for Diagnosis-Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2011; 258 (1): 134–45.
30. Zhen Lu Yang, et al. Small intracranial aneurysms: Diagnostic Accuracy of CT Angiography. *Radiology*. 2017; 285 (3): 941–952.
31. Luo Z, et al. Comparison of the accuracy of subtraction CT angiography performed on 320-detector row volume CT with conventional CT angiography for diagnosis of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2012; 81 (1): 118–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.05.003>
32. Hwang SB, Kwak HS, Han YM, Chung GH. Detection of intracranial aneurysms using three-dimensional multidetector row CT angiography: is bone subtraction necessary? *Eur J Radiol*. 2011; 79 (2): e18–e23.
33. Marder CP, et al. Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Aneurysms. *American Journal of Roentgenology*. 2014; 202: 25–37. <http://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.12.9749>
34. Mortimer AM, et al. The negative predictive value of CT angiography in the setting of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2016; 8: 728–731.
35. Ramgren B, et al. CT angiography in non-traumatic subarachnoid hemorrhage: the importance of arterial attenuation for the detection of intracranial aneurysms. *Acta Radiol*.

- 2015; 56 (10): 1248–55.  
<https://doi.org/10.1177/0284185114551976>
36. Steiner T., et al. *European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage*. *Cerebro-vasc Dis*. 2013; 35: 93–112.
37. Millon D, et al. *Nontraumatic subarachnoid hemorrhage management: evaluation with reduced iodine volume at CT angiography*. *Radiology*. 2012; 264 (1): 203–9.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.12111384>
38. Meurer WJ, et al. *Clinical Guidelines for the emergency department evaluation of subarachnoid hemorrhage*. *J Emerg Med*. 2016; 50 (4): 696–701.
39. Agid R, et al. *CE-MRA for follow-up of aneurysms post-stent-assisted coiling*. *Interv Neuroradiol*. 2012; 18: 275–283.
40. Heit JJ, et al. *Cerebral Angiography for Evaluation of Patients with CT Angiogram-Negative Subarachnoid Hemorrhage: An 11-Year Experience*. *American Journal of Neuro-radiology*. 2016; 37 (2): 297–304.  
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A4503>
41. Khan AA, et al. *Angiogram negative subarachnoid hemorrhage: outcomes and the role of repeat angiography*. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115 (8): 1470–75.
42. Jabbarli R, et al. *Predictors of severity of cerebral vasospasm caused by aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22: 1332–39.
43. Anna MH Sailer, et al. *Diagnosing Intracranial Aneurysms With MR Angiography Systematic Review and Meta-Analysis*. *Stroke* Januar. 2014; 45: 119–126.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003133>
44. Egger M, et al. *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. *BMJ*. 1997; 315: 629–34.
45. Sailer AM, et al. *Cost-effectiveness of CTA, MRA and DSA in patients with non-traumatic subarachnoid haemorrhage*. *Insights Imaging*. 2013; 4: 499–507.
46. Hiratsuka Y, et al. *Diagnosis of unruptured intracranial aneurysms: 3T MR angiography versus 64-channel multi-detector row CT angiography*. *Magn Reson Med Sci*. 2008; 7: 169–178.
47. Shi H., Hu B., Schoepf U.H. et al. *Artificial Intelligence in the Management of Intracranial Aneurysms: Current Status and Future Perspectives*. *Am J Neuro-radiol*. 2020. DOI: 10.3174/ajnr.A6468.

**КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА НА ОСНОВЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ В АРИТМОЛОГИИ**

Стукалова О.В.<sup>1</sup>, Серова Н.С.<sup>2</sup>, Чеповский А.М.<sup>3,4</sup>, Терновой С.К.<sup>1,2</sup>

1 – Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, г. Москва, Россия.

2 – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия.

3 – Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва, Россия.

4 – Российский университет Дружбы Народов (РУДН), г. Москва, Россия.

**Н**еинвазивные методы диагностики заболеваний сердца прочно вошли в клиническую практику аритмологов. Одним из новых направлений развития лучевых методов является создание трехмерных математических моделей сердца. Использование персонализированных математических моделей облегчает понимание электрофизиологических механизмов аритмий, помогает в планировании и оценке результатов различных методов лечения.

В статье представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной различным подходам к созданию моделей сердца, от первых очень простых компьютерных симуляций электрофизиологии до современных, основанных на магнитно-резонансной томографии с контрастированием, с отражением не только анатомии, но и структуры миокарда. Также в данном обзоре обсуждается вопрос практического применения данных технологий для повышения эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии, аблации желудочковых нарушений ритма сердца, оценки постаблационных повреждений после проведенного вмешательства. Совершенствование разработки трехмерных персонализированных моделей сердца окажет влияние на диагностику, планирование лечения и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография с контрастированием, трехмерные модели сердца, структура миокарда, аритмия, ресинхронизирующая терапия.

Контактный автор: Стукалова О.В., e-mail: [olgastukalova@mail.ru](mailto:olgastukalova@mail.ru)

Для цитирования: Стукалова О.В., Серова Н.С., Чеповский А.М., Терновой С.К. Компьютерное моделирование сердца на основе магнитно-резонансной томографии: клиническое применение в аритмологии. REJR 2021; 11(2):32-45. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-32-45.

Статья получена: 13.05.21

Статья принята: 25.06.21

**MRI-BASED COMPUTER MODELING OF THE HEART: CLINICAL APPLICATION IN ARRHYTHMOLOGY**

Stukalova O.V.<sup>1</sup>, Serova N.S.<sup>2</sup>, Chepovskiy A.M.<sup>3,4</sup>, Ternovoy S.K.<sup>1,2</sup>

1 – National Medical Research Center of Cardiology.

2 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

3 – National Research University «Higher School of Economics».

4 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). Moscow, Russia.

**N**on-invasive methods for the diagnosis of heart diseases are firmly established in the clinical practice of arrhythmologists. One of the new directions of development of radiology methods is the creation of three-dimensional mathematical models of the heart. The use of

personalized mathematical models facilitates the understanding of the electrophysiological mechanisms of arrhythmias, helps in planning and evaluating the results of various treatment methods. The article presents a review of modern Russian and foreign literature on various approaches to creating models of the heart, from the first very simple computer simulations of electrophysiology to modern ones based on magnetic resonance imaging with contrast, reflecting not only the anatomy, but also the structure of the myocardium. This review also discusses the practical application of these technologies to improve the effectiveness of cardiac resynchronization therapy, ablation of ventricular arrhythmias, and assessment of postablational injuries after the intervention. Improving the development of three-dimensional personalized heart models will have an impact on the diagnosis, treatment planning, and prevention of cardiovascular diseases..

Keywords: contrast-enhanced magnetic resonance imaging, 3-dimensional heart models, the structure of the myocardium, arrhythmia, resynchronization therapy.

Corresponding author: Stukalova O.V., e-mail: [olgastukalova@mail.ru](mailto:olgastukalova@mail.ru)

For citation: Stukalova O.V., Serova N.S., Chepovskiy A.M., Ternovoy S.K. MRI-based computer modeling of the heart: clinical application in arrhythmology. REJR 2021; 11(2):32-45. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-32-45.

Received: 13.05.21

Accepted: 25.06.21

**С**овершенствование неинвазивных методов обследования для диагностики различных патологических состояний, выбора индивидуализированной терапевтической стратегии, прогнозирования потенциального эффекта различных вмешательств значительно расширяет области их применения. Во всех областях медицины прогрессивным является замена инвазивных методов диагностики на неинвазивные. Персонализированное моделирование сердца все чаще используется для неинвазивного анализа и прогнозирования различных патологических состояний сердца.

Несколько десятилетий назад трехмерные (3D) вычислительные модели сердца использовались только для очень простых компьютерных симуляций электрофизиологии сердца или анализа механики сердца. В настоящее время трехмерные модели сердца становятся все более сложными и используются в моделировании анатомии сердца, анализ их способствует выбору тактики лечения, планированию хирургических вмешательств. В клинических условиях эти модели используются для анализа трехмерных изображений, в первую очередь, при инвазивном лечении желудочковых и предсердных аритмий.

Первым этапом процесса разработки 3D-модели сердца является вычислительная реконструкция анатомии сердца путем создания 3D-геометрии сердца. Первые разработанные трехмерные вычислительные модели анатомии сердца были упрощенными, ос-

нованными на геометрических формах. Большинство из них включало только левый желудочек (ЛЖ), представленный двумя концентрическими эллипсоидами, усеченными на базовом уровне, чтобы примерно соответствовать форме ЛЖ. Позже были созданы анатомические модели, в которых анатомия сердца была представлена более реалистичным образом. Наиболее известными являются две бивентрикулярные модели: модель сердца кролика (рис. 1) из Калифорнийского университета в Сан-Диего и модель сердца собаки из Оклендского университета. Главный вклад этих работ заключался в учете реалистичной ориентации волокна, полученной из экспериментальных измерений.

3D-модели предсердий начали распространяться позже, чем модели желудочков, по нескольким причинам. Во-первых, в связи с большей актуальностью повышения эффективности лечения заболеваний, связанных с патологией желудочков сердца из-за высокой их летальности. Во-вторых, из-за высокой сложности 3D-реконструкций и межсубъектной вариабельности анатомии предсердий [2].

**Элементы трехмерной вычислительной модели сердца.**

Помимо данных о трехмерной геометрии, позволяющей смоделировать анатомию сердца, для каждой трехмерной вычислительной модели сердца может также потребоваться другая информация: о структуре миокарда, механике, электрофизиологии, это поможет смоделировать патологические процессы, лежащие в основе различных заболе-

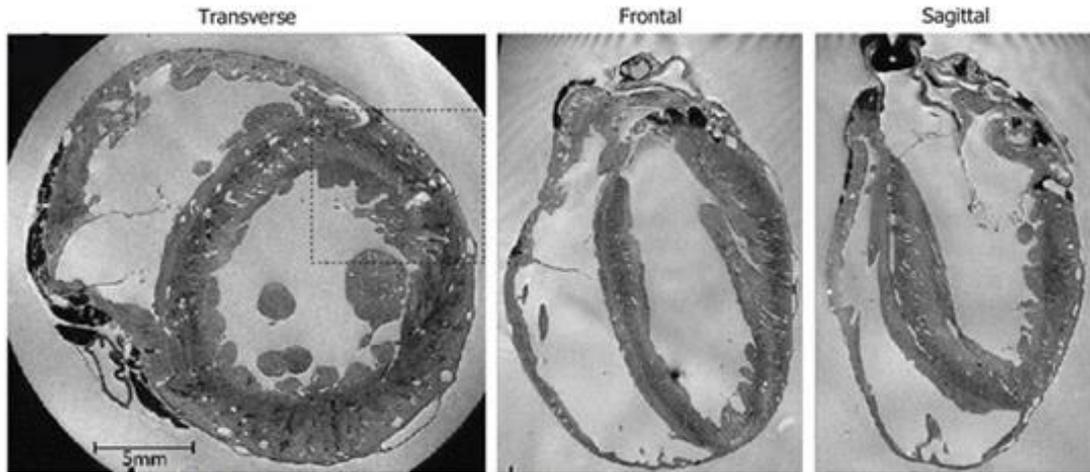


Рис. 1 а (Fig. 1 a)

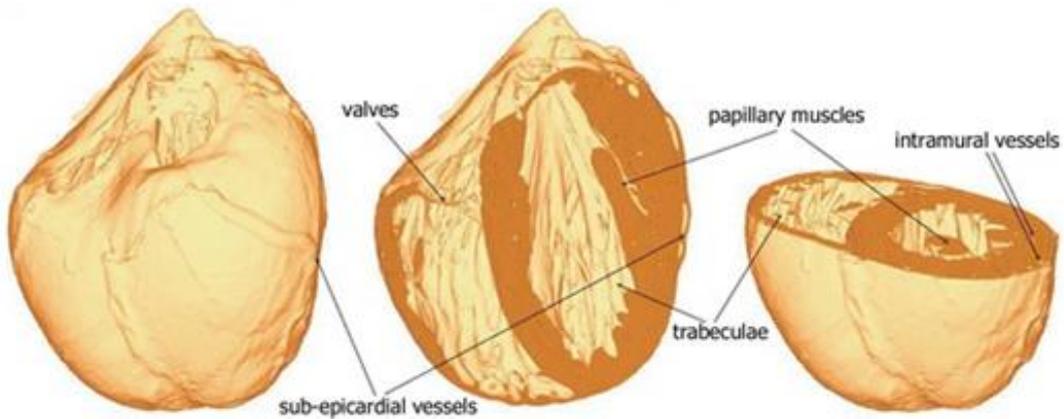


Рис. 1 б (Fig. 1 b)

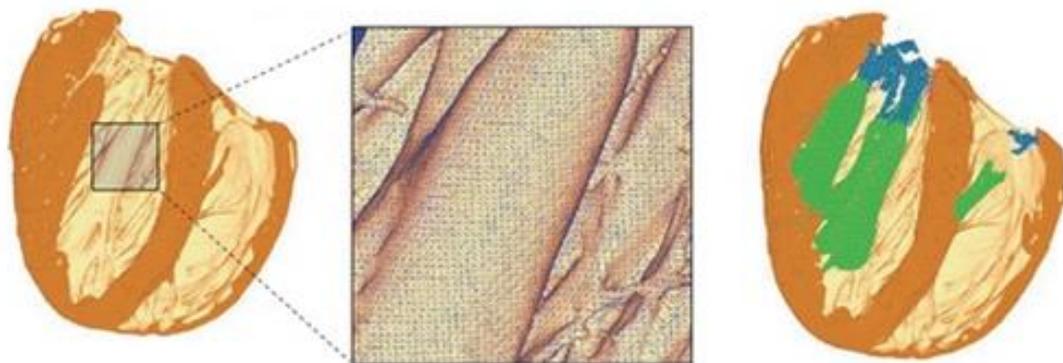


Рис. 1 в (Fig. 1 c)

**Рис. 1. Детализированная двухжелудочковая модель кролика.**

(а) МРТ ex vivo с очень высоким разрешением. (б) 3D-модели с высоким уровнем анатомической детализации. (в) Модель тетраэдрической сетки конечных элементов, на которой отражены сосочковые мышцы (зеленые) и сухожильные хорды (синие). По Am J. Physiol Heart Circ Physiol [1].

**Fig. 1. Detailed bicentricular rabbit model.**

(a) Very high resolution ex vivo MRI. (b) 3D rendering of the model with a high level of anatomical detail. (c) A tetrahedral finite element mesh model depicting papillary muscles (green) and tendon chords (blue). According to Am J. Physiol Heart Circ Physiol [1].

ваний.

#### **Геометрия.**

Создание трехмерной геометрии сердца, обычно представленной трехмерной поверхностной сеткой, является самым первым этапом процесса построения трехмерной модели сердца. Геометрия сердца должна быть точно и реалистично представлена. Геометрия 3D-модели представляет одну или несколько сердечных камер (модели левого желудочка, двух желудочков, предсердий или всего сердца), а также может включать другие детали, такие как крупные сердечные сосуды, фиброзное кольцо атриовентрикулярных клапанов, часть коронарного дерева или некоторые детали эндокарда, такие как сосочковые мышцы и трабекулы желудочков или терминальный гребень, грудные мышцы и овальная ямка для предсердий [3].

Методы визуализации (в основном магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ)) сегодня являются источником анатомической информации, наиболее часто используемой для создания геометрии трехмерных моделей сердца. Эти методы позволяют детально реконструировать геометрию сердца, включая структуры, которые очень трудно оценивать на изображениях *in-vivo*, такие как пучок Бахмана в предсердиях и эндокардиальные трабекулы в желудочках или створки сердечных клапанов и сухожильные хорды [4].

#### **Строение миокарда.**

Ориентация волокон в значительной степени определяет характер электрической активации миокарда и влияет на механическое поведение сердечной ткани. Ориентация волокна должна быть включена в модели, предназначенные для выполнения реалистичного электрофизиологического и/или механического компьютерного моделирования. Самый обычный подход оценки ориентации волокон основан на алгоритмах, которые оценивают ориентацию волокна, связанную с каждым элементом объемной сетки модели, на основе заранее установленных шаблонов [5].

#### **Проводящая система сердца.**

Электрическая активация желудочков запускается неоднородной сложной сетью трехмерной структуры, которая объединяет субэндокардиальные и свободно движущиеся волокна, образующие так называемую проводящую систему сердца. Ряд компьютерных исследований уже интегрировали модели проводящей системы сердца для анализа их роли в нефизиологических сценариях, таких как желудочковая тахикардия или прием антиаритмических препаратов [6].

#### **Электрофизиология.**

Для моделей, предназначенных для компьютерного моделирования, после определения анатомии и структуры сердца необходимо подключить математическую модель, имитирующую электрофизиологию миокарда. В настоящее время электрофизиологические модели обладают высокой специфичностью и имитируют предсердные, желудочковые и клетки Пуркинье человека в нормальных или патологических условиях [7].

#### **Выделение фиброза.**

Моделирование ЛЖ с точным определением структурного распределения и количественного анализа фиброза является ключевым моментом в решении нескольких клинических задач.

Фиброз миокарда является независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода различных заболеваний. По данным выполненных исследований, выявлена сильная положительная корреляция между степенью фиброза и возникновением жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [8-11].

Особый интерес в отношении возникновения ЖНРС представляет собой исследование роли периинфарктных «пограничных зон», окружающих некротический рубец. Эти гетерогенные области являются электрофизиологическим субстратом для индукции желудочковых аритмий и предиктором смертности после инфаркта миокарда (ИМ) [12-13].

Фракция выброса (ФВ) левого желудочка в настоящее время является наиболее надежным клиническим параметром при стратификации риска пациентов после ИМ и при принятии важных решений по лечению, таких как имплантация кардиовертера-дефибриллятора и др. Однако, текущая оценка риска остается неоптимальной и существует необходимость в других точных предикторах исхода. Магнитно-резонансная томография сердца представляет собой ценный неинвазивный метод в оценке и стратификации риска пациентов с ИМ. МРТ может не только точно оценить объемы и функцию ЛЖ, но также выявить и количественно оценить зоны острого и перенесенного ИМ. МРТ сердца с контрастированием относительно эхокардиографии имеет преимущества в идентификации фиброза, более того, характеристика рубцов с помощью МРТ может иметь прогностическое значение [14].

Проведение МРТ с контрастированием занимает определенное место в обследовании пациентов-кандидатов для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и импланта-

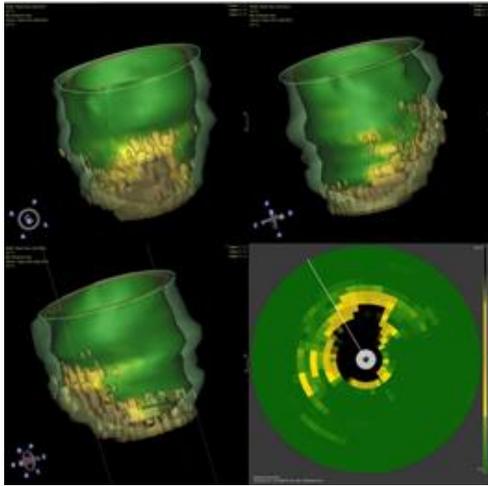


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

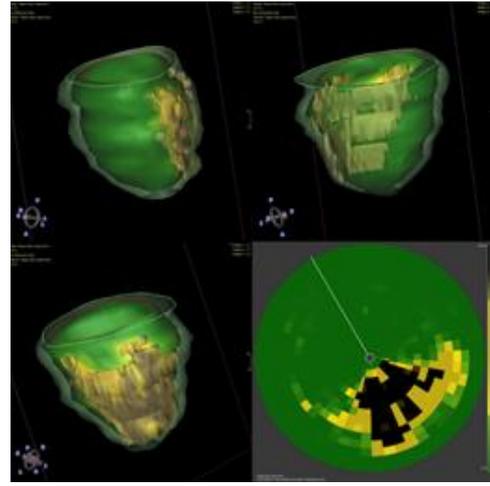


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

**Рис. 2. Модели ЛЖ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) различной локализации и различной эффективностью СРТ.**

а – модель ЛЖ пациента с ПИКС передне-перегородочной локализации (объем рубцового поражения – 38%) и хорошим эффектом СРТ. б – модель ЛЖ пациента с ПИКС задне-боковой локализации (объем рубцового поражения 33%) и без эффекта от проведения СРТ. Из работы Стукаловой и соавт. [15].

**Fig. 2. LV models in patients with chronic myocardial infarction (MI) of different localization and different effectiveness of CRT.**

а – LV model of a patient with anterior-septal chronic MI (volume of fibrosis-38%) and good CRT. б – LV model of a patient with posterolateral chronic MI (volume of fibrosis-33%) and no effect of CRT. According to Stukalova et al. [15].

ции кардиовертера-дефибриллятора. Несколько наблюдательных исследований показали, что не только степень фиброза является предиктором ответа на ресинхронизирующую терапию, но и его локализация (рис. 2) [15]. Кроме того, снижается эффективность СРТ в случае размещения электрода в месте рубца, что определяется на трехмерных моделях. Выбор места имплантации электрода по данным 3D-моделей повышает эффективность лечения сердечной недостаточности при имплантации устройств для ресинхронизирующей терапии [16-17].

Другим важным направлением является 3D моделирование левого желудочка в сопоставление с электро-анатомическим картированием. Данные технологии представляют особый интерес для планирования интервенционного вмешательства.

Для достижения большего успеха аблации была предложены алгоритмы интеграции полученных данных МРТ изображений («пограничной зоны» и «ядра» рубца) в навигационную систему CARTO. Для определения доступа аблации (эндо-эпи-кардиальный) предлагают использовать данные о глубине фиброзного поражения в толще миокарда.

Важным аспектом является оценка постреперационных изменений и влияние полученных данных на дальнейший исход [18].

Особый интерес заслуживает интеграция данных 3D моделирования сердца с результатами неинвазивного картирования сердца (например, с помощью системы «Амикард»), данные которой сопоставимы с инвазивным картированием и имеют преимущества, так как определяют особенности возникновения и распространения возбуждения не только на эндокардиальной поверхности, но и на эпикардиальной. Полученные данные способствует более точному планированию доступа интервенционного вмешательства. Данные МРТ с отсроченным контрастированием и использование неинвазивного эпи- и эндокардиальное картирование сердца позволяют сопоставить локализацию аритмогенного очага по результатам поверхностного неинвазивного активационного картирования с локализацией повреждения и неинвазивно оценить локализацию источника желудочковых экстрасистол, желудочковой тахикардии на построенных картах (рис. 3) [19].

Исследования с помощью неинвазивного виртуального компьютерного моделирова-

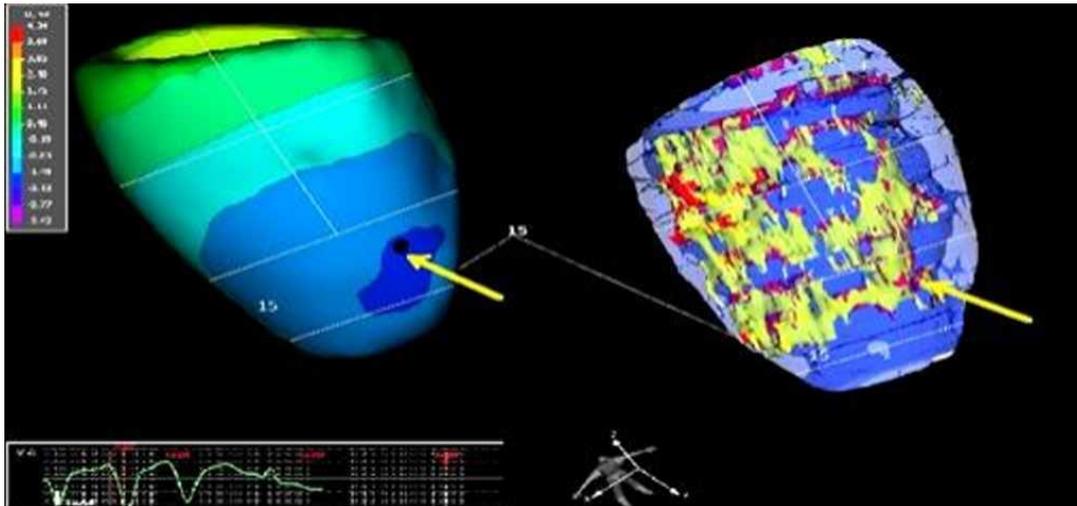


Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3.** Сопоставление трехмерных электро-анатомических карт, полученных в неинвазивной эпи- и эндокардиальной электрофизиологической системе «Амикард 01К», (слева) и реконструированных трехмерных моделей левого желудочка, полученных на основании МРТ сердца высокого разрешения с отсроченным контрастированием и обработки МР-изображений в программе LGE HEART Analyzer (справа).

Слева – полигональная модель сердца с построенной изопотенциальной картой на ней. Холодными оттенками окрашен участок ранней активации. Источником желудочковой экстрасистолы является нижняя стенка левого желудочка (15 сегмент). Справа – трехмерная модель левого желудочка, полученная при МРТ сердца высокого разрешения. Локализация повреждения – нижняя стенка левого желудочка (4,10,15 сегменты). Красным цветом окрашены участки фиброза, желтым – гетерогенная ткань, синим – неповрежденные участки миокарда левого желудочка. Из работы Мироновой Н.А., Егиазарян Л.Г. и др. [19].

**Fig. 3.** Comparison of three-dimensional electro-anatomical maps obtained in the non-invasive epi- and endocardial electrophysiological system "Amicard 01K" (left) and reconstructed three-dimensional models of the left ventricle obtained on the basis of high-resolution MRI of the heart with delayed contrast and processing of MR images in the LGE HEART Analyzer program (on the right).

On the left is a polygonal heart model with a built isopotential map on it. The area of early activation is painted with cold shades. The source of the ventricular extrasystole is the lower wall of the left ventricle (segment 15). On the right – 3D model of the left ventricle from high-resolution cardiac MRI. Localization of damage – the lower wall of the left ventricle (4,10,15 segments). Areas of fibrosis are colored red, heterogeneous tissue is yellow, and undamaged areas of the left ventricular myocardium are blue. According to N.A. Mironova, L.G. Egiazaryan. and others [19].

ния и симуляции имеют существенное значение для лучшего понимания и прогнозирования основных аритмогенных механизмов.

#### Моделирование правого желудочка.

В то время как подавляющее большинство клинических и экспериментальных исследований направлено на моделирование левого желудочка (ЛЖ), имеется мало данных о 3D-моделях правого желудочка (ПЖ). В последние годы возрос интерес к функции ПЖ как у пациентов с инфарктом правого желудочка, аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка и др. и роли правого желудочка в определении дезадаптивного и

аритмогенного ремоделирования у спортсменов с высокими спортивными достижениями. Также моделирование ПЖ у людей с врожденными пороками сердца (ВПС) позволяет лучше выработать хирургическую тактику [20].

Функцию правого желудочка сложно изучить с помощью изображений, так как ПЖ представляет собой тонкостенную структуру в форме полумесяца, которая находится вокруг правой стороны ЛЖ и плотно прилегающую к грудной клетке. ПЖ имеет высокую степень апикальной трабекуляции, имеет три папиллярные мышцы. Эти анатоми-

ческие особенности и его внутригрудное положение затрудняют получение удовлетворительного изображения правого желудочка, особенно при эхокардиографии. Объемные измерения могут быть искажены из-за высокой степени трабекуляризации правого желудочка. Некоторые из этих ограничений можно преодолеть с помощью магнитно-резонансной томографии сердца [20].

Особенности функции миокарда правого желудочка могут быть смоделированы в геометрических моделях, полученных на основе изображений МРТ. Tang и соавт. на основе данных МРТ разработали модель правого желудочка после операции по поводу тетрады Фалло. Как известно, у таких пациентов часто развивается дисфункция клапана легочной артерии и рубец вокруг выходного тракта ПЖ, приводящие к дилатации и дисфункции ПЖ. Определение того, когда и как проводить хирургическое вмешательство у этих пациентов, было исследовано с использованием бивентрикулярного моделирования (рис. 4) [21].

**Моделирование предсердий.**

Многомасштабные модели предсердий – это математические модели, которые связывают электрофизиологические явления в масштабе клетки, ткани и всего предсердия. Шкала клеток включает уравнения, которые описывают кинетику различных ионных ка-

налов и регуляторных белков, объединенных для создания трансмембранного потенциала предсердного миоцита. При этом в моделях отражается межклеточная связь и ориентация волокон, которые регулируют распространение электрического импульса. Моделирование отражает всю сложность трехмерной анатомии предсердий и распространение фиброза (рис. 5).

Было разработано несколько компьютерных моделей предсердий, которые использовались для изучения предсердных аритмий и оценки эффективности различных терапевтических подходов. Первая была разработана Мое с соавт.. Используя модель клеточного автомата, они предположили, что фибрилляция предсердий (ФП) может быть результатом активности нескольких независимых волновых фронтов, распространяющихся одновременно по всему предсердию.

Первая трехмерная модель предсердий человека, которая объединила детальную клеточную ионную модель (модель клеток Нигрена) с реалистичной геометрией, была представлена Харрилом и Энрикесом. Особенностью модели было отражение электрических межпредсердных коммуникаций, анизотропной проводимости и мышечных структур. Группа из Лозанны представила упрощенную структуру волокна в 3D-модели для изучения влияния анизотропии на мор-

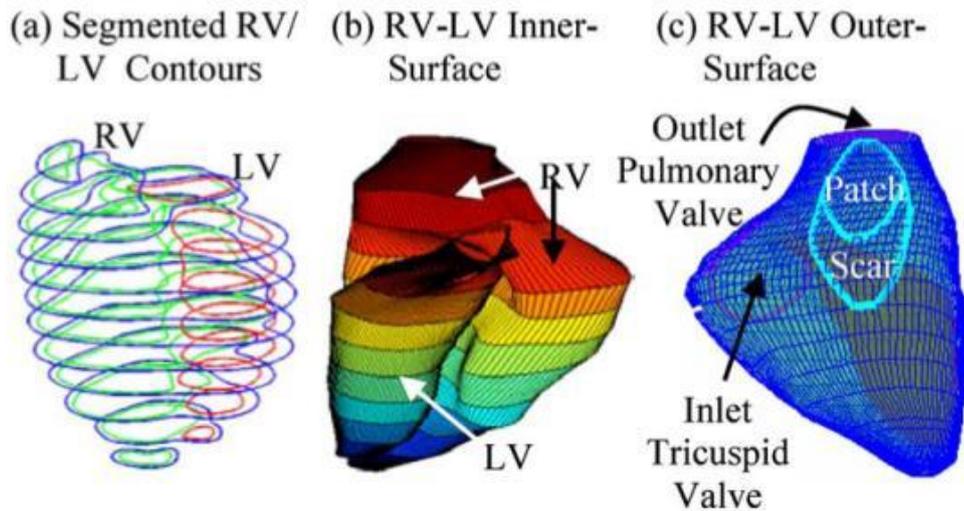


Рис. 4 (Fig. 4)

**Рис. 4.** Реконструированная трехмерная геометрия правого и левого желудочков, показывающая положение клапана и заплатки. По Tang et al., J Biomech Eng. [21].

**Fig. 4.** Reconstructed 3D geometry of the right and left ventricles showing valve and patch position. According to Tang et al., J Biomech Eng. [21].

фологию электрограмм, а затем оценила влияние различных моделей абляции при лечении ФП, показав возможность предсказания преобразования аритмии в синусовый ритм. В 2006 году Seeman и др. создали трехмерную модель предсердий с анатомическими деталями. Модель отражала анизотропные свойства ткани и гетерогенные электрофизиологические свойства, что позволяло изучать вклад различных анатомических структур в нормальное проведение предсердий, влияние электрического и структурного ремоделирования на поддержание ФП. Во всех описанных трехмерных моделях предсердий использовалась упрощенная структура волокон без подробного описания направления волокон в предсердиях. В последних работах 3D модели включена анизотропия (в том числе ориентации волокон) и гетерогенность электрофизиологии у отдельных пациентов [23-24].

Для построения геометрических моделей предсердий в настоящее время используют МРТ сердца, компьютерную томографию сердца или электроанатомические карты, полученные инвазивным способом.

**Моделирование геометрии предсердий.**

Современные исследования на уровне

органов выполняются на моделях с реалистичной геометрией предсердий. Модели с реалистичной геометрией предсердий могут быть трехмерными моделями поверхности, объемными трехмерными моделями полной толщины и трехмерной двухслойной моделью.

Поверхностные модели представляют геометрию предсердия как трехмерную поверхность и не учитывают толщину стенки предсердия. Трехмерные модели поверхности были реконструированы на основе изображений КТ или электроанатомических карт, полученных с помощью инвазивных методов. Поскольку предсердия являются тонкостенными конструкциями, модели 3D поверхности точно фиксируют геометрию предсердия.

Полноформатные объемные 3D-модели были реконструированы в основном с помощью МРТ, но также и с помощью компьютерной томографии. Объемные 3D-модели могут точно отображать мелкие детали анатомии предсердий, но требуют значительно более высоких вычислительных усилий.

Двухслойная модель – это промежуточный подход к моделированию между трехмерными поверхностными моделями и объемными трехмерными моделями, где пред-

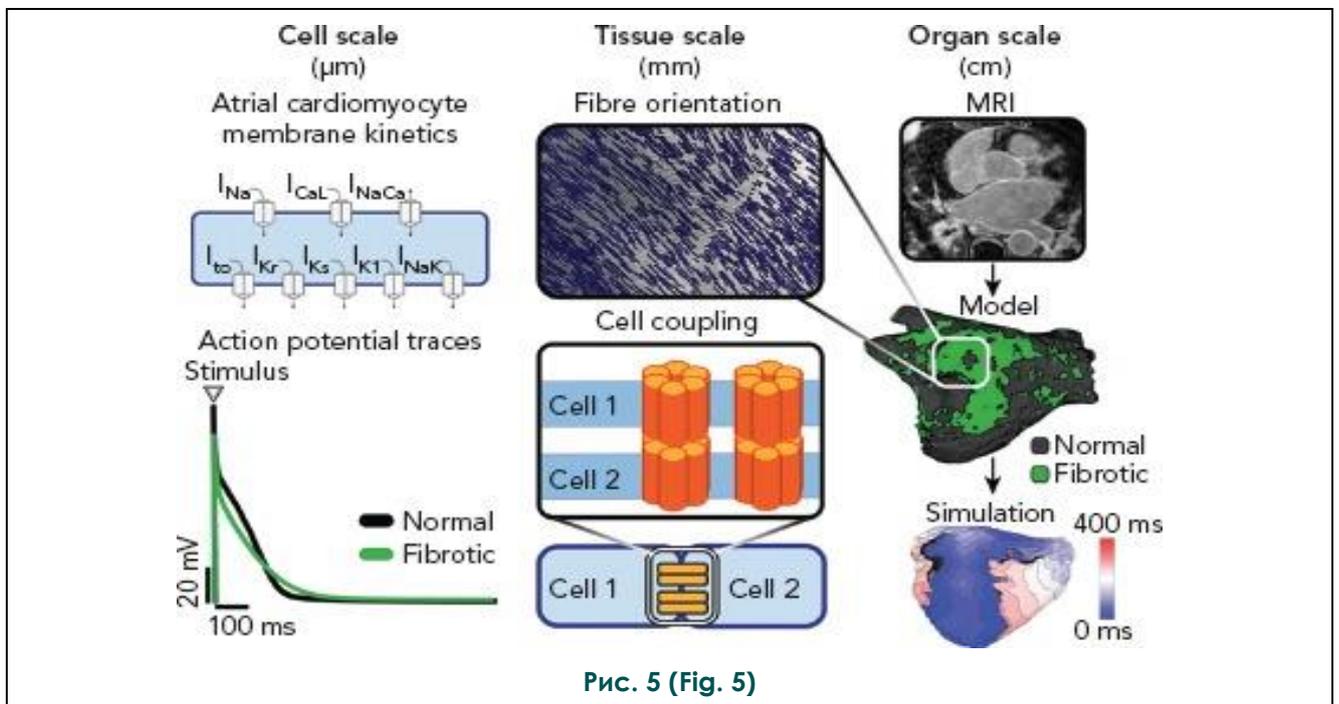


Рис. 5 (Fig. 5)

**Рис. 5.** Модели предсердий построены в трех различных пространственных шкалах: на уровне клеток, на уровне тканей и на уровне органов. По Aronis et al., *Arrhythm Electrophysiol Rev.* [22].

**Fig. 5.** Atrial models are built on three different spatial scales: at the cell level, at the tissue level, and at the organ level. According to Aronis et al., *Arrhythm Electrophysiol Rev.* [22].

сердия представлены в виде двух поверхностей: эндокардиальной и эпикардиальной. Двухслойная модель была реконструирована на основе МРТ и компьютерной томографии. Эта модель способна уловить трансмуральные неоднородности, поскольку они включают в себя 2 поверхности, 2 направления волокон, основные мышечные пучки и дискретное соединение предсердий [25].

**Обнаружение и моделирование фиброза.**

Важным событием в моделировании предсердий на уровне органов является включение фиброзного структурного ремоделирования левого предсердия (ЛП), связанного с персистирующей ФП. Фиброз предсердий может быть обнаружен на магнитно-резонансной томографии с поздним усилением гадолиния как области накопления гадолиния. Для различения нормального и фиброзного миокарда предсердий используются различные пороговые методы [26].

В середине 1990-х годов использование МРТ для предоперационного планирования процедур превратилось в мощный клинический инструмент. Изначально использовалась МР-ангиография с контрастированием (CE-MRA) с быстрой инфузией контрастного вещества, которая обеспечивала анатомическую карту анатомии предсердий. Первоначально МРТ с контрастированием выполнялась во время задержки дыхания и без записи ЭКГ, что позволяло быстро регистрировать данные (<10 секунд), хотя полученная форма предсердий была размытой, поскольку форма предсердий значительно меняется в течение сердечного цикла. На более позднем этапе в исследование была добавлена синхронизация с дыханием (навигатор-эхо), что позволило получить более высокое пространственное разрешение. Эти более длительные измерения предпочтительно выполнять с медленным введением контраста, чтобы концентрация контраста оставалась стабильной в течение более длительного сбора (обычно 2–5 минут). По-прежнему существует значительная конкуренция между МРТ и КТ с контрастным усилением в предоставлении этой геометрической информации о предсердиях, при этом КТ представляется как более быстрый и надежный метод визуализации, особенно для пациентов с нерегулярным дыханием и частотой сердечных сокращений, хотя КТ требует инъекции более нефротоксичного контрастного вещества, чем МРТ. Для пациентов с частыми эктопическими сокращениями МРТ может потребовать лечения аритмий перед визуализацией, чтобы у пациентов был синусовый ритм во

время исследования.

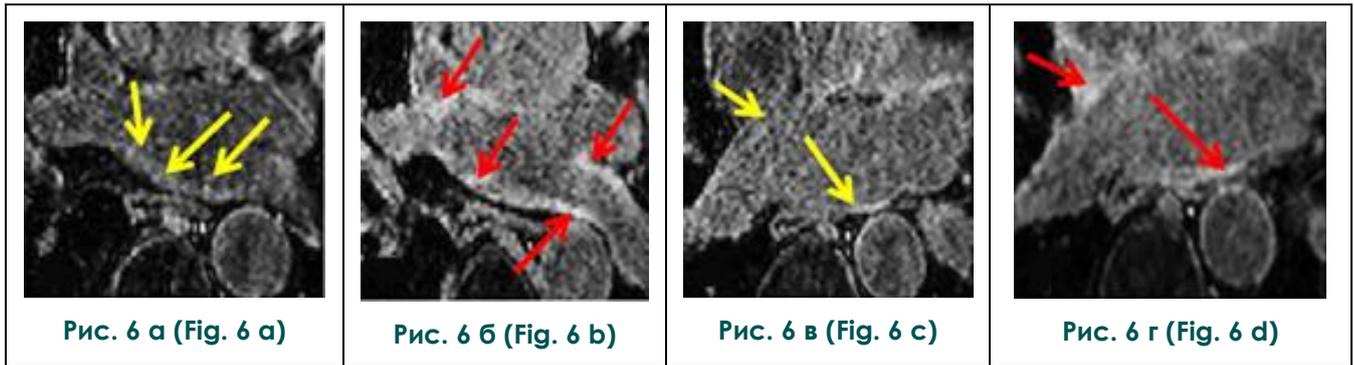
Следующим важным вкладом в предоперационное планирование стала МРТ с контрастным усилением с дыхательной навигацией. Используя МРТ с контрастированием стало возможным изучение распределения фиброзной ткани в стенке ЛП, которую не легко визуализировать при выполнении КТ. Поскольку стенка предсердия тонкая, обычно толщиной 1 мм, получение изображений требует высокой степени компенсации движения. Выбор методологии моделирования фиброза имеет решающее значение, поскольку информация о фиброзном поражении оказывает значительное влияние на тактику лечения.

Выявление и количественная оценка фиброза предсердий, определяемая при помощи МРТ с отсроченным усилением гадолинием, может играть существенную роль в прогнозировании эффективности и риска рецидива ФП. Степень фиброзного поражения ЛП влияет на успех абляции. Так, в исследовании DECAAF (Delayed-Enhancement MRI Determinant of Successful Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation) продемонстрирована взаимосвязь степени выраженности фиброза ЛП и рецидивов ФП. У пациентов с ФП, подвергающихся катетерной абляции, фиброз тканей предсердий, оцененный с помощью МРТ, был независимо связан с вероятностью рецидивирующих пароксизмов аритмии. Другим аспектом изучения фиброза при помощи МРТ с поздним усилением гадолинием является оценка постабляционных повреждений [53-54]. В пилотной работе D.S.Peters и соавт. были впервые описаны 3D-модели миокарда левого предсердия с постабляционными повреждениями в виде интенсивных сигналов в области устьев легочных вен у пациентов с ФП, перенесших радиочастотную абляцию [27-30] (рис. 6).

Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием в лечении фибрилляции предсердий: первые достижения и перспективы

В недавнем исследовании было продемонстрировано успешное устранение персистирующей ФП путем воздействия на микроанатомические участки re-entry в левом предсердии, определяемые с помощью многоэлектродного картирования в областях структурной перестройки левого предсердия, определяемой контрастной МРТ [31].

Точное знание фиброзной структуры предсердий человека важно для понимания механизмов предсердной аритмии человека; такие знания могут внести значительный



**Рис. 6. МР-изображения миокарда левого предсердия высокого разрешения с отсроченным контрастированием.**

Область устьев правой и левой верхних легочных вен до (а) и после (б) абляции. Область устьев правой и левой нижних легочных вены до (в) и после (г) абляции. Примечание – желтыми стрелками обозначен миокард левого предсердия, красными стрелками указаны появившиеся участки отсроченного контрастирования, соответствующие постабляционным повреждениям [30].

**Fig. 6. High-resolution delayed contrast MR images of the left atrial myocardium.**

The area of the mouths of the right and left superior pulmonary veins before (a) and after (b) ablation. The area of the mouths of the right and left inferior pulmonary veins before (c) and after (d) ablation. Note – the yellow arrows indicate the myocardium of the left atrium, red arrows indicate the emerging areas of delayed contrasting, corresponding to post-ablation lesions [30].

вклад в улучшение стратегий лечения нарушений ритма предсердий [32].

**Моделирование ориентации предсердных волокон.**

Включение ориентации волокон в 3D-модели органов важно для точного моделирования. Ориентация миофибрилл включена в трехмерные модели предсердий, использующие атласы ориентации волокон, полученные из гистологии, использующие морфологические данные об эндо- и эпикардиальных поверхностях. Fastl et al. использовал сложный алгоритм для определения ориентации волокон в моделях, реконструированных из изображений компьютерной томографии сердца с переменной толщиной стенки.

Ориентация волокон имеет решающее значение для точного определения масштабного моделирования. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография (DTMRI) широко используется для изучения архитектуры волокон в головном мозге и других органах. Важно отметить, что методика была успешно применена для изучения ориентации волокон в нормальных и пораженных сердцах, как у животных, так и у человека [33, 34].

Новые данные об ориентации волокон могут помочь с большей точностью интерпретировать экспериментальные и клинические данные о функционировании предсердий и помочь лучше выяснить связь между электрофизиологической и электромеханиче-

ской активностью, структурными особенностями нормальных и больных предсердий, способствовать разработке персонализированной 3D-модели предсердий.

Другим важным аспектом в моделировании электрической активации в реалистичной трехмерной геометрии предсердий человека является реконструкция проводящей системы сердца. Первоначально реконструкция синусового узла была основана на анализе гистологических срезов. В последующем при помощи диффузионно-тензорной МРТ удалось реконструировать геометрию ткани и ориентацию волокон в синусно-предсердном узле, интегрировать данные в модель туловища и использовать для моделирования ЭКГ на поверхности тела в условиях нормального распространения возбуждения и при возникновении аритмии (рис. 7) [35-38].

**Заключение.**

Компьютерное моделирование стало важной частью научных исследований, направленных на лучшее понимание сложности и вариабельности патофизиологии различных заболеваний. Модели становятся все более сложными и отражают мельчайшие детали анатомии, ультраструктуры и распределения фиброза. Моделирование дало важную информацию о механизмах аритмии, подчеркивая важность геометрии, фиброзного субстрата и измененной электрофизиологии в инициации и поддержании аритмий.

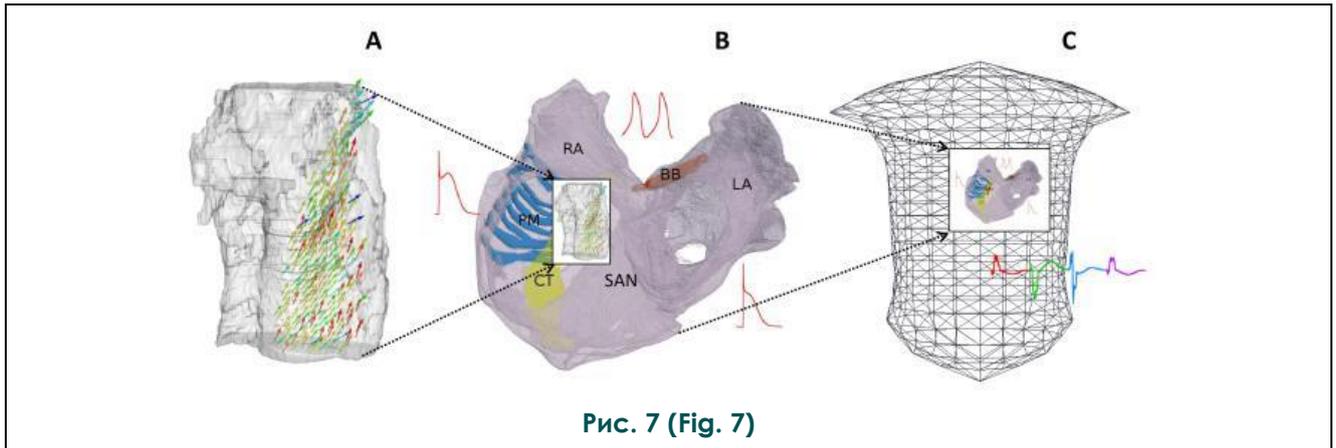


Рис. 7 (Fig. 7)

**Рис. 7.** Реконструкция геометрии и ориентации волокон синоатриального узла и правого предсердия (A) интегрирована в 3D-модель всего предсердия (B), которая включается в модель торса (C). По Aslanidi et al., *Prog Biophys Mol Biol.* [38].

**Fig. 7.** The reconstruction of the geometry and orientation of the fibers of the sinoatrial node and the right atrium (A) is integrated into the 3D model of the entire atrium (B), which is included in the torso model (C). According to Aslanidi et al., *Prog Biophys Mol Biol.* [38].

Интеграция в одной модели данных о фиброзе, ориентации предсердных волокон, толщине стенки, проводящей системе сердца и др. дает возможность для моделирования электрофизиологии клеток и тканей и создания карт многоуровневой активации предсердий в норме и при патологии.

Будущие подходы к моделированию должны быть сосредоточены на разработке моделей, отражающих электрофизиологию сердца, специфичных для каждого пациента. Это может быть достигнуто путем калибровки имеющихся в настоящее время моделей с использованием электрофизиологических измерений для конкретного пациента или использования геномных данных. Добавление геномных данных к моделям могло бы позволить получать электрическую персона-

лизацию за счет включения предсказываемого воздействия, которое различные полиморфизмы оказывают на ионные каналы и токи.

Развитие понимания у конкретных пациентов механизмов инициации и прогрессирования аритмии является крайне важным шагом на пути к разработке индивидуальных стратегий профилактики или лечения.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-26012. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Bishop MJ, Plank G, Burton RAB, et al. Development of anatomically detailed MRI-derived rabbit ventricular model and assessment of its impact on simulation of electrophysiological function. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 2010; 298 (2): H699-718.
2. Zhao J, Butters TD, Zhang H, et al. Image-based model of atrial anatomy and electrical activation: a computational platform for investigating atrial arrhythmia. *IEEE Trans Med Imaging.* 2013; 32 (1): 18-27.
3. Ecabert O, Peters J, Scamm H, et al. Segmentation of the Heart and Great Vessels in CT Images Using a Model-Based Adaptation Framework. *Med Image Anal.* 2011; 15 (6): 863-76.
4. Plank G, Burton RAB, Hales B, et al. Generation of Histologically Representative Models of the Individual Heart. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2009 13; 367 (1896): 2257-92.
5. Romero D, Sebastian R, Bijnens BH, et al. Effects of the Purkinje System and Cardiac Geometry on Biventricular Pacing. *Ann Biomed Eng.* 2010; 38 (4): 1388-98.
6. Behradfar E, Nygren A, Vigmond EJ, et al. The Role of Purkinje-Myocardial Coupling during Ventricular Arrhythmia. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88000
7. Benson A, Whittaker D, Srevenson-Cocks H, et al. Multi-Scale Approaches for the Simulation of Cardiac Electrophysiology. *Methods.* 2021; 185: 60-8
8. Shenasa M. Fibrosis and Ventricular Arrhythmogenesis. *Card Electrophysiol Clin.* 2019; 11 (3): 551-562.
9. Nguyen M, Kiriasis H, Gao X, Du X. Cardiac Fibrosis and Arrhythmogenesis. *Comprehensive Physiology.* 2017 18; 7

- (3): 1009-1049.
10. Centurión O, Alderete J, Torales J, et al. Myocardial Fibrosis as a Pathway of Prediction of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Crit Pathw Cardiol.* 2019; 18 (2): 89-97.
  11. Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016; 9 (9): 1046-1055.
  12. Golcuk E, Yalin K, Aksu T, et al. Peri-Infarction Zone as a Risk Marker for Patients With Postmyocardial Infarction. *Am J Med Sci.* 2016; 351 (5): 452-8.
  13. Zeidan-Shwiri T, Yang Y, Lashevsky I, et al. Magnetic Resonance Estimates of the Extent and Heterogeneity of Scar Tissue in ICD Patients with Ischemic Cardiomyopathy Predict Ventricular Arrhythmia. *Heart Rhythm.* 2015; 12 (4): 802-808.
  14. Bello D, Fieno D, Kim R, et al. Infarct Morphology Identifies Patients with Substrate for Sustained Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2005 5; 45 (7): 1104-8.
  15. Стукалова О.В., Миронова Н.А., Уцумуева М.Д., соавт.. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии в зависимости от структурного поражения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24 (12): 22-32.
  16. Heydari R, Jerosch-Herold M, Kwong R, et al. Imaging for Planning of Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012; 5 (1): 93-110.
  17. White J, Yee R, Yuan X, et al. Delayed Enhancement Magnetic Resonance Imaging Predicts Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Intraventricular Dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2006 21; 48 (10): 1953-60.
  18. Acosta J, Fernandez-Armenta J, Penela D, et al. Infarct Transmurality as a Criterion for First-Line Endo-Epicardial Substrate-Guided Ventricular Tachycardia Ablation in Ischemic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2016; 13 (1): 85-95.
  19. Миронова Н.А., Егизарян А.Г., Апарина О.П., соавт.. Взаимосвязь структурных изменений миокарда и желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2017; 7 (3): 53-68.
  20. Walmsley J, van Everbergen W, Cramer M, et al. Combining Computer Modelling and Cardiac Imaging to Understand Right Ventricular Pump Function. *Cardiovasc Res.* 2017 1; 113 (12): 1486-1498.
  21. Tang D, Yang C, J Del Nido P, et al. Patient-Specific MRI-Based 3D FSI RV/LV/Patch Models for Pulmonary Valve Replacement Surgery and Patch Optimization. *J Biomech Eng.* 2008; 130 (4): 041010.
  22. Aronis K, L Ali R, A Liang J, et al. Understanding AF Mechanisms Through Computational Modelling and Simulations. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019; 8 (3): 210-219.
  23. Saiz J, Tobón C. Supraventricular Arrhythmias in a Realistic 3D Model of the Human Atria. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside (pp.351-359).*
  24. Aronis K, L Ali R, A Liang J, et al. Understanding AF Mechanisms Through Computational Modelling and Simulations. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019; 8 (3): 210-219.
  25. Aronis, Ali, Trayanova N, et al. The Role of Personalized Atrial Modeling in Understanding Atrial Fibrillation Mechanisms and Improving Treatment. *Int J Cardiol.* 2019 15; 287: 139-147.
  26. Trayanova N. Mathematical Approaches to Understanding and Imaging Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 2014 25; 114 (9): 1516-1531.
  27. Schmidt E, Halperin H. MRI Use for Atrial Tissue Characterization in Arrhythmias and for EP Procedure Guidance. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018; 34 (1): 81-95.
  28. Aslanidi O, Colman M, Stott J, et al. 3D Virtual Human Atria. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011; 107 (1): 156-68.
  29. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, et al. Atrial Failure as a Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol.* 2020 21; 75 (2): 222-232
  30. Hansen B, Zhao J, Helfich K, et al. Unmasking Arrhythmogenic Hubs of Reentry Driving Persistent Atrial Fibrillation for Patient-Specific Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020 20; 9 (19): e017789.
  31. Oakes R, Badger T, Kholmovsky E, et al. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2009 7; 119 (13): 1758-67.
  32. Pashakhanloo F, Herzka D, Ashikaga H, et al. Myofiber Architecture of the Human Atria as Revealed by Submillimeter Diffusion Tensor Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016; 9 (4): e004133.
  33. Fastl T, Tobon-Gomez C, Crozier A, et al. Personalized Computational Modeling of Left Atrial Geometry and Transmural Myofiber Architecture. *Med Image Anal.* 2018; 47: 180-190.
  34. Zhao J, Hansen B, Wang Y, et al. Three-dimensional Integrated Functional, Structural, and Computational Mapping to Define the Structural "Fingerprints" of Heart-Specific Atrial Fibrillation Drivers in Human Heart Ex Vivo. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (8): e005922.
  35. Csepe T, Zhao J, Hansen B, et al. Human Sinoatrial Node Structure. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016; 120 (1-3): 164-178.
  36. Ferrer A, Sebastian R, Sanches-Quintana D, et al. Detailed Anatomical and Electrophysiological Models of Human Atria and Torso for the Simulation of Atrial Activation. *PLoS One.* 2015; 10 (11): e0141573.
  37. Стукалова О.В., Апарина О.П., Пархоменко Д.В., Терновой С.К. Оценка структурных изменений миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией методом магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2014; 4 (4): 7-15.
  38. Aslanidi O, Colman M, Stott J, et al. 3D Virtual Human Atria: a computational platform for studying clinical atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011; 107 (1): 156-68.

References:

1. Bishop MJ, Plank G, Burton RAB, et al. Development of anatomically detailed MRI-derived rabbit ventricular model and assessment of its impact on simulation of electrophysiological function. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2010; 298 (2): H699-718.
2. Zhao J, Butters TD, Zhang H, et al. Image-based model of atrial anatomy and electrical activation: a computational platform for investigating atrial arrhythmia. *IEEE Trans Med Imaging*. 2013; 32 (1): 18-27.
3. Ecabert O, Peters J, Scramm H, et al. Segmentation of the Heart and Great Vessels in CT Images Using a Model-Based Adaptation Framework. *Med Image Anal*. 2011; 15 (6): 863-76.
4. Plank G, Burton RAB, Hales B, et al. Generation of Histologically Representative Models of the Individual Heart. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2009 13; 367 (1896): 2257-92.
5. Romero D, Sebastian R, Bijnens BH, et al. Effects of the Purkinje System and Cardiac Geometry on Biventricular Pacing. *Ann Biomed Eng*. 2010; 38 (4): 1388-98.
6. Behradfar E, Nygren A, Vigmond EJ, et al. The Role of Purkinje-Myocardial Coupling during Ventricular Arrhythmia. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e88000
7. Benson A, Whittaker D, Srevenson-Cocks H, et al. Multi-Scale Approaches for the Simulation of Cardiac Electrophysiology. *Methods*. 2021; 185: 60-8
8. Shenasa M. Fibrosis and Ventricular Arrhythmogenesis. *Card Electrophysiol Clin*. 2019; 11 (3): 551-562.
9. Nguyen M, Kiriasis H, Gao X, Du X. Cardiac Fibrosis and Arrhythmogenesis. *Comprehensive Physiology*. 2017 18; 7 (3): 1009-1049.
10. Centurión O, Alderete J, Torales J, et al. Myocardial Fibrosis as a Pathway of Prediction of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Crit Pathw Cardiol*. 2019; 18 (2): 89-97.
11. Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9 (9): 1046-1055.
12. Golcuk E, Yalin K, Aksu T, et al. Peri-Infarction Zone as a Risk Marker for Patients With Postmyocardial Infarction. *Am J Med Sci*. 2016; 351 (5): 452-8.
13. Zeidan-Shwiri T, Yang Y, Lashevsky I, et al. Magnetic Resonance Estimates of the Extent and Heterogeneity of Scar Tissue in ICD Patients with Ischemic Cardiomyopathy Predict Ventricular Arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2015; 12 (4): 802-808.
14. Bello D, Fieno D, Kim R, et al. Infarct Morphology Identifies Patients with Substrate for Sustained Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2005 5; 45 (7): 1104-8.
15. Stukalova O, Mironova N, Utsumieva M, et al. The effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure of various etiologies, depending on the structural lesion of the myocardium according to magnetic resonance imaging with contrast. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24 (12): 22-32 (in Russian).
16. Heydari R, Jerosch-Herold M, Kwong R, et al. Imaging for Planning of Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5 (1): 93-110.
17. White J, Yee R, Yuan X, et al. Delayed Enhancement Magnetic Resonance Imaging Predicts Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Intraventricular Dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2006 21; 48 (10): 1953-60.
18. Acosta J, Fernandez-Armenta J, Penela D, et al. Infarct Transmurality as a Criterion for First-Line Endo-Epicardial Substrate-Guided Ventricular Tachycardia Ablation in Ischemic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2016; 13 (1): 85-95.
19. Mironova N.A., Yeghiazaryan L.H., Aparina O.P., Butorova E.A., Stukalova O.V. u dr., «Relations between structural changes in the myocardium and rhythm disturbance in patients with chronic myocardial infarction». *REJR*. 2017; 7 (3): 53-68 (in Russian).
20. Walmsley J, van Everbergen W, Cramer M, et al. Combining Computer Modelling and Cardiac Imaging to Understand Right Ventricular Pump Function. *Cardiovasc Res*. 2017 1; 113 (12): 1486-1498.
21. Tang D, Yang C, J Del Nido P, et al. Patient-Specific MRI-Based 3D FSI RV/LV/Patch Models for Pulmonary Valve Replacement Surgery and Patch Optimization. *J Biomech Eng*. 2008; 130 (4): 041010.
22. Aronis K, L Ali R, A Liang J, et al. Understanding AF Mechanisms Through Computational Modelling and Simulations. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019; 8 (3): 210-219.
23. Saiz J, Tobón C. Supraventricular Arrhythmias in a Realistic 3D Model of the Human Atria. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside (pp.351-359)*.
24. Aronis K, L Ali R, A Liang J, et al. Understanding AF Mechanisms Through Computational Modelling and Simulations. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019; 8 (3): 210-219.
25. Aronis, Ali, Trayanova N, et al. The Role of Personalized Atrial Modeling in Understanding Atrial Fibrillation Mechanisms and Improving Treatment. *Int J Cardiol*. 2019 15; 287: 139-147.
26. Trayanova N. Mathematical Approaches to Understanding and Imaging Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 2014 25; 114 (9): 1516-1531.
27. Schmidt E, Halperin H. MRI Use for Atrial Tissue Characterization in Arrhythmias and for EP Procedure Guidance. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018; 34 (1): 81-95.
28. Aslanidi O, Colman M, Stott J, et al. 3D Virtual Human Atria. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011; 107 (1): 156-68.
29. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, et al. Atrial Failure as a Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol*. 2020 21; 75 (2): 222-232
30. Hansen B, Zhao J, Helfich K, et al. Unmasking Arrhythmogenic Hubs of Reentry Driving Persistent Atrial Fibrillation for Patient-Specific Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020 20; 9 (19): e017789.
31. Oakes R, Badger T, Kholmovsky E, et al. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2009 7; 119 (13): 1758-67.
32. Pashakhanloo F, Herzka D, Ashikaga H, et al. Myofiber Architecture of the Human Atria as Revealed by Submillimeter Diffusion Tensor Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9 (4): e004133.

33. Fastl T, Tobon-Gomez C, Crozier A, et al. Personalized Computational Modeling of Left Atrial Geometry and Transmural Myofiber Architecture. *Med Image Anal.* 2018; 47: 180-190.
34. Zhao J, Hansen B, Wang Y, et al. Three-dimensional Integrated Functional, Structural, and Computational Mapping to Define the Structural “Fingerprints” of Heart-Specific Atrial Fibrillation Drivers in Human Heart Ex Vivo. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (8): e005922.
35. Csepe T, Zhao J, Hansen B, et al. Human Sinoatrial Node Structure. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016; 120 (1-3): 164–178.
36. Ferrer A, Sebastian R, Sanches-Quintana D, et al. Detailed Anatomical and Electrophysiological Models of Human Atria and Torso for the Simulation of Atrial Activation. *PLoS One.* 2015; 10 (11): e0141573.
37. Stukalova O.V., Aparina O.P., Parkhomenko D.V., Ternovoy S.K. Evaluation of left atrial structural changes of myocardium in patients with atrial fibrillation using late gadolinium enhancement MRI. *REJR.* 2014; 4 (4): 7-15 (in Russian).
38. Aslanidi O, Colman M, Stott J, et al. 3D Virtual Human Atria: a computational platform for studying clinical atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011; 107 (1): 156-68.

## МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ И КОСТНО-СУСТАВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ I ТИПА И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Медеников А.А., Выshedкевич Е.Д., Штенцель Р.Э., Ефимцев А.Ю., Машченко И.А.,  
Безруких В.А., Салогуб Г.Н., Труфанов Г.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России.  
г. Санкт-Петербург, Россия.

**Б**лезнь Гоше является самой распространенной генетически детерминированной лизосомной болезнью накопления, обусловленной дефицитом фермента  $\beta$ -глюкозидазы, участвующего во внутрилизосомном расщеплении гликолипидов. В результате происходит их избыточное накопление в макрофагах с преобразованием последних в так называемые клетки Гоше, которые инфильтрируют ткани с развитой ретикулоэндотелиальной системой (костный мозг, печень и селезенка), вызывая их поражения.

Выраженные патоморфологические изменения при данном заболевании зачастую первично диагностируются при применении лучевых методов исследования. Кроме того, лучевые методы исследования играют ключевую роль в оценке эффективности лечения пациентов, получающих патогенетическую терапию.

Целью данной статьи является анализ и обобщение применяемых методов лучевой диагностики внутриорганных изменений при болезни Гоше I типа, включая современные технологии, описание их преимуществ и недостатков, а также определение наиболее универсального метода, позволяющего предоставить максимально исчерпывающую информацию о состоянии органов-мишеней как на этапе диагностики, так и в оценке эффективности лечения.

**Ключевые слова:** Болезнь Гоше, лучевая диагностика, магнитно-резонансная томография, костный мозг, висцеральные поражения, ферментозаместительная терапия.

Контактный автор: Медеников А.А., e-mail: delya0711@mail.ru

*Для цитирования:* Медеников А.А., Выshedкевич Е.Д., Штенцель Р.Э., Ефимцев А.Ю., Машченко И.А., Безруких В.А., Салогуб Г.Н., Труфанов Г.Е. Методы лучевой диагностики в выявлении висцеральных и костно-суставных изменений при болезни Гоше I типа и оценке эффективности лечения. REJR 2021; 11(2):46-67. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-46-67.

Статья получена: 16.10.20

Статья принята: 25.03.21

## RADIODIAGNOSTIC METHODS IN IDENTIFYING VISCERAL AND OSTEO-ARTICULAR CHANGES IN GAUCHER DISEASE TYPE I AND IN EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS

Medenikov A.A., Vyshedkevich E.D., Shtentsel' R.E., Efimtsev A.Yu.,  
Maschenko I.A., Bezrukikh V.A., Salogub G.N., Trufanov G.E.

V.A. Almazov National medical research center. Saint-Petersburg, Russia.

**G**aucher disease is the most common genetically determined lysosomal storage disease caused by a deficiency of the  $\beta$ -glucosidase enzyme involved in the intra-lysosomal cleavage of glycolipids. As a result, they accumulate excessively in macrophages with the

transformation of the latter into the so-called Gaucher cells, which infiltrate the tissues with a developed reticuloendothelial system (bone marrow, liver and spleen), causing their damage. Severe pathomorphological changes in this disease are primarily diagnosed using radiation diagnostic methods, which play one of the key roles in assessing the effectiveness of treatment of patients receiving pathogenetic therapy.

The purpose of this review is to demonstrate the whole variety of methods of radiological diagnosis of intraorgan changes in Gaucher disease type I, including the most modern technologies, a description of their advantages and disadvantages, and the determination of a universal method that allows to provide the most comprehensive information about the state of target organs as at the stage of primary diagnosis and at the stage of evaluating the effectiveness of treatment.

Keywords: Gaucher disease, radiology, magnetic resonance imaging, bone marrow, visceral manifestations, enzyme replacement therapy.

Corresponding author: Medenikov A.A., e-mail: [delya0711@mail.ru](mailto:delya0711@mail.ru)

*For citation: Medenikov A.A., Vyshedkevich E.D., Shtentsel' R.E., Efimtsev A.Yu., Maschenko I.A., Bezrukikh V.A., Salogub G.N., Trufanov G.E. Radiodiagnostic methods in identifying visceral and osteo-articular changes in gaucher disease type I and in evaluation of treatment effectiveness. REJR 2021; 11(2):46-67. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-46-67.*

Received: 16.10.20

Accepted: 25.03.21

**Б**лезнь Гоше – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. Возникновение заболевания связано с наследственным дефицитом фермента  $\beta$ -глюкозидазы ( $\beta$ -глюкоцереброзидазы), участвующего в ферментативном внутрилизосомном расщеплении гликолипидов, что приводит к накоплению в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы нерасщепленных гликолипидов. Данные аномальные макрофаги называются клетками Гоше, наиболее многочисленны они в костном мозге, печени и селезенке [1 – 3].

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40000 до 1:60000 у представителей всех этнических групп, но в популяции евреев ашкенази частота заболевания достигает 1:450 – 1:1000 [1, 4].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Снижение или отсутствие активности глюкоцереброзидазы связано с мутацией гена данного фермента, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме. Обычно отмечается снижение активности фермента на 70–90% по сравнению с нормальным значением [5]. В гене глюкоцереброзидазы в настоящее время изучено более 300 вариантов мутаций, приводящих к развитию болезни, из которых наиболее распространены четыре – N370S, IVS2 (+1), 84GG, L444P, составляющие примерно 96% среди всех случаев заболевания [6].

Клинические и патоморфологические проявления при болезни Гоше I типа обусловлены накоплением аномальных макрофагов, в первую очередь, в ретикулоэндотелиальной системе костного мозга, селезенки и печени. Намного реже поражается легочный интерстиций. Клетки Гоше характеризуются рядом особенностей: имеют гораздо большую продолжительность жизни и в несколько раз крупнее нормальных клеток, а также обладают метаболической активностью в виде активации провоспалительных цитокинов, что является одним из звеньев патогенеза при повреждениях тканей и органов [7, 8].

В настоящее время выделяют три клинических типа болезни Гоше [9, 10]:

I тип – ненейропатический, является самым распространенным вариантом болезни (94%). Чаще диагностируется в раннем детстве и характеризуется хроническим течением, увеличением печени и селезенки, гематологическими расстройствами (анемия и тромбоцитопения), поражением костной системы, и отсутствием признаков поражения центральной нервной системы (ЦНС) [11 – 13]. Несмотря на выраженность висцеральных и гематологических проявлений, жалобы больных, в первую очередь, связаны с поражением костного мозга, встречающегося в среднем в 90% случаев [14].

II тип – острый нейропатический. Проявляется в первые месяцы жизни тяжелым и острым поражением ЦНС, которое

быстро прогрессирует и обычно приводит к летальному исходу в течение 2 лет [15, 16].

III тип – подострый нейронопатический. Развивается так же, как и острый нейронопатический тип в детском возрасте, но в более поздние сроки. Особенность данного варианта заключается в том, что вначале происходит поражение внутренних органов и костного мозга как при ненейронопатическом типе, но в дальнейшем вовлекается ЦНС с развитием различной неврологической симптоматики [15, 16].

Диагностика болезни Гоше основывается на комплексном обследовании, включающем осмотр, анализ лабораторных показателей с оценкой активности β-глюкоцереброзидазы и ферментов, секретируемых клетками Гоше (фермент хитотриозидаза и глюкозилсфингозин), молекулярно-генетическое исследование для выявления типа мутации в гене глюкоцереброзидазы, а также применение лучевых методов исследования [17].

Выявление заболевания на ранних стадиях часто затруднено, что обусловлено вариабельностью клинических проявлений, их низкой специфичностью или бессимптомностью течения болезни [18]. Несмотря на выраженность висцеральных и гематологических проявлений, жалобы больных чаще всего связаны с поражением костно-суставной системы [9].

Данный факт свидетельствует о необходимости анализа и обобщения роли и значения современных лучевых методов исследования при болезни Гоше I типа, определении степени выраженности висцеральных и костно-суставных проявлений, оценке эффективности лечения, а также выявлении осложнений.

#### **Лучевая диагностика поражений печени.**

Патологические изменения печени могут носить диффузный и очаговый характер. Основным признаком патологической инфильтрации органа клетками Гоше является гепатомегалия. Объем печени при этом обычно в два раза превышает нормальные размеры (рис. 1) [19].

Для выявления данных изменений применяются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [20, 21].

Преимуществами УЗИ является относительная простота, неинвазивность и отсутствие ионизирующего излучения. По данным некоторых исследований, значения объемов печени, полученные при УЗИ, отличаются от истинных размеров, что повышает роль бо-

лее сложных методов, а именно КТ и МРТ, при которых имеется возможность построения объемных 3D-изображений для более точной оценки размеров органа [22, 23].

Очаговые поражения печени чаще характеризуются множественностью и гиперэхогенностью, но могут быть гипозоногенными или смешанной эхогенности при УЗИ (рис. 2) [24].

При МРТ узелки обычно имеют изо- или гипоинтенсивный по T1-взвешенным изображениям (ВИ) по отношению к паренхиме печени МР-сигнал и гиперинтенсивный на T2-ВИ. При исследовании с внутривенным введением как экстрацеллюлярных, так и гепатоспецифичных парамагнитных контрастных препаратов, на постконтрастных T1-ВИ не отмечается накопления контраста очаговыми скоплениями клеток Гоше, что часто помогает отличить их от фокальной нодулярной гиперплазии печени и различных видов опухолевого поражения [21, 24 – 26] (рис. 3).

По данным исследования с применением методики МР-диффузии для количественной оценки патологической инфильтрации печени была выявлена корреляция между снижением измеряемого коэффициента диффузии и тяжестью течения болезни [27].

Скопления клеток Гоше в печени за счет объемного воздействия и провоспалительной активности способствуют развитию ишемических и фиброзных изменений, а также могут привести к повышенному накоплению железа печенью. Поскольку данные изменения являются известными факторами риска развития гепатоцеллюлярного рака, скрининг этих состояний имеет особую важность при ведении пациентов с болезнью Гоше. Особенно это касается больных со спленэктомией в анамнезе, у которых фиброз печени и перегрузка железом наблюдаются чаще и в более тяжелой степени [28, 29].

Причина повышенного уровня ферритина в крови, накопления железа в печени и их взаимосвязь при болезни Гоше в настоящее время не определена. Однако известно, что их повышение более выражено у больных со спленэктомией [30]. Одной из причин этому может являться частое переливание крови у данной группы пациентов. Перегрузка железом является довольно редким проявлением болезни Гоше, и для его диагностики в настоящее время используется методика магнитно-резонансной T2\*-релаксометрии печени с количественной оценкой избыточного накопления железа. Данная методика



Рис. 1 а (Fig. 1 а)

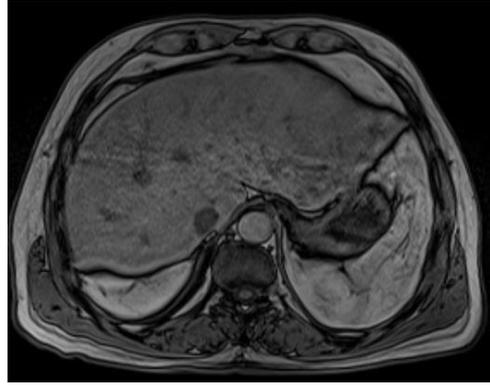


Рис. 1 б (Fig. 1 б)

**Рис. 1. МРТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости.**

На T2-ВИ (а) и T1-ВИ (б) структура печени однородная, определяются признаки выраженной гепатомегалии.

**Fig. 1. MR images of the abdominal organs in the axial plane.**

On T2-WI (a) and T1-WI (b), the structure of the liver is homogeneous, signs of severe hepatomegaly are determined.



Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. УЗИ печени.**

Паренхима печени неоднородная за счет наличия многочисленных гиперэхогенных очагов примерным диаметром 20 мм [24].

**Fig. 2. Ultrasound of the liver.**

Liver parenchyma is heterogeneous due to the presence of numerous hyperechoic foci with an approximate diameter of 20 mm [24].

основана на регистрации снижения интенсивности МР-сигнала ткани, насыщенной ионами трехвалентного железа. Для этого оценивается параметр время релаксации T2\* при использовании импульсной последовательности градиентного эха. По результатам проведенных исследований определенное время релаксации T2\* соответствует конкретным концентрациям железа, что позво-

ляет выявить перегрузку железа печенью у пациентов с болезнью Гоше [29, 31, 32] (рис. 4).

Для оценки фиброза печени наиболее часто применяется УЗИ с применением методики эластографии, основанной на зависимости скорости распространения сдвиговой волны в тканях от их жесткости – чем плотнее печень, тем быстрее распространяется в ней сдвиговая волна (рис. 5) [33].

Также для выявления фиброза печени активно стала использоваться современная методика МРТ – МР-эластография. При ее выполнении вплотную к боковой брюшной стенке в области печени присоединяется устройство, генерирующее механические волны заданной, фиксированной частоты (обычно между 40 и 120 Гц). Проводится получение градиент-эхо последовательности по мере прохождения механической волны через ткани печени, при этом градиенты синхронизированы с генерацией механических колебаний. Полученные фазо-контрастные изображения, отражающие прохождение механических волн, обрабатываются специальными математическими алгоритмами для генерации цветных карт жесткости тканей (эластограмм) (рис. 6) [33, 34].

В последние годы для оценки степени фиброза активно изучается относительно новый метод картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ) при МРТ. В основе метода лежит эффект переноса намагниченности между протонами свободной воды и протонами, связанными с мак-

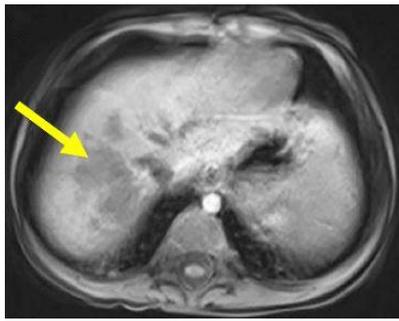


Рис. 3 а (Fig. 3 a)

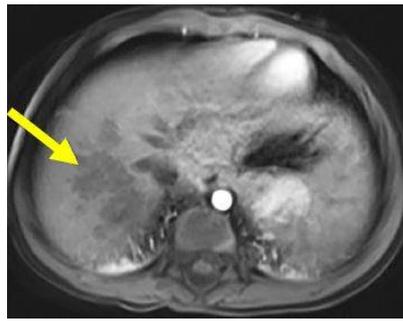


Рис. 3 б (Fig. 3 b)

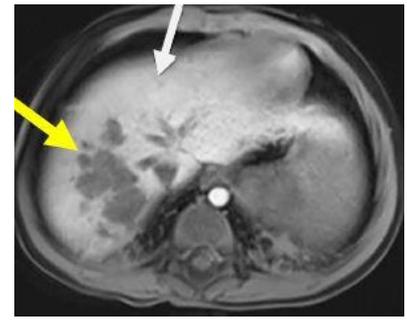


Рис. 3 в (Fig. 3 c)

**Рис. 3. МРТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости с применением гепатоспецифичного контрастного вещества.**

На предконтрастном T1-ВИ в S8 сегменте печени визуализируются гипоинтенсивные участки неправильной формы с неровными нечеткими контурами (а), представляющие очаговые скопления клеток Гоше (желтая стрелка). На постконтрастных T1-ВИ (б) очаговые изменения печени не накапливают контрастный препарат. В отсроченную фазу сканирования (в) неизменённая паренхима печени активно накапливает гепатоспецифичное контрастное вещество (белая стрелка), очаговые изменения печени не накапливают контрастный препарат [25].

**Fig. 3. MR images of the abdominal organs in the axial plane using hepatospecific contrast agent.**

Hypointense areas of irregular shape with fuzzy contours are visualized on pre-Gd T1 in S8 segment of the liver (a), representing focal clusters of Gaucher cells (yellow arrow). There is no focal liver enhancement on post-Gd T1 images (b). Unchanged liver parenchyma (white arrow) enhances on the delayed scanning phase images (c), with unenhanced foci [25].



Рис. 4 (Fig. 4)

**Рис. 4. МРТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости с применением импульсной последовательности градиентного ЭХА.**

На T2\* GRE-ВИ в печени отмечаются признаки перегрузки железом, проявляющиеся резким снижением интенсивности МР-сигнала от ее паренхимы [32].

**Fig. 4. GRE T2\*-weighted MR images.**

Axial image of a patient with severe iron overload demonstrates abrupt decrease in the liver signal intensity [32].



Рис. 5 (Fig. 5)

**Рис. 5. УЗИ печени с применением методики эластографии сдвиговой волны.**

Скорость распространения волны в зоне интереса 1,1 м/с, что соответствует фиброзу печени степени F2 [33].

**Fig. 5. US of the liver using quantitative shear wave ultrasound elastography.**

Wave propagation speed in the zone of interest is 1.1 m/s, which corresponds to liver fibrosis of the F2 degree [33].

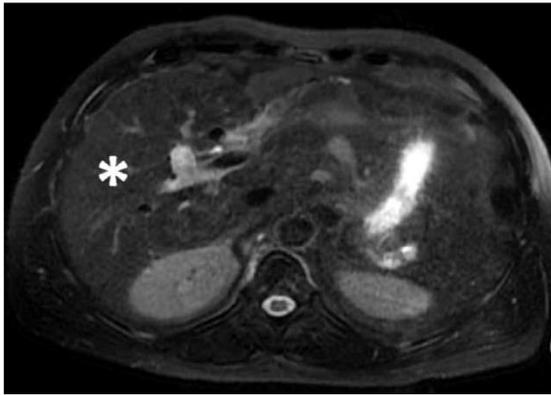


Рис. 6 а (Fig. 6 а)

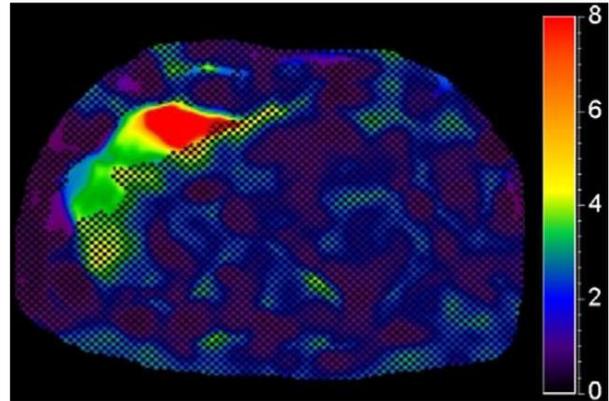


Рис. 6 б (Fig. 6 б)

**Рис. 6. МРТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости (а) и МР-эластограмма (б).**

На T2-ВИ с последовательностью градиентного эха (а) структура паренхимы печени однородная, очаговых образований не определяется. На МР-эластограмме (б) в структуре печени имеются участки повышенной жесткости (красный цвет по шкале жесткости) [35].

**Fig. 6. MR images of the abdomen, axial plane, and MR-elastogram.**

T2, gradient echo pulse sequence (a): the structure of the liver parenchyma is homogeneous, no focal formations are detected. There are areas of increased rigidity in the liver structure (red on the color scale map) on the MR elastogram (b) [35].

ромолекулами коллагена, повышение продукции которого является основным гистопатологическим признаком фиброза печени. То есть, сигнал при сканировании регистрируется от обеих фракций, затем подается преднасыщающий импульс, который выключает протоны макромолекул и впоследствии регистрируется чистая вода. Суть метода заключается в построении карт МПФ на основе сырых данных сканирования с использованием специальных алгоритмов и программного обеспечения. Результаты исследований показали высокую корреляцию с данными гистологического исследования. Это делает метод быстрого картирования МПФ одним из перспективных в плане неинвазивной оценки фиброза печени и требует дальнейшего изучения для возможного внедрения в практику [36].

#### Лучевая диагностика поражений селезенки.

Патологические изменения в селезенке так же, как и в печени, могут проявляться диффузным поражением органа в виде только увеличения размеров или же очаговым поражением. В последнем случае в селезенке, помимо ее увеличения, обнаруживаются разнокалиберные фокусы скопления клеток Гоше и/или экстрамедуллярного гемопоэза, которые можно выявить с помощью УЗИ,

МРТ или КТ [37]. Размеры органа при этом могут быть увеличены в 5–15 раз, в редких случаях возможно увеличение в 50 раз, что является фактором риска возникновения инфарктов селезенки [38] (рис. 7).

При УЗИ очаговые изменения в селезенке, как и в печени могут быть гипо-, гиперэхогенными или смешанной эхогенности [39].

При КТ очаги имеют низкую плотность, менее интенсивно или вовсе не накапливают контрастное вещество, по сравнению с неизменной тканью селезенки. Иногда по периферии образования могут визуализироваться кальцинаты [9, 37] (рис. 8).

Наиболее достоверная оценка очаговых поражений в селезенке производится при МРТ. Интенсивность МР-сигнала на различных импульсных последовательностях зависит от патоморфологической структуры данных очагов. Большинство из них характеризуется изоинтенсивным сигналом на T1-ВИ и гипоинтенсивным на T2-ВИ, но также отмечаются узелки гиперинтенсивные и на T1-ВИ, и на T2-ВИ [24, 38] (рис. 9).

Кроме того, зачастую очаговые поражения характеризуются неоднородным МР-сигналом за счет гетерогенной структуры или гипоинтенсивным сигналом в центре и гиперинтенсивным по периферии на T2-ВИ и наоборот. Гиперинтенсивный на T2-ВИ МР-

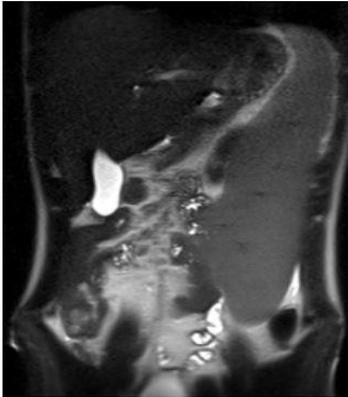


Рис. 7 а (Fig. 7 а)



Рис. 7 б (Fig. 7 б)

**Рис. 7. МРТ органов брюшной полости.**

На T2-ВИ в корональной плоскости (а) и T2-ВИ в аксиальной плоскости (б) структура печени и селезенки не изменена, отмечаются признаки резко выраженной спленомегалии.

**Fig. 7. MR images of the abdomen.**

T2, coronal plane (a) and T2, axial plane (b): the structure of the liver and spleen is unchanged, there are signs of the splenomegaly.

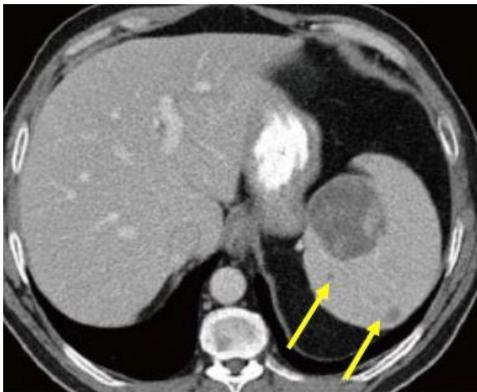


Рис. 8 а (Fig. 8 а)



Рис. 8 б (Fig. 8 б)

**Рис. 8. КТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости в мягкотканном окне.**

На изображениях без введения контрастного вещества (а) определяются разнокалиберные гиподенсные очаговые поражения селезенки [38]. На постконтрастных изображениях (б) в структуре увеличенной селезенки определяются очаговые образования, не накапливающие контрастный препарат [37].

**Fig. 8. CT scans of abdomen, axial plane, soft tissue window.**

Various-sized hypodense focal lesions of the spleen are determined on non-contrast images without contrast enhancement (a) [38]. On post-contrast images (b), there are non-enhancing focal lesions in the structure of the enlarged spleen [37].

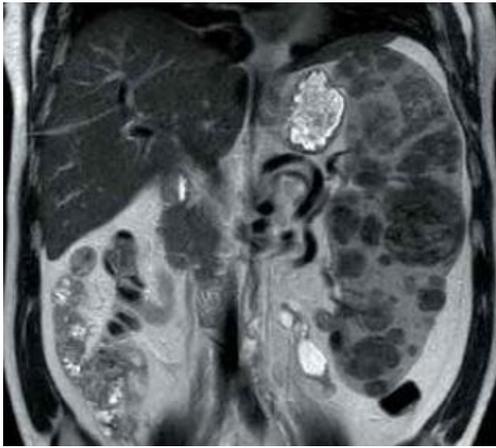


Рис. 9 а (Fig. 9 a)

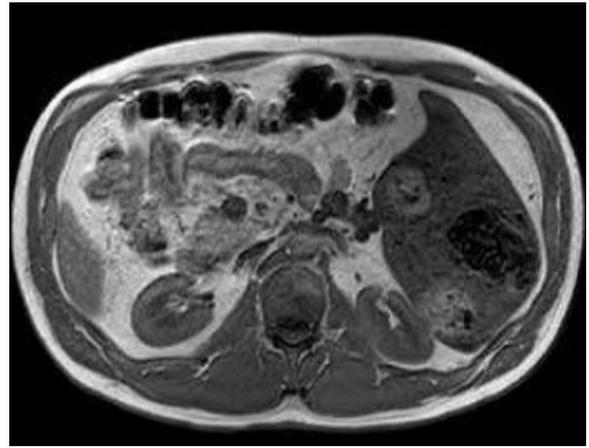


Рис. 9 б (Fig. 9 b)

**Рис. 9. МРТ органов брюшной полости.**

На T2-ВИ в коронарной плоскости (а) и T1-ВИ в аксиальной плоскости (б) в структуре резко увеличенной селезенки определяются множественные разнокалиберные очаги округлой формы, неоднородной структуры [21].

**Fig. 9. MR images of the abdomen.**

T2, coronal plane (a) and T1, axial plane (b): there are multiple lesions of different size, round shape, heterogeneous structure in a spleen tissue [21].

сигнал чаще соответствует «красным» узлам скопления клеток Гоше с наличием расширенных синусоидов, обнаруживаемых при гистологическом исследовании. Гипоинтенсивный сигнал на T2-ВИ соответствует «белым» узлам, в которых при патологоанатомическом исследовании обнаруживаются только клетки Гоше [37].

**Лучевая диагностика поражений легких.**

Редким проявлением болезни Гоше I типа является поражение легких, которое встречается у 1–2% больных преимущественно с выраженными висцеральными и костно-суставными проявлениями, и со спленэктомией в анамнезе [24].

Патологические изменения не специфичны, характеризуются поражением легочного интерстиция и сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии, и могут наблюдаться при сопутствующих заболеваниях, не связанных с болезнью Гоше [9, 24, 38].

При классической цифровой рентгенографии органов грудной клетки изменения выявляются редко. Более информативно применение КТ высокого разрешения. На томограммах определяется утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция, стенок бронхов, а также могут выявляться фокусы уплотнения легочной ткани по типу

«матового стекла». Считается, что изменения в легких являются вторичными по отношению к прямой инфильтрации клетками Гоше легочного интерстиция [40] (рис. 10).

**Лучевая диагностика поражений костно-суставной системы.**

Поражение костной системы является одним из основных факторов, ухудшающих качество жизни пациентов при болезни Гоше, и характеризуется разнообразием проявлений [41]. Определение патофизиологических механизмов ее поражения до сих пор является дискуссионным вопросом.

Наиболее изученными являются следующие механизмы изменения костной системы: объемное воздействие инфильтрации костной ткани клетками Гоше и их способность индуцировать провоспалительную активность окружающих клеток. В результате этих процессов происходит нарушение остеогенеза, развитие остеопении, истончение кортикального слоя кости и формирование остеолитических очагов [12, 42]. Кроме того, к предрасполагающим факторам развития остеонекроза относят повреждающее действие цитокинов и хемокинов на эндотелий сосудов с развитием гиперкоагуляции, а также ишемию в результате повышенного внутрикостного давления при инфильтрации костного мозга [43].

Для болезни Гоше характерна опреде-



Рис. 10 (Fig. 10)

**Рис. 10. КТ высокого разрешения органов грудной клетки в легочном окне в аксиальной плоскости.**

Определяется утолщение внутриведолькового и межведолькового интерстиция обоих легких, а также мелкие центрилобулярные узелки [24].

**Fig. 10. High-resolution CT images of the chest organs, aortopulmonary window, axial plane.**

Thickening of the intralobular and interlobular interstitium of both lungs, as well as small centrilobular nodules are determined [24].

ленная динамика поражения костной системы: на ранних стадиях чаще поражается осевой скелет, а затем уже изменения появляются в длинных трубчатых костях, где они распространяются в дистальном направлении, дистальные эпифизы при этом могут не вовлекаться в процесс [12].

Для полноценной оценки поражения костно-суставной системы применяются рентгенография, МРТ, двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DEXA) и радионуклидные методы [41].

Классическая рентгенография по-прежнему является одним из первичных методов визуализации, позволяющим заподозрить болезнь Гоше и сориентировать другие, более информативные методы лучевой диагностики для сканирования определенной области костной системы [38].

Недостатком данного метода является то, что он высокоинформативен для выявления уже грубых изменений костной ткани. К ним относятся колбообразная деформация дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колба Эрленмейера); неоднородность костной ткани, обусловленная участками осте-

опении, окруженными склерозом; асептический некроз, возникающий чаще в головках бедренных костей (реже поражаются тела позвонков и головки плечевых костей); патологические переломы, вследствие истончения кортикального слоя [9, 41] (рис. 11, 12).

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) является методом выбора для оценки остеопении и минеральной плотности костей. [38, 41].

КТ служит дополнением к классической рентгенографии при необходимости оценить сложные переломы костей при болезни Гоше [9, 38, 41].

Радионуклидная диагностика наряду с МРТ так же может использоваться для оценки состояния костного мозга. Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -коллоидом серы применялась для косвенной оценки инфильтрации костного мозга [44]. Данный радиофармпрепарат (РФП) интенсивно поглощается неизмененным костным мозгом, тогда как участки костного мозга, инфильтрированные клетками Гоше, относительно слабо накапливали РФП (рис. 13).

Сцинтиграфия с применением  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi рассматривается как метод прямой оценки инфильтрации костного мозга, который основан на интенсивном поглощении РФП клетками Гоше, в то время как интактный костный мозг поглощает его относительно слабо [45, 46].

В настоящее время даже при наличии МРТ данный метод может быть полезным при исследовании детей для разграничения патологической инфильтрации и неизмененного красного костного мозга. Однако в педиатрической практике, в связи с наличием ионизирующего излучения, его применение сильно ограничено [47].

Сцинтиграфия скелета с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -метилendifосфоната и лейкоцитов, меченных индием-111, при болезни Гоше может быть полезна при диагностике так называемых «костных кризов». Последние возникают преимущественно в детском и подростковом возрасте и проявляются в виде приступов сильнейшей боли в костях с лихорадкой и лейкоцитозом, что может имитировать картину остеомиелита. Выполнение сцинтиграфии в течение 1–3 дней от начала криза продемонстрирует низкое поглощение РФП пораженным участком в кости в отличие от остеомиелита, когда наблюдается гиперметаболизм РФП инфицированной костной тканью [9, 41].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) стала более доступной в последние го-



Рис. 11 а (Fig. 11 а)

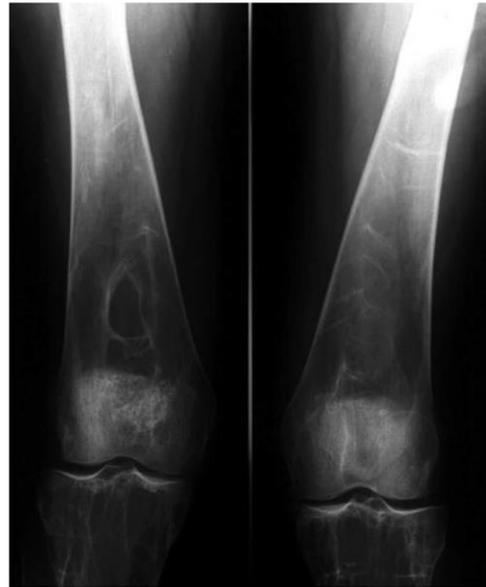


Рис. 11 б (Fig. 11 б)

**Рис. 11. Рентгенограммы бедренных костей в прямой проекции.**

Булавовидная деформация дистальных метадиафизов бедренных костей с расширением костномозговых каналов по типу колб Эрленмейера (а) [38]. Неоднородность костной ткани в дистальных отделах бедренных в виде чередования участков разрежения и склероза (б) [12].

**Fig. 11. Femur X-ray, anteroposterior projection.**

Deformation of the distal metadiaphysis of the femur with the expansion of the bone marrow canals, like Erlenmeyer flasks, is detected (a) [38]. Heterogeneity of bone tissue in the distal femoral regions in the form of alternating sections of rarefaction and sclerosis (b) [12].

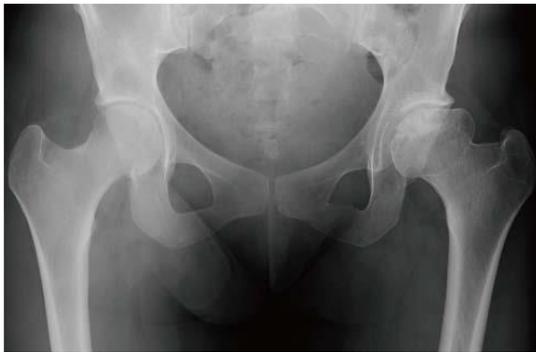


Рис. 12 а (Fig. 12 а)



Рис. 12 б (Fig. 12 б)

**Рис. 12. Рентгенограммы тазобедренных суставов в прямой проекции.**

Признаки деформирующего остеоартроза левого тазобедренного сустава в результате асептического некроза головки левой бедренной кости (а) [38]. Патологический подвертельный перелом бедренной кости со смещением и вклиниванием отломков, деформация проксимального отдела диафиза бедренной кости за счет расширения костномозгового канала (б) [12].

**Fig. 12. Hip joints X-ray in anteroposterior projection.**

Osteoarthritis of the left hip joint, as a result of aseptic necrosis of the right femoral head (a) [38]. Pathological subtrochanteric fracture of the femur with displacement and wedging of fragments, deformation of the proximal part of the femoral diaphysis due to the expansion of the medullary canal (b) [12].

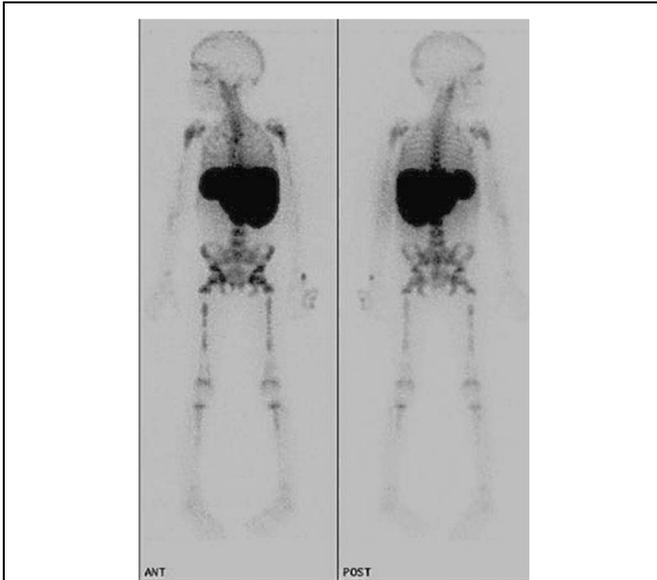


Рис. 13 (Fig. 13)

**Рис. 13. Сцинтиграммы ребенка 6 лет с <sup>99m</sup>Tc-коллоидом серы.**

Выраженная спленомегалия с повышенным накоплением РФП печенью и селезенкой, а также определяется снижение захвата РФП костным мозгом обеих бедренных костей [24].

**Fig. 13. <sup>99m</sup>Tc-sulfur colloid bone marrow scan of a 6-year-old child.**

There is splenomegaly with abnormal increased uptake in the liver and spleen along with the decrease in marrow activity with areas of total absence of activity of both femurs [24].

ды, но широкого применения для оценки костных изменений при болезни Гоше этот метод не нашел. Связано это с низкой специфичностью выявленных изменений, так как РФП, используемые при ПЭТ, активно поглощаются как зонами остеонекроза, так и участками опухолевого поражения и воспаления [38].

В настоящее время одним из наиболее информативных методов неинвазивной оценки состояния костного мозга является МРТ. Данный метод позволяет определить соотношение жирового и клеточного компонента в костном мозге, локализацию и распространенность таких патологических изменений, как инфильтрация, ишемия костного мозга (отек, остеонекроз), остеолитический перелом и внутрикостные гематомы [48].

Специфическая инфильтрация костно-

го мозга клетками Гоше может носить как очаговый, так и диффузный характер. У взрослых эти изменения на МР-томограммах проявляются снижением интенсивности сигнала от желтого костного мозга на T1-ВИ и T2-ВИ, тогда как в норме он повышен. На импульсной последовательности инверсии – восстановления с коротким время-эхо (STIR-short time inversion recovery). МР-сигнал от участков инфильтрации может быть незначительно повышен. При выраженной степени инфильтрации интенсивность сигнала от пораженного желтого костного мозга может быть ниже, чем от мышечных структур [41, 48, 49] (рис. 14).

Оценка инфильтрации костного мозга у детей осложняется тем, что нормальный красный костный мозг так же, как и зоны инфильтрации, обладает низкой интенсивностью сигнала на T1-ВИ и T2-ВИ. В таких случаях, по данным некоторых исследований, может быть полезна МР-диффузия, при проведении которой определяется истинное ограничение диффузии от зон выраженной инфильтрации [50].

Ишемические изменения костного мозга от степени обратимого трабекулярного отека до необратимого остеонекроза имеют характерный вид на МР-томограммах. Отек характеризуется пониженным МР-сигналом на T1-ВИ и повышенным на STIR, T2-ВИ и PD с жироподавлением [12, 48] (рис. 15).

При отсутствии лечения или его низкой эффективности данный процесс может перерасти в картину остеонекроза, проявляющегося участками неправильной формы с нечеткими и неровными «географическими» контурами, гиперинтенсивными на T2-ВИ с программой жироподавления, STIR, и гипоинтенсивными на T1-ВИ. Ишемические изменения костного мозга в области эпифизов принято называть кортико-медулярным (асептическим) остеонекрозом, а в области диафиза и метафизов – медулярным остеонекрозом или костным инфарктом [48, 49] (рис. 16).

Постинфарктный остеосклероз на МР-томограммах определяется как зона низкого сигнала во всех импульсных последовательностях в зоне ранее развившегося остеонекроза [41, 48, 49] (рис. 17).

При выраженной перестройке и истончении костной ткани могут формироваться участки остеолитических изменений, которые на МР-томограммах визуализируются как одно- или многокамерные кистовидные полости округлой формы, с ровными четкими контурами, заполненные жидкостным содержимым и отграниченные от окружаю

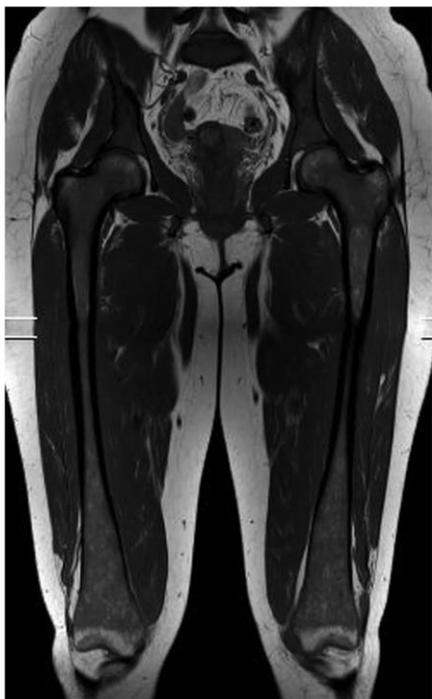


Рис. 14 а (Fig. 14 a)

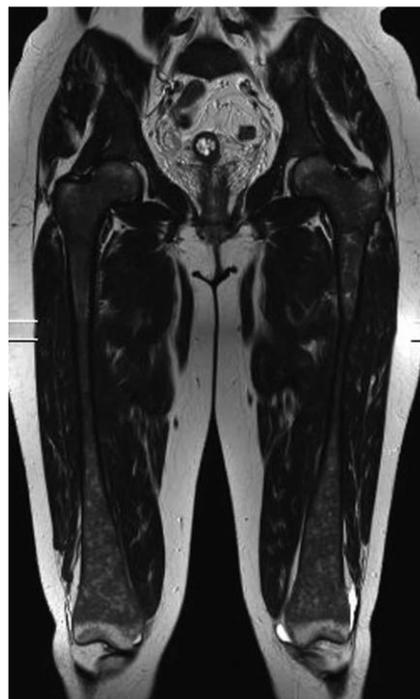


Рис. 14 б (Fig. 14 b)

**Рис. 14. МРТ бедренных костей в корональной плоскости.**

На T1-ВИ (а) и T2-ВИ (б) визуализируется выраженное гомогенное снижение интенсивности МР-сигнала от бедренных костей и костей таза за счет инфильтрации костного мозга, не распространяющейся на дистальные эпифизы бедренных костей [12].

**Fig. 14. MR images of the femurs, coronal plane.**

T1 (a) and T2 (b): a pronounced homogeneous decrease of MR signal intensity of femurs and pelvic bones due to the infiltration of the bone marrow, which does not extend to the distal epiphyses of the femurs [12].

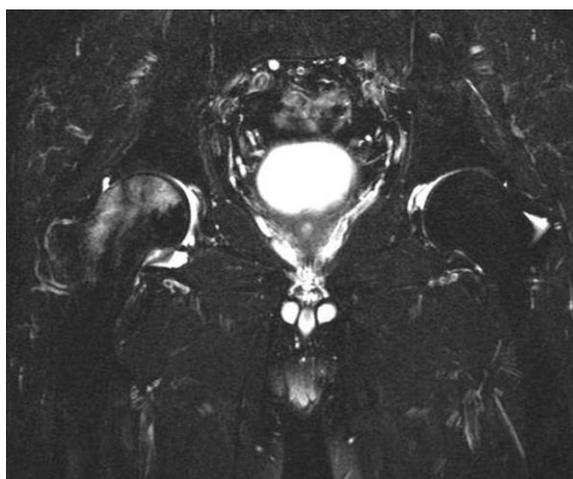


Рис. 15 (Fig. 15)

**Рис. 15. МРТ тазобедренных суставов в корональной плоскости с применением импульсной последовательности STIR.**

В структуре головки и шейки правой бедренной кости визуализируется зона выраженного трабекулярного отека костного мозга [12].

**Fig. 15. MR images of the hip joints in the coronal plane, STIR.**

An area of trabecular bone marrow edema is visualized in the structure of the head and neck of the right femur [12].

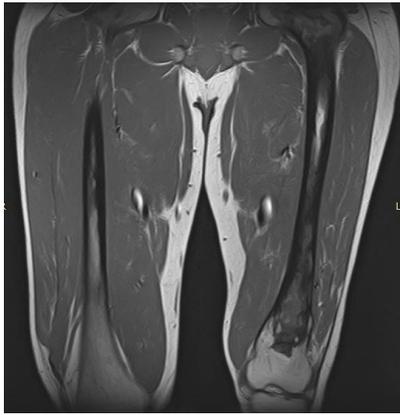


Рис. 16 а (Fig. 16 а)

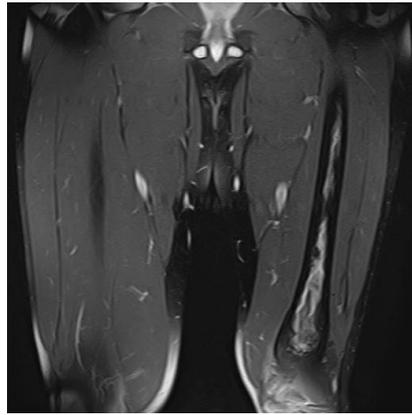


Рис. 16 б (Fig. 16 б)

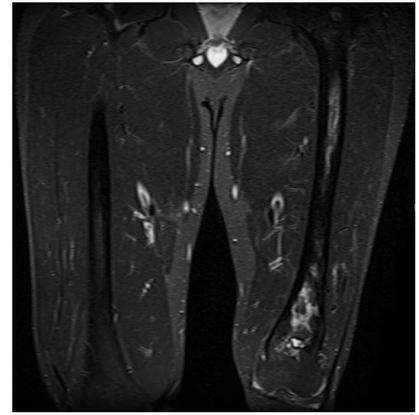


Рис. 16 в (Fig. 16 с)

**Рис. 16. МРТ бедренных костей в корональной плоскости.**

Визуализируется обширная зона медуллярного остеонекроза левой бедренной кости, проявляющаяся участками с нечеткими и неровными географическими контурами, неправильной формы, гипоинтенсивные на T1-ВИ (а), гиперинтенсивные на T2-ВИ с жироподавлением (б) и STIR-ВИ (в).

**Fig. 16. MR images of the femur in the coronal plane.**

A large area of medullary osteonecrosis of the left femur is seen, manifested by areas with fuzzy and uneven geographic contours, irregular shape, hypointense on T1 (a), hyperintense on T2 with fat saturation (b) and STIR (c).



Рис. 17 а (Fig. 17 а)

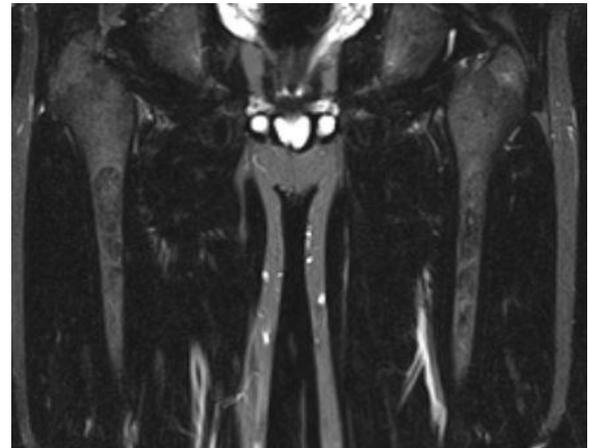


Рис. 17 б (Fig. 17 б)

**Рис. 17. МРТ бедренных костей в корональной плоскости.**

Визуализируются зоны постинфарктного остеосклероза в диафизах обеих бедренных костей, проявляющиеся снижением интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ (а) и STIR -ВИ (б).

**Fig. 17. MR images of the femur, coronal plane.**

Areas of postinfarction osteosclerosis in the diaphysis of both femurs, manifested by a decrease MR signal intensity on T1 (a) and STIR (c).

щей костной ткани низкоинтенсивной зоной оссификации [41, 48, 49] (рис. 18).

Внутрикостные гошеромы – опухолеподобные массивные участки деструкции кости, представляющие собой скопление клеток Гоше и крови. На МР-томограммах определяются как многоузловые зоны деструкции кости сливного характера, неправильной формы, с неровными нечеткими контурами, заполненные содержимым с геморрагическими включениями (изоинтенсивные на T1-ВИ и негомогенные изо-/гиперинтенсивные на T2-ВИ) и сопровождающиеся неравномерным истончением кортикального слоя кости с возможным развитием патологических переломов [12, 48] (рис. 19).

По характеру изменений костей при лучевой диагностике выделяют обратимые и необратимые [12].

К первой группе относят специфическую инфильтрацию костного мозга, трабекулярный отек, остеопению и остеопороз. Во вторую группу входят остеонекроз, вторичный остеоартроз, остеосклероз, остеолитизис, внутрикостные гошеромы, патологические переломы и деформации костей (в том числе, по типу колб Эрленмейера) [12, 38].

Помимо вышеописанных методик качественной оценки поражения костного мозга по МР-томограммам существуют также способы для полуколичественной и количественной оценки. К ним относится система стадирования Розенталя, классификация Терка, шкала Дюссельдорфа, шкала «нагрузки» костного мозга (BMB-S – bone marrow burden score), метод Диксона и протонная МР-спектроскопия [9, 38].

Шкала Дюссельдорфа была разработана М. Маас соавторами в 2002 г. и представляет собой систему оценки степени тяжести поражения костно-суставной системы при болезни Гоше на основании количества пораженных сегментов нижних конечностей, выявленных при МРТ [48].

Согласно данной методике, конечности разделены на 8 сегментов, при этом сегмент считается пораженным, когда измененный МР-сигнал охватывает более трети сегмента. Тяжесть заболевания определяется балльной системой, где 1 балл соответствует 1 пораженному сегменту (максимально = 8 баллов). При использовании шкалы Дюссельдорфа была выявлена прямо пропорциональная зависимость между суммой баллов и частотой выявления необратимых изменений костного мозга [46].

Шкала «нагрузки» костного мозга – BMB-S является наиболее широко используемой и проверенной для полуколичественной

оценки поражения костного мозга [46]. Подсчет баллов проводится по T1-ВИ и T2-ВИ на сагиттальных изображениях поясничного отдела позвоночника и корональной плоскости бедренных костей на основании определения отношения интенсивности МР-сигнала от костного мозга к МР-сигналу от межпозвонкового диска, пресакрального жира (для поясничного отдела позвоночника) и подкожного жира (для бедренных костей). Кроме того, баллы начисляются в зависимости от характера поражения и его локализации [51].

Для поясничного отдела позвоночника: от 0 до 3 баллов для T1-ВИ (0 – слабогиперинтенсивный, 1 – изоинтенсивный, 2 – слабогипоинтенсивный, 3 – гиперинтенсивный), от 0 до 2 баллов для T2-ВИ (0 – изоинтенсивный, 1 – слабогипоинтенсивный, 2 – гипоинтенсивный), от 1 до 3 баллов в зависимости от характера поражения (1 – очаговый, 2 – диффузный, 3 – отсутствие жира вокруг центральной вены позвонка).

Для бедренных костей: 0–3 баллов для T1-ВИ (0 – слабогиперинтенсивный или изоинтенсивный, 1 – слабогипоинтенсивный, 2 – гипоинтенсивный, 3 – смешанный тип), от 0 до 2 баллов по T2-ВИ (0 – изоинтенсивный, 1 – диффузный слабогиперинтенсивный, 1 – небольшие гиперинтенсивные фокусы, 2 – обширные гиперинтенсивные фокусы) и 1–3 балла в зависимости от локализации поражения (1 – диафизы бедренных костей, 2 – проксимальные эпифизы, 3 – дистальные эпифизы).

Суммарное количество баллов равно 16 (8 – поясничный отдел и 8 – для обеих бедренных костей). Высокий общий балл соответствует более тяжелому поражению костного мозга.

Метод Диксона или количественная визуализация химического сдвига (QCSI – Quantitative chemical shift imaging) разработан W. Thomas Dixon в 1984 году. Физической основой является разделение сигналов от разных тканей по их различиям в химических сдвигах, используя разные параметры время–эхо. Использовать разные значения время–эхо необходимо для получения сигналов от воды и жира в момент, когда их поперечные намагниченности находятся либо в фазе, либо в противофазе, в результате чего сигналы будут регистрироваться либо от воды, либо от жира [48]. Полученные «жировые изображения» с помощью постобработки с использованием специального программного обеспечения можно преобразовать в карты жировой фракции, выделить на них зону интереса и оценить содержания жира в процентах (рис. 20).

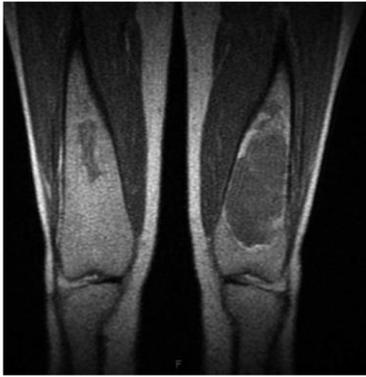


Рис. 18 а (Fig. 18 а)

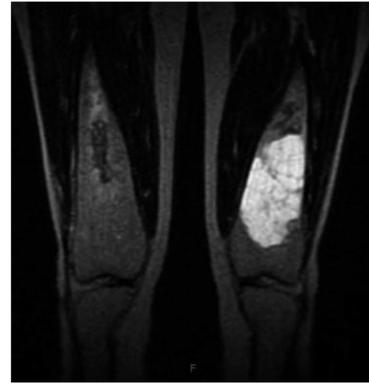


Рис. 18 б (Fig. 18 б)

**Рис. 18. МРТ бедренных костей в корональной плоскости.**

В метадиафизе левой бедренной кости, определяется многокамерное кистовидное образование, заполненное жидкостным содержимым, гипоинтенсивное на T1-ВИ (а) и гиперинтенсивное на T2-ВИ с жироподавлением (б), окруженное зоной остеосклероза. В дистальных отделах диафиза правой бедренной кости определяется участок постинфарктного остеосклероза [12].

**Fig. 18. MR images of the femur in the coronal plane.**

Multilocular cystic in the metadiaphysis of the left femur, surrounded by an area of osteosclerosis, hypointense on T1 (a), hyperintense on T2 with fat saturation (b). The site of postinfarction osteosclerosis is determined in the distal diaphysis of the right femur [12].



Рис. 19 а (Fig. 19 а)



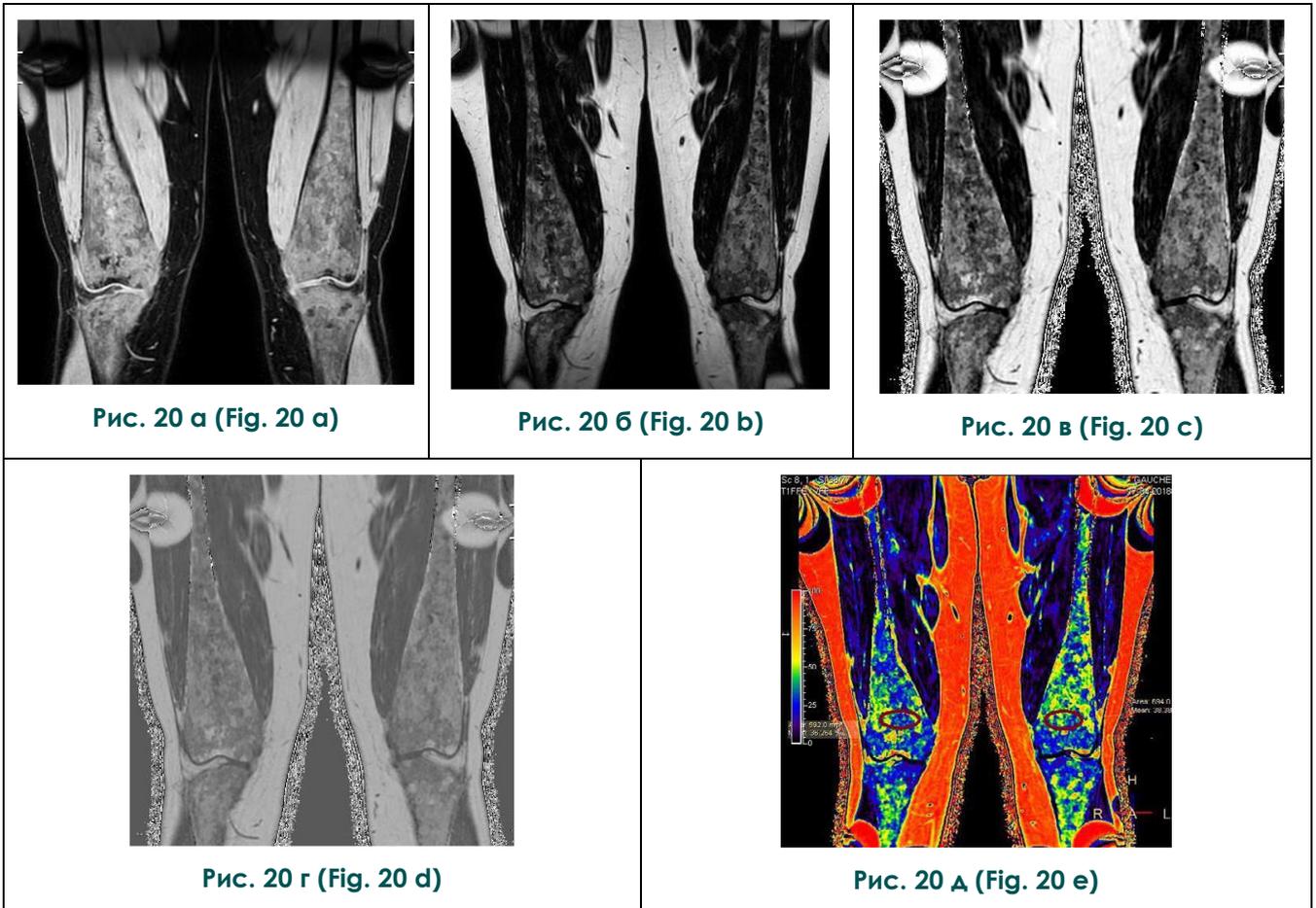
Рис. 19 б (Fig. 19 б)

**Рис. 19. МРТ бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов в корональной плоскости.**

На T1-ВИ (а) и T2-ВИ (б) визуализируются многоузловые образования сливного характера, представляющие собой внутрикостные гошекомы, неправильной формы, с неровными нечеткими контурами, вызывающие вздутие, деформацию и множественные патологические переломы бедренных костей (больше правой). Также имеется выраженная деформация головок бедренных костей [Соловьева А.А. Характеристика и мониторинг изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: дисс. ... канд. мед. наук/Москва, 2019. 93 с.].

**Fig. 19. MR images of the femur, hip and knee joints, coronal plane.**

T1 (a) and T2 (b) show multinodular lesions of a confluent nature, which are intraosseous goshieromas, of irregular shape, with uneven fuzzy contours, causing swelling, deformity and multiple pathological fractures of the femur (basically of the right). They cause swelling, deformation and multiple pathological fractures of the femur. There is also a deformation of the femoral heads. [Solovyova A.A. Characterization and monitoring of changes in the osteoarticular system in adults with type I Gaucher disease: diss. ... Candidate of Medical Sciences / Moscow, 2019. 93 p.].



**Рис. 20. МРТ бедренных костей с использованием режима mDIXON.**

При постпроцессиновой обработке получены наборы изображений с визуализацией МР-сигнала только от воды (а), только от жира (б), синфазные изображения (в), антифазные изображения (в) и цветные карты (д), на которых в костном мозге дистальных отделов бедренных костей определяется снижение фракции жира до 36% в пределах зоны интереса (красные овалы) [Соловьева А.А. Характеристика и мониторинг изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: дисс. ... канд. мед. наук/Москва, 2019. 49 с.].

**Fig. 20. MR images of the femurs, mDIXON mode.**

The After postprocessing, the sets of images of the MR signal only from water (a), only from fat (b), in-phase images (c), antiphase images (c) and color maps (e) were obtained, on which in the bone marrow of the distal regions femoral bones are determined by a decrease in the fraction of fat up to 36% within the zone of interest (red ovals) [Solovyova A.A. Characterization and monitoring of changes in the osteoarticular system in adults with type I Gaucher disease: diss. ... Candidate of Medical Sciences / Moscow, 2019. 49 p.].

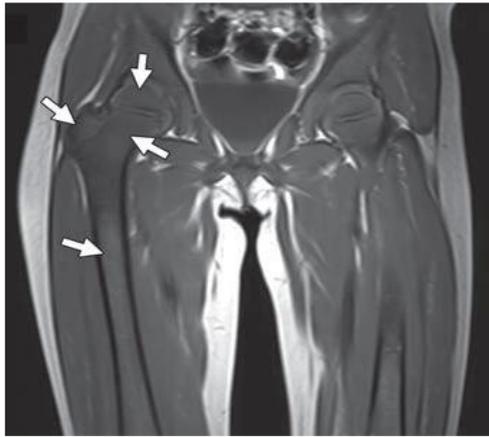


Рис. 21 а (Fig. 21 а)

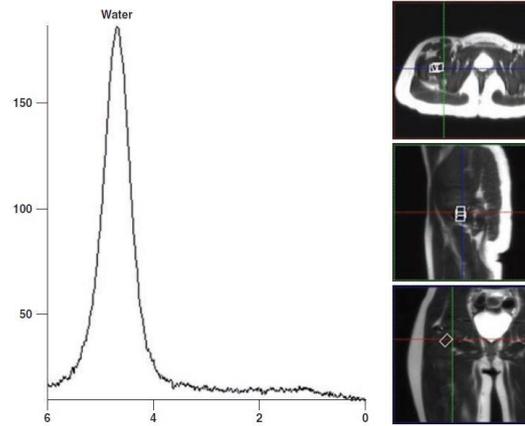


Рис. 21 б (Fig. 21 б)

**Рис. 21. МРТ бедренных костей в корональной плоскости с применением МР-спектроскопии.**

На T1-ВИ (а) определяется выраженная патологическая инфильтрация проксимальных отделов правой бедренной кости и резко сниженная фракция жира на этом уровне на спектрограммах (б) [54].

**Fig. 21. MR images of the femurs, coronal plane, MR spectrometry.**

T1 (a) demonstrate certain pathological infiltration of the proximal parts of the right femur and a well reduced fat fraction at this level in spectrograms (b) [54].

Исследования показали, что низкая фракция жира в костном мозге, измеренная с помощью метода Диксона, соответствует более выраженным клиническим проявлениям болезни и более частому развитию необратимых поражений костно-суставной системы [51, 52].

Недостатками данного метода является его сложность и не повсеместная доступность, хотя в настоящее время данный фактор постепенно утрачивает свое значение [12, 48, 52].

В последнее время для количественной оценки содержания жира в костном мозге рассматривается метод одновоксельной протонной МР-спектроскопии, основанной на определении усреднённых значений пиков протонов жировой ткани в зоне интереса [53]. При его использовании была выявлена высокая корреляция с результатами, полученными при определении содержания жира в костном мозге методом Диксона (рис. 21) [54].

**Оценка эффективности лечения болезни Гоше с помощью лучевых методов исследования.**

В начале 1990-х годов пациентам с болезнью Гоше было доступно только симптоматическое лечение или хирургическое вмешательство (спленэктомия и эндопротезирование суставов).

С 1994 года основным методом лечения стала ферментная заместительная терапия (ФЗТ), целью которой является уменьшение симптомов заболевания, предотвращение необратимых патологических изменений, особенно в костной системе, нормализация функций пораженных органов [55].

Альтернативным методом лечения является субстратснижающая терапия препаратами, оказывающими ингибирующее действие на глюкозилцерамидсинтазу, что приводит к уменьшению накопления нерасщепленных гликолипидов в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы [10, 55].

Одним из важнейших этапов мониторинга пациентов с болезнью Гоше для оценки эффективности лечения является применение лучевых методов исследования, благодаря которым стало возможным определить динамику висцеральных и костно-суставных проявлений и выявить осложнения на раннем этапе их развития.

Висцеральные и гематологические проявления болезни Гоше относительно быстро реагируют на заместительную терапию. Повышение показателей клеточного состава крови наблюдается уже через 6–12 месяцев от начала ФЗТ. Размеры печени и селезенки могут уменьшиться примерно на 50% в течение первых 2 лет, но редко нормализуются даже при длительном лечении [56]. Положи-

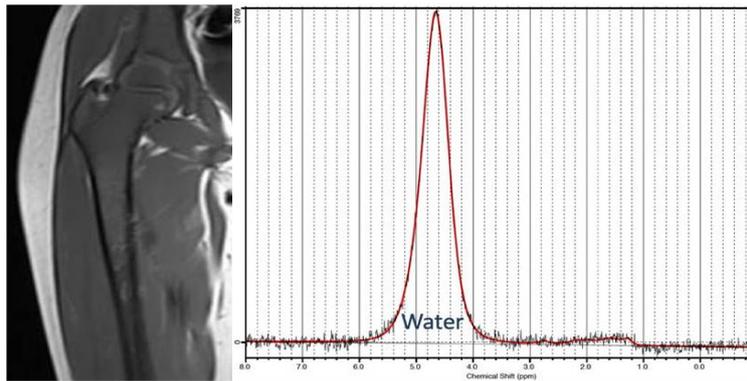


Рис. 22 а (Fig. 22 а)

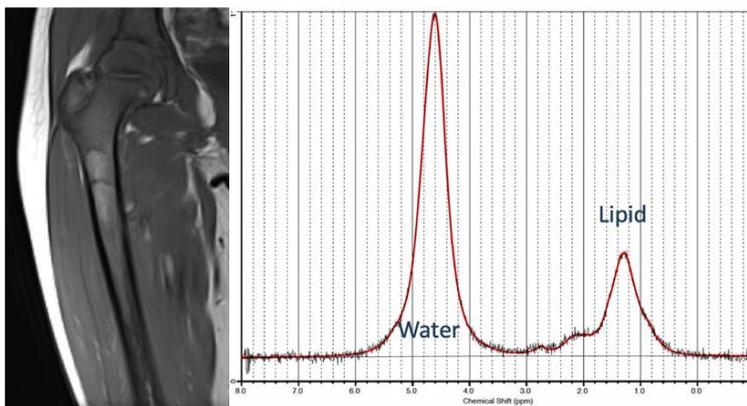


Рис. 22 б (Fig. 22 б)

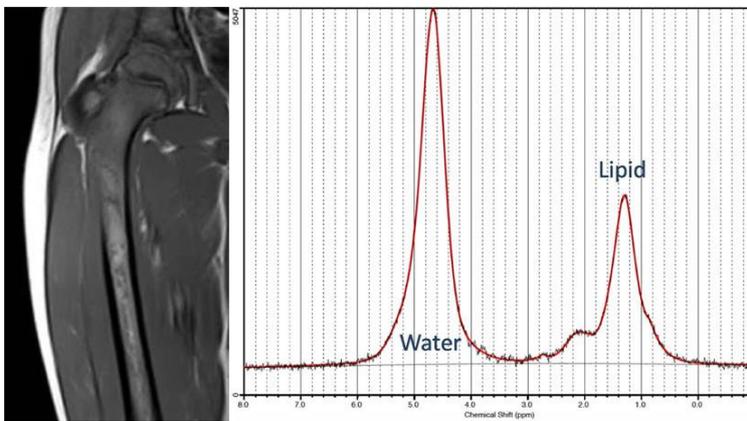


Рис. 22 в (Fig. 22 с)

**Рис. 22.** МРТ правой бедренной кости в корональной плоскости с применением МР-спектроскопии.

На T1-ВИ определяется выраженная патологическая инфильтрация проксимальных отделов бедренной кости и резко сниженная фракция жира на этом уровне на спектрограммах (а), постепенный регресс патологической инфильтрации костного мозга с повышением содержания жира через 1 год (б) и 2 года (в) после начала ФЗТ [9].

**Fig. 22.** MR images of the right femur, coronal plane, MR spectrometry.

T1 images reveal a definite pathological infiltration of the proximal femur and a reduced fat fraction at this level on the spectrograms (a), a gradual regression of pathological bone marrow infiltration with an increase in fat tissue in 1 year (b) and 2 years (c) after the onset ERT [9].

тельная динамика патологических изменений в легких медленная, во многих случаях регресса не наступает [57].

На фоне ФЗТ уменьшение степени выраженности и распространенности обратимых изменений костного мозга наблюдается обычно не раньше, чем через 12 месяцев от начала терапии. При этом положительная динамика у пациентов без спленэктомии идет более быстрыми темпами по сравнению с пациентами, у которых была удалена селезенка. Необратимые же изменения костно-суставной системы по данным литературы резистентны к патогенетической терапии [58] (рис. 22).

#### Заключение.

Для оценки висцеральных и костно-суставных изменений при болезни Гоше I типа чаще используются комбинации различных методов лучевой диагностики, так как ни один из них в рутинной практике не дает исчерпывающей информации. Это в первую очередь связано с большой вариабельностью патоморфологических изменений органов и тканей и соответствующей ей лучевой семиотики.

В настоящее время применение стандартных импульсных последовательностей (T1-ВИ, T2-ВИ и STIR) и более современных опций МРТ (МР-спектроскопия и метод Диксона) позволяют качественно выявить признаки патологической инфильтрации в пече-

ни, селезенке и костном мозге и определить количественные значения жировой фракции в них. Это дает возможность установить степень тяжести заболевания, оценить эффективность проводимого лечения, а при помощи МР-эластометрии и МР-релаксометрии выявить такие осложнения, как фиброз печени и перегрузка ее железом. Наряду с этим, отсутствие ионизирующего излучения делает МРТ наиболее универсальным из всех методов лучевой диагностики для оценки поражения органов мишеней при болезни Гоше, что особенно важно в педиатрической практике. Одним из недостатков данного метода является необходимость седации пациентов детского возраста, так как обследование занимает довольно длительное время.

Но при этом нельзя недооценивать такие более простые и доступные методы, как рентгенография и УЗИ, которые зачастую являются первичными при визуализации костных и висцеральных изменений, на основе которых строится дальнейшая тактика диагностических мероприятий.

#### Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### Список литературы:

1. Futerman A.H., Zimran A. *Gaucher disease*. CRC Press, 2006.
2. Краснополская К.Д. *Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей*. М. 2005. С. 20-22.
3. Futerman A.H., van Meer G. *The cell biology of lysosomal storage disorders*. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5 (7): 554-565.
4. Meikle P.J. *Prevalence of Lysosomal Storage Disorders*. *JAMA*. 1999; 281 (3): 249.
5. Wolf P. et al. *Tandem mass spectrometry assay of  $\beta$ -glucocerebrosidase activity in dried blood spots eliminates false positives detected in fluorescence assay*. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123 (2): 135-139.
6. Beutler E. et al. *Mutations in Jewish patients with Gaucher disease*. *Blood*. 1992; 79 (7): 1662-1666.
7. Manolagas S.C. *The Role of IL-6 Type Cytokines and Their Receptors in Bone*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 840 (1): 194-204.
8. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. *Gaucher Disease: New Approaches to an Ancient Disease*. *J. Bone Joint Surg.* 2001; 83: 5.
9. Degnan A.J. et al. *Imaging of non-neuronopathic Gaucher disease: recent advances in quantitative imaging and comprehensive assessment of disease involvement*. *Insights Imaging*. 2019; 10: 1.
10. Zimran A. *How I treat Gaucher disease*. *Blood*. 2011; 118 (6): 1463-1471.
11. Cox T. *Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments*. *Biol. Targets Ther.* 2010. 299 p.
12. Соловьева А. А., Лукина К. А., Яцък Г. А. *Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: современный взгляд*. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100 (1): 15-26
13. Grabowski G.A. *Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease*. *Lancet (London, England)*. 2008; 372 (9645): 1263-1271.
14. Lutsky K.F., Tejwani N.C. *Orthopaedic manifestations of Gaucher disease*. *Bull. Jt. Dis. New York. J. Michael Ryan Publishing*, 2007; 65 (1): 37.
15. Rosenbloom B.E., Weinreb N.J. *Gaucher disease: a comprehensive review*. *Crit. Rev. Oncog. Begel House Inc.* 2013; 18: 3.
16. Лукина К.А., Февралева И.С., Сысоева Е.П. и соавт. *Молекулярно-генетическая диагностика болезни Гоше I типа*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (1): 53-55.
17. Dandana A. et al. *Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects*. *Pathobiology*. 2016; 83 (1): 13-23.

18. Di Rocco M. et al. Minimal disease activity in Gaucher disease: criteria for definition. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 107 (3): 521-525.
19. Adar T. et al. Liver involvement in Gaucher disease - Review and clinical approach. *Blood Cells. Mol. Dis.* 2018; 68: 66-73.
20. Hadas-Halpern I. et al. Gaucher disease: spectrum of sonographic findings in the liver. *J. Ultrasound Med.* 2010; 29 (5): 727-733.
21. Соловьева А.А. et al. Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления (обзор литературы). 2018. СС. 100-104.
22. Bracoud L. et al. Improving the accuracy of MRI spleen and liver volume measurements: a phase III Gaucher disease clinical trial setting as a model. *Blood Cells. Mol. Dis.* 2011; 46 (1): 47-52.
23. Elstein D. et al. Organ volume by computed tomography correlates with longitudinal axis on ultrasound in patients with Gaucher disease. *Ultrasound Q.* 2011; 27 (4): 225-228.
24. Katz R. et al. Radiological aspects of Gaucher disease. *Skeletal Radiol.* 2011; 40 (12): 1505-1513.
25. Ayyala R.S., Teot L.A., Perez Rossello J.M. Gaucher disease in the liver on hepatocyte specific contrast agent enhanced MR imaging. *Pediatr. Radiol. Pediatric Radiology.* 2017; 47 (4): 484-487.
26. Hill S.C. et al. Gaucher disease: abdominal MR imaging findings in 46 patients. *Radiology.* 1992; 184 (2): 561-566.
27. Lewis S. et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: techniques and applications. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2014; 22 (3): 373-395.
28. Lachmann R.H. et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM.* 2000; 93 (4): 237-244.
29. Bohte A.E. et al. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e57507.
30. Stein P. et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (7): 472-476.
31. Тутова А.М., Труфанов Г.Е., Фокин В.А. Т2\*-магнитно-резонансная релаксометрия в количественной неинвазивной оценке перегрузки железом печени и сердца. *Трансляционная медицина.* 2017; 4 (5): 37-45.
32. Queiroz-Andrade M. et al. MR imaging findings of iron overload. *Radiographics.* 2009; 29 (6): 1575-1589.
33. Kennedy P. et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology.* 2018; 286 (3): 738-763.
34. Дыкан И.Н., Новиков Н.Е., Тарасюк Б.А. Современный взгляд на проблему лучевой диагностики фиброза печени. *Лучевая Диагностика, Лучевая Терапия.* 2013; 4: 67-76.
35. Serai S.D. et al. Correlating liver stiffness with disease severity scoring system (DS3) values in Gaucher disease type 1 (GD1) patients. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123 (3): 357-363.
36. Yarnykh V.L., Tartaglione E. V., Ioannou G.N. Fast macromolecular proton fraction mapping of the human liver in vivo for quantitative assessment of hepatic fibrosis. *NMR Biomed.* 2015; 28 (12): 1716-1725.
37. Poll L.W. et al. Gaucher disease of the spleen: CT and MR findings. *Abdom. Imaging.* 2000; 25 (3): 286-289.
38. Simpson W.L. Imaging of gaucher disease. *World J. Radiol.* 2014; 6 (9): 657.
39. Webb M. et al. Are transient and shear wave elastography useful tools in Gaucher disease? *Blood Cells. Mol. Dis.* 2018; 68: 143-147.
40. Elstein D. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet (London, England).* 1998; 351 (9115): 1544-1546.
41. Aldenhoven M. et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (11): 1659-1665.
42. Reed M.C. et al. Impact of sphingolipids on osteoblast and osteoclast activity in Gaucher disease. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 124 (4): 278-286.
43. Stirnemann J. et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 441.
44. Mikosch P. et al. Is there a role for scintigraphic imaging of bone manifestations in Gaucher disease? A review of the literature. *Nuklearmedizin.* 2008; 47 (6): 239-247.
45. Mariani G. et al. Standardization of MRI and Scintigraphic Scores for Assessing the Severity of Bone Marrow Involvement in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2016; 206 (6): 1245-1252.
46. Mariani G. et al. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with 99mTc-sestamibi. *J. Nucl. Med.* 2003; 44 (8): 1253-1262.
47. Green B.A. et al. Imaging findings in pediatric type 1 Gaucher disease: what the clinician needs to know. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33 (4): 301-305.
48. Maas M., Poll L.W., Terk M.R. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br. J. Radiol.* 2002; 75 (Suppl 1): A13-24.
49. Poll L. et al. MRI Bone Marrow Findings in 63 Patients with Type I Gaucher Disease. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren.* 2010; 182 (11): 979-985.
50. Razek A.A.K.A. et al. Apparent diffusion coefficient of the vertebral bone marrow in children with Gaucher's disease type I and III. *Skeletal Radiol.* 2013; 42 (2): 283-287.
51. Maas M. et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. *Radiology.* 2003; 229 (2): 554-561.
52. Hollak C. et al. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells. Mol. Dis.* 27 (6): 1005-1012.
53. Karampinos D.C. et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018; 47 (2): 332-353.
54. Jaramillo D. et al. Quantification of Bone Marrow Involvement in Treated Gaucher Disease With Proton MR Spectroscopy: Correlation With Bone Marrow MRI Scores and Clinical Status. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2015; 204 (6): 1296-1302.
55. Weinreb N.J. et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult pa-

tients. *Semin. Hematol. United States*. 2004; 41 (4) Suppl 5: 15-22.

56. Andersson H. et al. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008; 122 (6): 1182-1190.

57. Mistry P.K. et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol. Genet. Metab.* 77 (1-2): 91-98.

58. Poll L.W. et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br. J. Radiol.* 2002; 75 (Suppl 1): A25-36.

59. Hadas-Halpern I. et al. Gaucher disease: spectrum of sonographic findings in the liver. *J. Ultrasound Med.* 2010; 29 (5): 727-733.

### References:

1. Futerman A.H., Zimran A. *Gaucher disease*. CRC Press, 2006.

2. Krasnopol'skkaya K.D. *Hereditary metabolic diseases. A reference book for doctors M.* 2005. PP. 20-22 (in Russian).

3. Futerman A.H., van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5 (7): 554-565.

4. Meikle P.J. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA*. 1999; 281 (3): 249.

5. Wolf P. et al. Tandem mass spectrometry assay of  $\beta$ -glucocerebrosidase activity in dried blood spots eliminates false positives detected in fluorescence assay. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123 (2): 135-139.

6. Beutler E. et al. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. *Blood*. 1992; 79 (7): 1662-1666.

7. Manolagas S.C. The Role of IL-6 Type Cytokines and Their Receptors in Bone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 840 (1): 194-204.

8. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Gaucher Disease: New Approaches to an Ancient Disease. *JBJS*. 2001; 83: 5.

9. Degnan A.J. et al. Imaging of non-neuronopathic Gaucher disease: recent advances in quantitative imaging and comprehensive assessment of disease involvement. *Insights Imaging*. 2019; 10: 1.

10. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011; 118 (6): 1463-1471.

11. Cox T. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biol. Targets Ther.* 2010. 299 p.

12. Soloveva A.A., Lukina K.A., Yatsyk G.A. Radiation Semiotics of Osteoarticular Involvement in Gaucher Disease Type I: a Modern View. *J. Radiol. Nucl. Med.* 2019; 100 (1): 15-26 (in Russian).

13. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet (London, England)*. 2008; 372 (9645): 1263-1271.

14. Lutsky K.F., Tejwani N.C. Orthopaedic manifestations of Gaucher disease. *Bull. Jt. Dis. New York. J. Michael Ryan Publishing*, 2007; 65 (1): 37.

15. Rosenbloom B.E., Weinreb N.J. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit. Rev. Oncog. Begel House Inc.* 2013; 18: 3.

16. Lukina K.A., Fevralyeva I.S., Sysoyeva E.P. et al. The molecular genetic diagnostic of Gaucher disease type I. *Clinical laboratory diagnostics*. 2014; 59 (1): 53-55 (in Russian).

17. Dandana A. et al. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology*. 2016; 83 (1): 13-23.

18. Di Rocco M. et al. Minimal disease activity in Gaucher disease: criteria for definition. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 107 (3): 521-525.

19. Adar T. et al. Liver involvement in Gaucher disease - Review and clinical approach. *Blood Cells. Mol. Dis.* 2018; 68:

66-73.

20. Hadas-Halpern I. et al. Gaucher disease: spectrum of sonographic findings in the liver. *J. Ultrasound Med.* 2010; 29 (5): 727-733.

21. Soloveva A.A. et al. MRI of liver and spleen in diagnostics of storage disease (literature review). 2018. PP. 100-104 (in Russian).

22. Bracoud L. et al. Improving the accuracy of MRI spleen and liver volume measurements: a phase III Gaucher disease clinical trial setting as a model. *Blood Cells. Mol. Dis.* 2011; 46 (1): 47-52.

23. Elstein D. et al. Organ volume by computed tomography correlates with longitudinal axis on ultrasound in patients with Gaucher disease. *Ultrasound Q.* 2011; 27 (4): 225-228.

24. Katz R. et al. Radiological aspects of Gaucher disease. *Skeletal Radiol.* 2011; 40 (12): 1505-1513.

25. Ayyala R.S., Teot L.A., Perez Rossello J.M. Gaucher disease in the liver on hepatocyte specific contrast agent enhanced MR imaging. *Pediatr. Radiol. Pediatric Radiology*. 2017; 47 (4): 484-487.

26. Hill S.C. et al. Gaucher disease: abdominal MR imaging findings in 46 patients. *Radiology*. 1992; 184 (2): 561-566.

27. Lewis S. et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: techniques and applications. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2014; 22 (3): 373-395.

28. Lachmann R.H. et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM*. 2000; 93 (4): 237-244.

29. Bohte A.E. et al. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e57507.

30. Stein P. et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (7): 472-476.

31. Titova A.M., Trufanov G.E., Fokin V.A. T2\*-Magnetic-Resonance Relaxometry in Non-Invasive Quantitative Iron Overload Assessment of Liver and Heart. *Transl. Med.* 2017; 4 (5): 37-45 (in Russian).

32. Queiroz-Andrade M. et al. MR imaging findings of iron overload. *Radiographics*. 2009; 29 (6): 1575-1589.

33. Kennedy P. et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology*. 2018; 286 (3): 738-763.

34. Dykan I.M., Novikov M.Y., Tarasyuk B.A. Modern view on the problem of liver fibrosis imaging. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. 2013; 4: 67-76 (in Russian).

Serai S.D. et al. Correlating liver stiffness with disease severity scoring system (DS3) values in Gaucher disease type 1 (GD1) patients. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123 (3): 357-363.

36. Yarnykh V.L., Tartaglione E. V., Ioannou G.N. Fast macromolecular proton fraction mapping of the human liver in vivo for quantitative assessment of hepatic fibrosis. *NMR Bi-*

- omed. 2015; 28 (12): 1716-1725.
37. Poll L.W. et al. Gaucher disease of the spleen: CT and MR findings. *Abdom. Imaging*. 2000; 25 (3): 286-289.
38. Simpson W.L. *Imaging of gaucher disease*. *World J. Radiol.* 2014; 6 (9): 657.
39. Webb M. et al. Are transient and shear wave elastography useful tools in Gaucher disease? *Blood Cells. Mol. Dis.* 2018; 68: 143-147.
40. Elstein D. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet (London, England)*. 1998; 351 (9115): 1544-1546.
41. Aldenhoven M. et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (11): 1659-1665.
42. Reed M.C. et al. Impact of sphingolipids on osteoblast and osteoclast activity in Gaucher disease. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 124 (4): 278-286.
43. Stirnemann J. et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 441.
44. Mikosch P. et al. Is there a role for scintigraphic imaging of bone manifestations in Gaucher disease? A review of the literature. *Nuklearmedizin*. 2008; 47 (6): 239-247.
45. Mariani G. et al. Standardization of MRI and Scintigraphic Scores for Assessing the Severity of Bone Marrow Involvement in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2016; 206 (6): 1245-1252.
46. Mariani G. et al. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi. *J. Nucl. Med.* 2003; 44 (8): 1253-1262.
47. Green B.A. et al. Imaging findings in pediatric type 1 Gaucher disease: what the clinician needs to know. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33 (4): 301-305.
48. Maas M., Poll L.W., Terk M.R. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br. J. Radiol.* 2002; 75 (Suppl 1): A13-24.
49. Poll L. et al. MRI Bone Marrow Findings in 63 Patients with Type I Gaucher Disease. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren.* 2010; 182 (11): 979-985.
50. Razek A.A.K.A. et al. Apparent diffusion coefficient of the vertebral bone marrow in children with Gaucher's disease type I and III. *Skeletal Radiol.* 2013; 42 (2): 283-287.
51. Maas M. et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging—initial experience. *Radiology*. 2003; 229 (2): 554-561.
52. Hollak C. et al. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells. Mol. Dis.* 27 (6): 1005-1012.
53. Karampinos D.C. et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2018; 47 (2): 332-353.
54. Jaramillo D. et al. Quantification of Bone Marrow Involvement in Treated Gaucher Disease With Proton MR Spectroscopy: Correlation With Bone Marrow MRI Scores and Clinical Status. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2015; 204 (6): 1296-1302.
55. Weinreb N.J. et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin. Hematol. United States*. 2004; 41 (4) Suppl 5: 15-22.
56. Andersson H. et al. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008; 122 (6): 1182-1190.
57. Mistry P.K. et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol. Genet. Metab.* 77 (1-2): 91-98.
58. Poll L.W. et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br. J. Radiol.* 2002; 75 (Suppl 1): A25-36.

## ПЭТ/КТ С <sup>11</sup>C-МЕТИОНИНОМ И <sup>18</sup>F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ В ИЗУЧЕНИИ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Вихрова Н.Б.<sup>1</sup>, Калаева Д.Б.<sup>1,2</sup>, Баталов А.И.<sup>1</sup>, Конакова Т.А.<sup>1</sup>, Хохлова Е.В.<sup>1</sup>,  
Постнов А.А.<sup>1,2</sup>, Пронин И.Н.<sup>1</sup>

1 - ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия.

2 - ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва Россия.

3 - Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, Россия.

**Цель исследования.** Изучение пластического и энергетического метаболизма в их взаимосвязи в различными типами глиом головного мозга, оценка гетерогенности структуры опухоли и прилежащих тканей с сопоставлением данных МРТ и ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>C-метионином и <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой.

**Материалы и методы.** 52 пациента (М/Ж 27/25, ср. возраст 48±12лет) с глиомами: глиобластомы (n=19), анапластические астроцитомы (n=9), диффузные астроцитомы (n=9), анапластические олигодендроглиомы (n=6), олигодендроглиомы (n=6). Протокол исследования: МРТ в режимах T2, T2-FLAIR, 3DT1 (FSPGR) и 2D T1 (SE) до/после внутривенного контрастирования) и динамическая ПЭТ/КТ с MET и ФДГ. Параметры количественной оценки: индекс накопления РФП (ИН) за последние 10 мин сканирования (отражает активность процессов метаболизма) и индекс накопления в момент первого пика максимального накопления РФП (Пмах) в течение первых 60 секунд исследования (оценка уровня доставки РФП) измерялись в трех областях: 1 – ядро глиомы, 2 – зона отека/инфильтрации, 3 – зона интактного мозгового вещества. Проведено сопоставление ИН и Пмах между зонами 1 и 2, 2 и 3, и с референсными значениями в неизменном веществе мозга противоположного полушария мозга, изучены корреляции накопления MET и ФДГ в указанных зонах.

**Результаты.** Значимые отличия зоны 1 и 2 были получены по ИН MET во всех глиомах (p<0,05), что позволило рекомендовать его для оценки очагов наибольшей злокачественности. Пмах MET отличался только в группах глиобластом (p<0,0001) и олигодендроглиом (p<0,05), что соотносилось с высоким уровнем васкуляризации этих типов глиом. ИН ФДГ значимо отличался между зонами 2 и 3 (p<0,05), что в сопоставлении с МРТ позволяло оценивать границы инфильтративного роста глиомы.

Стойкие корреляционные взаимосвязи процессов пластического и энергетического обмена, а также уровня доставки РФП в ядро астроцитом (Grade II-III) (Rs 0,8, p<0,05) и в области отека/инфильтрации глиобластом (Rs-0,5, p=0,02), доказывают эволюционную теорию роста глиом.

**Заключение.** Полученные паттерны распределения РФП в различных отделах опухоли и за ее пределами, и выявленные достоверные взаимосвязи процессов метаболизма MET и ФДГ в зонах ядра, отека/инфильтрации и интактного мозгового вещества, приближают нас к пониманию фундаментальных процессов метаболизма глиом и позволяют использовать новые параметрические показатели в рутинной клинической практике с целью лучшей дифференцировки различных отделов опухоли.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, <sup>11</sup>C-метионин, <sup>18</sup>F-ФДГ, динамическая ПЭТ, глиомы головного мозга, метаболизм глиальных опухолей, метаболические изменения.

Контактный автор: Вихрова Н.Б., e-mail: nina.vikhrova@gmail.com

Для цитирования: Вихрова Н.Б., Калаева Д.Б., Баталов А.И., Конакова Т.А., Хохлова Е.В., Постнов А.А., Пронин И.Н. ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>C-метионином и <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой в изучении гетерогенности глиом головного мозга. REJR 2021; 11(2):68-82. DOI:10.21569/2222-7415-2020-11-2-68-82.

Статья получена: 30.03.21

Статья принята: 12.05.21

11C-METHIONINE AND 18F- FLUORODEOXYGLUCOSE PET/CT IN DIAGNOSIS OF BRAIN GLIOMAS HETEROGENEITY

Vikhrova N.B.<sup>1</sup>, Kalaeva D.B.<sup>1,2</sup>, Batalov A.I.<sup>1</sup>, Konakova T.A.<sup>1</sup>, Khokhlova E.V.<sup>1</sup>, Postnov A.A.<sup>1,2</sup>, Pronin I.N.<sup>1</sup>

1 - N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.  
 2 - National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute).  
 3 - The P.N. Lebedev Physical Institute. Moscow, Russia.

**Purpose.** The study of plastic and energy metabolism and their correlation with various histologic types of brain gliomas. Assessment of heterogeneity tumor structure and adjacent brain tissues by comparing MRI and 11C-methionine and 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT data.

**Materials and methods.** 52 patients (M/F 27/25, average age 48±12 years) with gliomas were enrolled in this study: glioblastoma (n = 19), anaplastic astrocytoma (n=9), diffuse astrocytoma (n=9), anaplastic oligodendroglioma (n=6), oligodendroglioma (n=6). Research protocol consisted from MRI before (T2, T2-FLAIR, 3DT1 (FSPGR) and after contrast enhancement (2DT1 (SE)) and dynamic MET and FDG PET/CT.

Quantification parameters were: tumor to normal index (T/N) at last 10 min of time-activity curve (reflects the activity of metabolic processes), T/N in first peak of maximum uptake (Pmax) during first 60sec of study (reflects delivery level of radiopharmaceutical agent). Measurements were made in three areas: 1 – tumor core, 2 – edema/infiltration, 3 – intact brain tissue in close vicinity to the tumor borders (outside the T2-FLAIR hyperintensity zone). Comparison was made between areas 1 and 2, 2and 3, and with intact brain tissue reference; MET and FDG accumulation correlations were studied.

**Results.** Significant differences in T/N MET between areas 1 and 2 were obtained in all gliomas (p <0.05). Pmax MET differed only in glioblastomas (p <0.0001) and oligodendrogliomas (p <0.05), which correlated with the high level of vascularization of these tumor types. T/N FDG significantly differed between area 2 and 3 (p <0.05), which might allow to evaluate the boundaries of infiltrative growth of glioma, with mandatory comparison with MRI. Strong stable correlations of plastic and energy metabolism (as well as high level of radiopharmaceutical agent delivery) in the core of astrocytomas (Grade II-III) (Rs 0.8, p <0.05) and edema/infiltration area around of glioblastomas (Rs 0.5, p = 0, 02) were found and proved the evolutionary theory of glioma growth.

**Conclusion.** The patterns of MET/FDG distribution as well as plastic and energy metabolism correlations in different tumor areas (core and edema/infiltration) and intact brain tissue in close vicinity to the tumor borders bring us closer to understanding the fundamental metabolic processes of brain gliomas.

Keywords: PET/CT, 11C-methionine, 18F-FDG, dynamic PET, brain gliomas, glial tumor metabolism, metabolic changes.

Corresponding author: Vikhrova N.B., e-mail: nina.vikhrova@gmail.com

For citation: Vikhrova N.B., Kalaeva D.B., Batalov A.I., Konakova T.A., Khokhlova E.V., Postnov A.A., Pronin I.N. 11C-methionine and 18F- fluorodeoxyglucose PET/CT in diagnosis of brain gliomas heterogeneity. REJR 2021; 11(2):68-82. DOI:10.21569/2222-7415-2020-11-2-68-82.

Received: 30.03.21

Accepted: 12.05.21

**Ж**реди всех интракраниальных объемных образований глиальные опухоли являются наиболее распространенными и составляют в среднем 25-30% всех новообразований головного мозга [1-3]. Важным

этапом оптимизации плана лечения пациента и определения прогноза течения заболевания является своевременная и точная диагностика поражения головного мозга, которая базируется на использовании различных методов нейровизуализации [4-15].

И если МРТ обладает высокой точностью в выявлении локализации опухолевой структуры, то определение границ и распространенности опухоли в окружающем мозговом веществе до сих пор остается сложным вопросом для большинства нейровизуализационных технологий, включая МР-исследование. Обычно в нейрорадиологической литературе эту перифокальную зону глиомы, представленную областью гиперинтенсивного МР-сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR, обозначают как зону отек/инфильтрация, подразумевая что она представляет собой изменения смешанного генеза, обусловленные опухолевой инфильтрацией и вазогенным отеком мозгового вещества [7-10]. Разграничить эти процессы используя стандартные режимы МРТ часто не представляется возможным. С этой целью обычно используются продвинутое МР-КТ-технологии, такие как перфузионные методы, протонная МР-спектроскопия, диффузионно-взвешенные (диффузионно-тензорные) изображения и некоторые другие [11-13].

Наиболее актуальной является проблема точного определения границ опухоли при изучении злокачественных глиом (анapластических астроцитом и глиобластом), так как при неправильно выбранном объеме лечения этих высоко агрессивных образований рецидив (или продолженный рост) возникает именно в зоне инфильтративного роста, нераспознанного на фоне отека [2, 4, 5, 11, 12].

Опухолевая инфильтрация вызывает развитие структурных, биохимических и других изменений в мозговой ткани, проявляющихся в виде повышенной перфузии при ASL, увеличенного соотношения пиков Ch/NAA при МР-спектроскопии, снижения показателя ИКД при ДВИ, а также метаболизма аминокислот, которые с высокой диагностической точностью распознаются методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [6, 7, 9-11, 13-15]. Препараты аминокислот, в частности  $^{11}\text{C}$ -метионин (МЕТ), являются признанными и широко применяются во всем мире для первичной оценки глиом головного мозга [18-21]. По данным одного из последних мета-анализов Katsanos et al. МЕТ демонстрирует высокую чувствительность в оценке злокачественности глиом, которая в среднем составляет 0,94 (0,79–0,98), однако специфичность метода не высока - в среднем 0.55 (0.32–0.77) [19].

В процессе роста глиомы меняется не только пластический обмен, но и потребление энергии клетками опухоли, что может быть визуализировано на ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) [16, 19, 20, 22]. Около 50% глиобластом демонстрируют очаги

гиперметаболизма глюкозы в структуре опухолевой ткани, соответственно зонам наибольшей пролиферативной активности, в то время как опухоли с более высокой степенью дифференцировки сохраняют или снижают потребление энергии относительно физиологического уровня [16, 23, 24]. Специфичность метода в оценке степени злокачественности глиом по данным одного из последних обзоров зарубежной литературы составляет в среднем 79%, однако чувствительность достаточно низкая 59% [22].

Именно поэтому на современном этапе развития методов нейровизуализации кажется целесообразным применение комплексных подходов в изучении глиальных опухолей и перифокальной зоны инфильтрации на основе комбинированного использования ПЭТ/КТ с аминокислотами и ФДГ, отражающими различные метаболические процессы, протекающие в опухоли, при обязательном сопоставлении с данными МРТ с контрастным усилением [20, 23-26].

Учитывая хорошо известный факт высокой гетерогенности структуры глиом головного мозга, интересным представляется изучение отдельных участков новообразования (ядро и зона отек/инфильтрация), гипотетически отличающихся по структурным и метаболическим характеристикам по отношению к мозговому веществу [18, 23].

Ядром злокачественной опухоли считается наиболее активно растущая часть, которая, как правило, визуально представлена участками накопления МР-контрастного препарата и высоким уровнем метаболизма МЕТ и ФДГ [9, 10, 18, 23]. Именно из этого участка рекомендуется брать образец при стереотаксической биопсии (СТБ) и она же, по возможности, подлежит максимально радикальному удалению при хирургическом вмешательстве [2, 4, 5].

Зона инфильтрации представлена на МРТ патологически измененным МР-сигналом в режимах T2 и T2-FLAIR с фрагментарным или диффузным включением МЕТ при ПЭТ-КТ исследованиях, интенсивность которого может сильно варьировать и целенаправленно ранее не изучалась на основе позитронно-эмиссионной томографии. Вазогенный отек, в свою очередь, в «чистом» виде представляет собой зону с увеличением объема внеклеточной воды в результате распространения плазмы из патологических капиллярных сосудов и который также, как и зона отека/инфильтрации имеет повышенный МР-сигнал на T2- и T2-FLAIR –взвешенных изображениях, характеризуется зоной гипометаболизма при ПЭТ/КТ с любым РФП [8-10, 23].

Данное исследование ставит главной целью изучение пластического и энергетического

метаболизма в различных отделах глиом головного мозга в зависимости от степени их дифференцировки и гистологического типа, а также поиск метаболических особенностей ядра опухоли, зоны отека/инфильтрации и прилежащего непосредственно к опухоли мозгового вещества, визуально не измененного по МРТ.

ФДГ проводилось на одном аппарате Siemens Biograph 40 True Point (Siemens Medical Solutions, США) согласно специально разработанному протоколу в режиме динамического сканирования с минимально возможным временным интервалом между этими двумя ПЭТ/КТ исследованиями и МРТ (не более 2-3

**Таблица №1. Распределение пациентов по группам гистологических типов глиом головного мозга с учетом степени дифференцировки.**

Группы опухолей	Сокращение	Средний возраст	N	Пол муж/жен
<b>Астроцитарные опухоли:</b>				
Глиобластомы (Grade IV)	<b>ГБ</b>	55±10	19	13/6
Анапластические астроцитомы (Grade III)	<b>АА</b>	43±13	9	4/5
Диффузные астроцитомы (Grade II)	<b>ДА</b>	41±13	9	4/5
<b>Опухоли с олигодендроцитомой:</b>				
Анапластические олигодендроглиомы (Grade III)	<b>АОД</b>	49±9	6	2/4
Олигодендроглиомы (Grade II)	<b>ОД</b>	45±11	9	4/5

**Материалы и методы.**

В данное исследование были включены диагностические данные 52-х пациентов с первичными глиальными опухолями головного мозга (27 мужчин, 25 женщин, средний возраст которых составил 48±12лет), которые прошли все диагностические и лечебные мероприятия в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» в период с июля 2018 по ноябрь 2020 гг.

Диагноз каждого пациента был верифицирован гистологически посредством хирургического вмешательства в ходе стереотаксической биопсии (СТБ), радикальной или частичной резекции опухоли. Предварительно у каждого пациента было получено письменное информированное согласие на проведение МРТ и ПЭТ/КТ исследований. Работа одобрена Этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

Пациенты были разделены на группы согласно гистологической классификации опухолей ЦНС (ВОЗ) от 2016 года (таблица №1).

На дооперационном этапе каждому пациенту проводилось МРТ-сканирование на аппарате Signa HDxt с напряженностью магнитного поля 3.0 T (General Electric, USA) с использованием 8-канальной катушки. Протокол сканирования включал в себя стандартные последовательности: T2, T2-FLAIR, 3D T1 (FSPGR) и 2D T1 (SE) до и после в/в введения МР-контрастного гадолиний-содержащего препарата в стандартной дозировке. ПЭТ/КТ исследование с МЕТ и

дней).

Сбор данных при ПЭТ-исследовании начинался сразу с момента в/в введения РФП (для МЕТ общее время сканирования составляло 20 минут, для ФДГ - 40 минут) и проводился следующим образом: для МЕТ информация собиралась в течение 26 временных интервалов (в первую минуту каждые 10 секунд, далее 6 интервалов по 20 сек, 6 - по 30 сек, 4 - по 60 сек и последние 4 - по 150 сек), а для ФДГ в течение 34 интервалов (в первую минуту каждые 10 сек, следующие две минуты по 20 сек, три минуты по 30 сек, 4 минуты по 60 сек и оставшиеся 12 интервалов по 150 сек). Для реконструкции изображений использовался алгоритм 3D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) с 5 итерациями и 8 подмножествами с коррекцией поглощения при помощи низкодозной КТ.

Анализ и интерпретация полученных изображений проводилась при помощи программного обеспечения PMOD (версия 4.0, Цюрих, Швейцария).

Зона интереса (Region of Interest – ROI) в соответствии с принятым протоколом обработки изображений была представлена одним кубическим сантиметром (1,0 см3) наиболее активной части опухоли, выбранной по наиболее интенсивному накоплению МР-контрастного препарата в сопоставлении с наблюдаемым участком наибольшей активности МЕТ, условно обозначена, как зона 1 или так называемое яд-

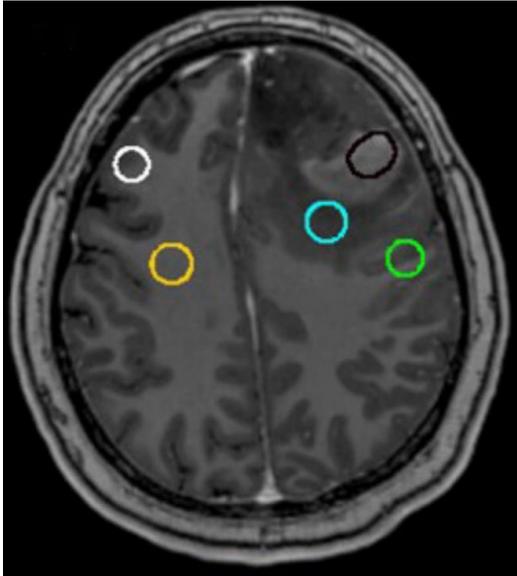


Рис. 1 а (Fig. 1 a)

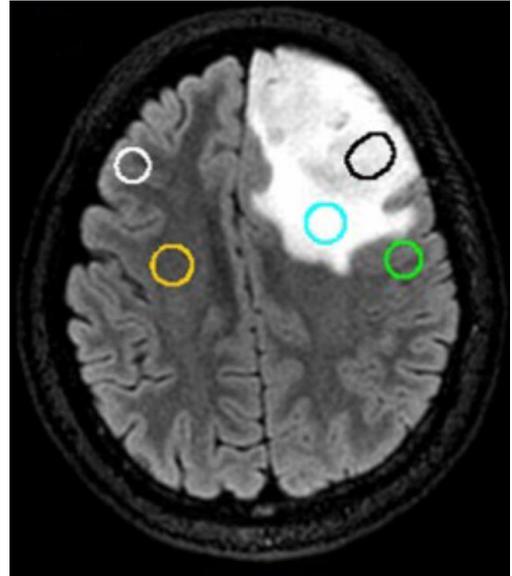


Рис. 1 б (Fig. 1 b)

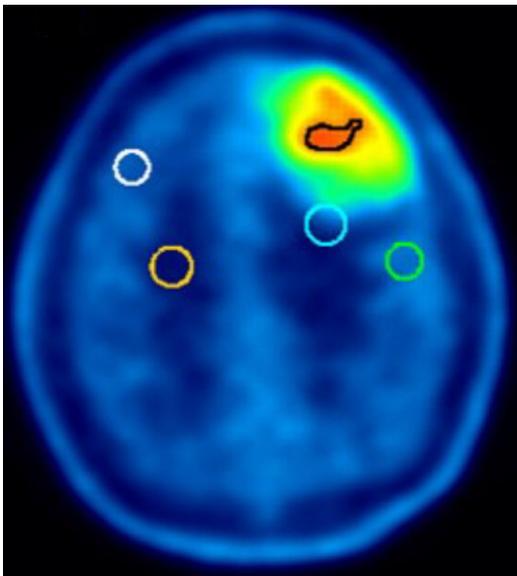


Рис. 1 в (Fig. 1 c)

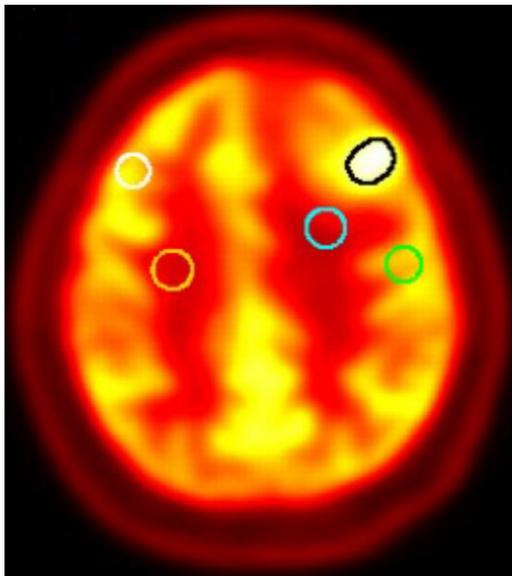


Рис. 1 г (Fig. 1 d)

**Рис. 1.** Пример определения зон интереса в структуре опухолевой ткани (глиобластома левой лобной доли, Grade IV), проекции которых представлены на МРТ и ПЭТ изображениях.

- А. МРТ T1 с в/в контрастированием;
- Б. МРТ в режиме T2-FLAIR;
- В. ПЭТ с 11С-метионином;
- Г. ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой.

**Fig. 1.** An example of tumor structure and healthy tissues ROI determination in patient with left frontal lobe glioblastoma on MRI and PET images.

- A. Contrast enhanced T1 MRI,
- B. T2-FLAIR MRI,
- C. 11C-methionine PET/CT ,
- D. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT.

ро опухоли. В случаях, когда видимого накопления МР-контрастного препарата и/или РФП в структуре опухоли не отмечалось, ROI зоны 1 выставлялась в центре участка изменённого МР-сигнала поданным МРТ в режиме T2-FLAIR. Кроме того, в данном исследовании были изучены количественные показатели накопления обоих РФП в зоне отека/инфильтрации (зона 2) и в области прилежащего к опухоли (за пределами зоны изменения МР-сигнала в режиме T2-FLAIR) и визуально неизмененного мозгового вещества (зона 3). Последняя область, как правило, захватывала серое и белое вещество мозга и располагалась в непосредственной близости от зоны 2. Измерение уровня включения РФП в зонах 2 и 3 проводилось с помощью сферы объемом около 1 см<sup>3</sup>. Зоны интереса выставлялись опытным радиологом со стажем работы более 5 лет.

Измерения уровня накопления РФП в неизмененной мозговой ткани противоположного полушария мозга проводились с помощью сферы 1 см<sup>3</sup> в области коры с захватом серого и белого вещества – зона 4 (SUVmix), и отдельно в белом веществе – зона 5 (SUVwhite). Подробно изучаемые области представлены на рисунке 1.

Обозначения зон интереса (1см<sup>3</sup>): черный – зона 1, отражает участок наиболее интенсивного накопления МР-контрастного препарата и МЕТ в ядре опухоли (SUVtumor); голубой – зона 2 – отек/инфильтрация (SUVinf), зеленый – зона 3 – область близлежащего к опухоли визуально неизмененного мозгового вещества (SUVnear), белый – зона 4 измерения референсных значений в неизмененном мозговом веществе противоположного полушария, смешанного типа (серое и белое вещество - SUVmix); оранжевый – зона 5 измерения референсных значений в неизмененном белом веществе мозга противоположного полушария (SUVwhite).

Для количественного анализа метаболической активности трех основных областей в глиоме и по ее периферии (зоны- 1, 2 и 3) использовались следующие два параметра:

- индекс накопления (ИН) РФП – отношение средних значений стандартизованной величины накопления (Standardized Uptake Value - SUV) РФП в зоне интереса (SUVtumor) к неизмененной мозговой ткани (SUVmix и SUVwhite в зависимости от РФП). Согласно современным рекомендациям нейроонкологов [4,5] для исследований с ФДГ расчёты проводились с использованием числовых значений SUVwhite, а при ПЭТ/КТ с МЕТ – SUVmix. Итоговые показатели ИН были полученные путем усреднения значений за последние 10мин на кривой активность время для обоих РФП, что в итоге сопоставимо с данными стандартных ПЭТ/КТ исследований, представленных в литературе, выполненных в

режиме статического сканирования;

- индекс накопления в момент первого пика максимального накопления РФП (Pmax) – один из динамических параметров, рассчитанный как ИН в точке первого пика максимального накопления РФП на первой минуте кривой распределения РФП (подробно описан в предыдущих работах). При исследованиях с МЕТ данный параметр наблюдался в большинстве случаев на 35 секунде для всех типов опухолей, а для исследований с ФДГ в группе опухолей с олигодендрокомпонентом он наблюдался несколько раньше (25 сек), чем в астроцитомах (35 сек).

Для удобства восприятия материала оба параметра проиндексированы в соответствии с номером изучаемой зоны опухоли с указанием РФП (например, ИН1 МЕТ соответствует ИН метионина в ядре опухоли, Pmax2 ФДГ соответствует ИН в точке первого пика максимального накопления ФДГ на первой минуте исследования в зоне отека/инфильтрации).

Для сравнения динамики изменения метаболизма МЕТ в изучаемых отделах опухолевой ткани с нормальным уровнем включения РФП было использовано общепринятое пороговое значение ИНРЕФ МЕТ = 1,3 [5], а для первой минуты исследования мы использовали, как референс, значение PmaxРЕФ МЕТ = 1.0.

Референсные значения физиологического включения ФДГ (ИНРЕФ и PmaxРЕФ) в данной группе пациентов рассчитаны, как отношение SUVmix к SUVwhite, и составили ИНРЕФ ФДГ = 2,11±0,35, PmaxРЕФ ФДГ = 1,64±0,29.

Статистический анализ проводился с помощью t-критерия Стьюдента, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Далее при проведении ROC-анализа пороговые значения выбирались с помощью индекса Юдена [\*]  $J = \max(\text{sensitivity}(t) + \text{specificity}(t) - 1)$ , где  $t$  – измеряемая в эксперименте величина. Пороговое значение  $t$  соответствует максимальному значению индекса Юдена. Также для выявления корреляционной связи между накоплением ФДГ и МЕТ в исследуемых зонах для двух параметров, ИН и Pmax, был вычислен непараметрический коэффициент Спирмена. Корреляционная связь считалась значимой при значении коэффициента  $R_s$  выше 0,7 и  $p < 0,05$ .

#### Результаты.

В нашей работе были вычислены и проанализированы уровни накопления МЕТ и ФДГ в различных отделах глиом и в близлежащей визуально не измененной ткани головного мозга. Средние числовые значения параметров ИН и Pmax представлены в таблице 2.

На рисунке 2 графически представлены полученные метаболические паттерны включения МЕТ (синяя цветовая гамма) и ФДГ (крас-

ная цветовая гамма) в структуре глиом в зависимости от гистотипа опухоли и степени ее дифференцировки в соответствии со средними значениями показателей ИН и Пмах в изучаемых зонах, представленных в таблице 2.

Из таблицы 2 и рисунка 2 видно, что глиобластомы характеризовались наибольшей активностью, как пластического, так и энергетического метаболизма в области ядра опухоли (зона 1). Пороговые значения Пмах1 МЕТ = 2,03 и ИН1 МЕТ = 2,45 с высокой чувствительностью (89% и 100%, соответственно) и специфично-

затели для ИН МЕТ в области ядра ГБ (p<0,001), АА (p=0,01), ДА (p=0,03), АОД (p=0,01), ОД (p=0,03). А вот по ранее не изученным параметрам накопления РФП в первые минуты исследования, при исследовании с МЕТ достоверно более высокие значения Пмах1 были получены только в группе ГБ (p<0,001) и опухолях с олигодендро-компонентом (АОД p= 0,05; ОД p=0,03), что свидетельствует о повышенной скорости пластического обмена в ядре этих типов опухолей. При этом достоверно более высокий уровень ИН в зоне 1 был выявлен только в

**Таблица №2. Значения ИН и Пмах в изучаемых зонах интереса.**

	Пмах ФДГ	ГБ	АА	ДА	АОД	ОД
<sup>18</sup> F-ФДГ	1 – ядро	2.84±1.11	2.10±0.66	1.76±0.85	1.98±0.36	1.71±0.45
	2 - отек/инф.	1.35±0.67	1.71±0.67	1.35±0.47	1.63±0.31	1.49±0.43
	3 - интакт. в-во	1.42±0.34	1.83±0.50	1.70±0.49	1.71±0.24	1.65±0.37
<sup>18</sup> F-ФДГ	ИН ФДГ	ГБ	АА	ДА	АОД	ОД
	1 – ядро	2.14±0.87	1.45±0.45	1.40±0.50	1.35±0.19	1.60±0.68
	2 - отек/инф.	1.19±0.32	1.23±0.30	1.11±0.27	1.34±0.21	1.46±0.37
	3 - интакт. в-во	1.56±0.38	1.72±0.28	1.91±0.30	2.03±0.25	1.90±0.39
<sup>11</sup> C-МЕТ	Пмах МЕТ	ГБ	АА	ДА	АОД	ОД
	1 – ядро	3.02±0.92	1.51±0.53	1.25±0.43	2.05±0.50	1.62±0.46
	2 - отек/инф.	1.17±0.50	1.16±0.53	0.91±0.27	1.45±0.44	1.20±0.31
	3 - интакт. в-во	1.19±0.30	1.11±0.22	1.04±0.20	1.10±0.13	1.11±0.40
<sup>11</sup> C-МЕТ	ИН МЕТ	ГБ	АА	ДА	АОД	ОД
	1 – ядро	3.39±1.05	1.77±0.61	1.59±0.70	2.67±0.74	1.95±0.68
	2 - отек/инф.	1.35±0.47	1.15±0.32	1.03±0.25	1.68±0.30	1.36±0.37
	3 - интакт. в-во	1.01±0.18	0.99±0.10	1.03±0.08	1.01±0.06	0.96±0.09

(1 – ядро опухоли, 2 – зона отека/инфильтрации, 3 – интактное вещество мозга в непосредственной близости от зоны 2). Для сравнения значения ИН<sub>РЕФ</sub> ФДГ – 2,11, Пмах<sub>РЕФ</sub> ФДГ – 1,64; ИН<sub>РЕФ</sub> МЕТ – 1,3, Пмах<sub>РЕФ</sub> МЕТ – 1,0.

стью (84% для обоих параметров) отделяли пациентов в группах ГБ от АА и АОД. Визуально все ГБ характеризовались значительным повышением и неоднородностью накопления МЕТ, которое соответствовало контраст-позитивным зонам по данным МРТ. Однако при сравнении количественных показателей ИН1 с референсными значениями (ИНРЕФ), гиперметаболизм МЕТ присутствовал в 94,7% всех случаев ГБ, а очаговое включение ФДГ при этом встречалось только в 36% случаев.

В группах АА и ДА накопление обоих РФП по стандартным показателям ИН1 МЕТ и ФДГ в ядре опухоли вопреки ожиданиям статистически не отличалось друг от друга (p>0,05) (табл. 2).

При сравнении уровня метаболической активности МЕТ в ядре опухоли (зона 1) с зоной перифокального отека/инфильтрации (зона 2) были получены достоверно более высокие пока-

затели для ИН МЕТ в области ядра ГБ (p<0,001). В других группах глиом несмотря на видимые отличия средних значений параметра Пмах ФДГ в зоне 1 и зоне 2 статистически значимых отличий между ними не найдено (p>0,05). Показатели ИН2 МЕТ и Пмах2 МЕТ в зоне отека/инфильтрации во всех группах астроцитарных глиом, не зависимо от степени дифференцировки, были ниже или на уровне референсной нормы, а в группах ОД и АОД сопоставимы с ней. Кроме того, в зоне 2 во всех группах отмечалось достоверное снижение уровня накопления ФДГ примерно в 1,5 раза.

При сравнении уровня накопления РФП в зоне 2 (отека/инфильтрация) и зоне 3 при исследовании с МЕТ статистически значимые отличия были выявлены только по ИН в группах ГБ (p=0,05) и олигодендроглиом (АОД p<0,001 и ОД p=0,01).

При этом количественные показатели

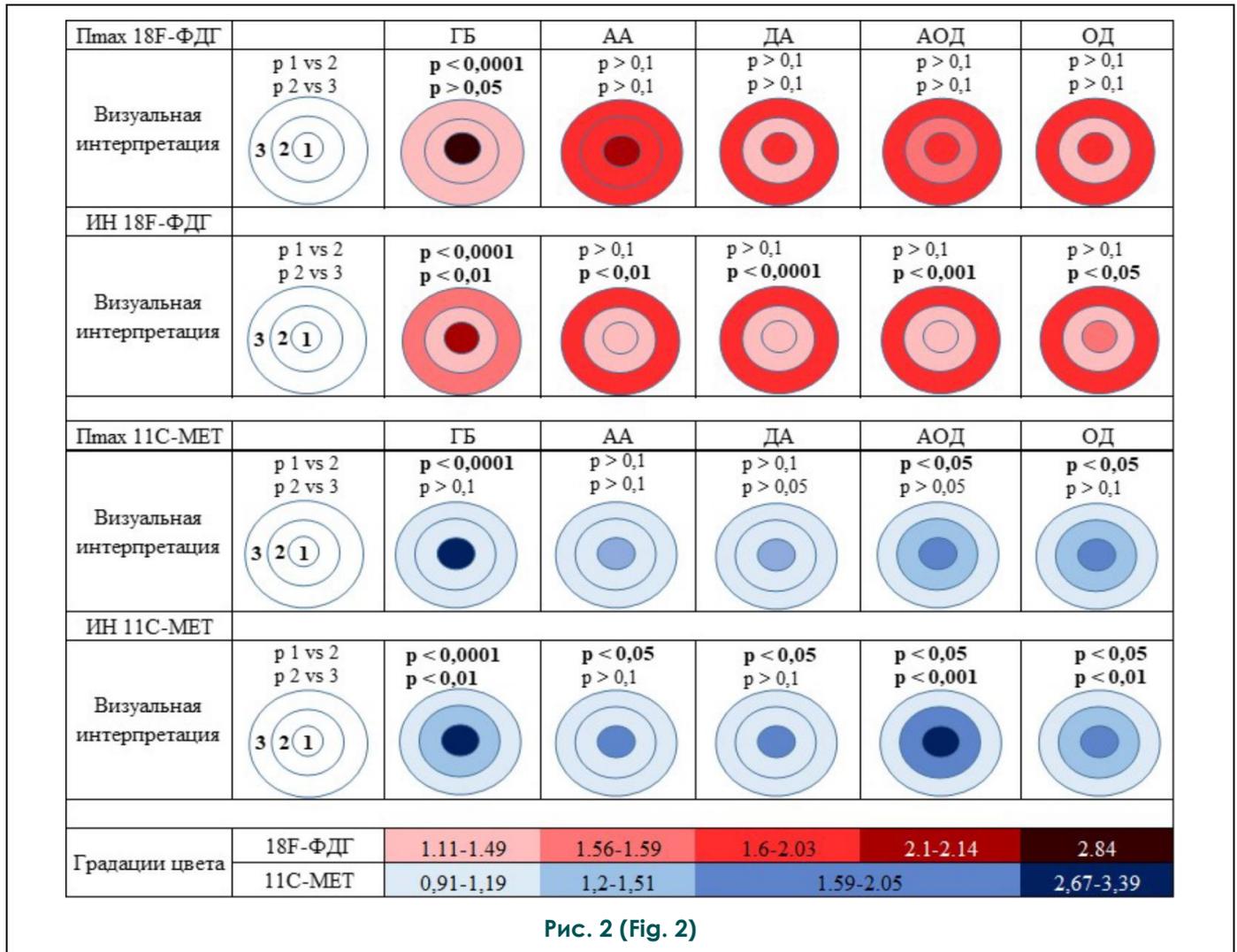


Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. Метаболические паттерны включения МЕТ (синяя цветовая шкала) и ФДГ (красная цветовая шкала) в структуре глиом в зависимости от гистотипа опухоли и степени ее дифференцировки.**

Зона 1 – ядро опухоли, соответствующее участку контрастирования на МРТ (при его визуализации), зона 2 – отек/инфильтрация, соответствующая патологическому сигналу в режиме T2-FLAIR на МРТ, зона 3 – интактная мозговая ткань в непосредственной близости от зоны 2, визуально не измененная по данным МРТ.

**Fig. 2. Metabolic patterns of MET (blue color scale) and FDG (red color scale) distribution in different regions of glioma depending on its histologic type and grade.**

Region 1 – tumor core area corresponding to the MR contrast enhancement (if visible), region 2 – edema/infiltration area corresponding to pathological signal on T2-FLAIR MRI, region 3 - visually unchanged on MRI intact brain tissue area in close vicinity to the T2-FLAIR tumor’s borders.

включения МЕТ в зоне 3 в различных группах глиом достоверно не отличались друг от друга (p>0,05) как на первой минуте (Пмах3), так и при отсроченной оценке ИНЗ МЕТ и оставались примерно на уровне референсной нормы, что свидетельствовало в пользу стабильности пластического метаболизма в этой зоне.

По данным распределения ФДГ отмечалось более низкое потребление глюкозы в зоне отека/инфильтрации (зона 2) по сравнению с зоной 3 во всех группах опухолей при подсчетах

ИН ФДГ: ГБ (p<0,002), АА (p=0,002), ДА (p<0,001), АОД (<0,001), ОД (p=0,02). При этом по параметру Пмах имелась визуальная тенденция к снижению накопления ФДГ в зоне 2 для высоко дифференцированных опухолей (Grade II), и, по сравнению с зоной 3, однако, различия были не достоверны (ДА p=0,14 и ОД p=0,38).

Уровень метаболизма ФДГ в зоне 3 в ГБ достоверно отличался в сторону значительного снижения по сравнению с другими опухолями и относительно интактного мозгового вещества

противоположного полушария (ГБ - ИНЗ ФДГ=1,56±0,38 < 2,14, Пмах3 ФДГ =1,42±0,34 < 1,64).

Интересно отметить, что на поздних этапах исследования в зоне 3 отмечалось постепенное снижение числовых значений ИНЗ ФДГ пропорционально снижению степени дифференцировки опухолевой ткани (ИНЗ ФДГ для ДА - 1,91, АА - 1,72, ГБ - 1,56), в группе олигодендроглиом не зависимо от степени дифференцировки опухоли отмечался достоверно более высокий уровень метаболизма ФДГ в зоне 3, чем при ГБ и АА (p>0,05). Значения были на уровне физиологического включения и совпадали с таковыми в группе ДА (Grade II).

С учетом полученных достоверных отли-

колей астроцитарного ряда и олигодендроглиом существенно отличаются из-за особенностей микроструктурного строения этих типов глиом.

При анализе взаимосвязи уровня накопления МЕТ и ФДГ в отдельных группах по гистотипу опухоли и степени ее злокачественности были получены следующие результаты. В группах ДА и АА была выявлена сильная положительная корреляционная связь Пмах и ИН МЕТ и ФДГ в зоне ядра опухоли по обоим параметрам (ДА: Пмах Rs =0,7, ИН Rs=0,8. АА: Пмах Rs =0,7, ИН Rs =0,8). При этом в ОД взаимосвязи по ИН выявлено не было, а по Пмах в ядре опухоли значительная корреляционная связь (Rs=0,9). В группе АОД наблюдалась сильная отрицательная корреляция по ИН МЕТ и ФДГ в

**Таблица №3. Корреляция уровня накопления МЕТ и ФДГ во всех изучаемых зонах.**

Пмах МЕТ ФДГ		ГБ		АА		ДА		АОД		ОД	
		Rs	p	Rs	p	Rs	p	Rs	p	Rs	p
	1 ядро			0,7	<0,05	0,7	0,02			0,9	<0,001
	2 инф					0,7	0,04				
	3 интакт	0,5	0,03			0,7	<0,05				
ИН МЕТ ФДГ		ГБ		АА		ДА		АОД		ОД	
		Rs	p	Rs	p	Rs	p	Rs	p	Rs	p
	1 ядро			0,8	0,03	0,8	<0,01				
	2 инф	0,5	0,02								
	3 интакт							-0,9	<0,05		

(1 –зона ядра опухоли, 2 – зона отека/инфильтрации, 3 – зона интактного мозгового вещества) у пациентов с глиомами различных гистологических типов и степени дифференцировки (указаны только корреляции высокой степени достоверности).

чий уровня включения МЕТ и ФДГ в различных участках глиом, было решено провести анализ взаимосвязи энергетического и пластического метаболизма по двум изучаемым параметрам на начальных и поздних этапах исследования по параметрам Пмах и ИН, соответственно, во всех представленных зонах (ядро, отек/инфильтрация, зона интактного мозгового вещества) в зависимости от гистологического типа глиомы и степени ее дифференцировки – данные представлены в таблице 3.

В общей выборке пациентов (n=52) были получены положительные корреляции по параметру ИН МЕТ и ИН ФДГ в ядре опухоли (зона 1, Rs =0,6) и в зоне отека/ инфильтрации (зона 2, Rs =0,5), более высокий метаболизм аминокислот коррелировал с повышенным потреблением глюкозы. При этом, в зоне интактного мозгового вещества (зона 3), прилежащего к зоне изменения МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, взаимосвязи показателей Пмах и ИН МЕТ и ФДГ выявлено не было. Однако данные взаимосвязи не представляют большого интереса, так как уже хорошо известно, что метаболизм опу-

зоне интактного мозгового вещества (зона 3) – Rs= -0,9. Для ГБ отмечалась корреляция средней степени взаимосвязи в области отека/инфильтрации (зона 2) по ИН МЕТ и ФДГ (Rs =0,5).

Оценка неизменной мозговой ткани контралатерального полушария показала наличие стойкой положительной корреляции уровня накопления МЕТ и ФДГ в общей группе пациентов (Rs 0,7, p < 0,0001).

**Обсуждение.**

Структурная неоднородность и инвазия мозгового вещества, наблюдаемые при росте глиом головного мозга являются основными особенностями этого типа внутримозговых новообразований, предметом многочисленных дискуссий и исследований [6-10, 18, 23]. С одной стороны, инфильтративный характер роста опухоли затрудняет определение ее границ на фоне перифокального отека, а с другой – возможное несовпадение участков контрастирования при МРТ и наиболее активных зон метаболизма в структуре опухоли по данным ПЭТ/КТ иногда вводит в заблуждение нейроби-

ругов при выборе тактики и места СТБ, или решения вопросов об объеме хирургической резекции [8, 9, 16, 23]. В связи с этим, изучение гетерогенности структуры (включая зону отека/инфильтрации) и особенностей метаболизма глиом является актуальной и сложной задачей для современных методов нейровизуализации.

В литературе в большом количестве представлено работы по изучению метаболизма отдельно глюкозы и аминокислот в образованиях головного мозга с помощью метода ПЭТ/КТ, и лишь в нескольких публикациях можно найти сведения об изучении характеристик накопления РФП в зоне инфильтративного роста опухоли, совпадающей с патологическим сигналом в режиме T2-FLAIR на МРТ, при совместном применении МЕТ и ФДГ [6, 18, 22, 25, 27, 28].

Группа ученых из Японии во главе с Miwako Takahashi в 2019 г опубликовала работу по изучению характера распределения ФДГ и МЕТ у 63 больных глиомами головного мозга (44 HGG и 19 LGG) и доказала, что даже небольшое повышение уровня включения МЕТ при снижении уровня поглощения ФДГ, может соответствовать зоне инфильтративного роста глиомы. Кроме того, авторы продемонстрировали высокую информативность ПЭТ/КТ с двумя РФП для дифференциальной диагностики глиом высокой степени злокачественности, в случаях наличия очагов гиперметаболизма как МЕТ, так и ФДГ [23].

Изменение уровня метаболизма аминокислот в клетке связывают в первую очередь с изменением процессов синтеза мембран и активацией белков транспортеров системы LAT1, LAT2, а вот уровень потребления энергии в клетках принято связывать с особенностями аэробного и анаэробного гликолиза [29, 30].

Изучаемые в данной работе параметры включения обоих РФП (ИН и Пмах), рассчитаны как отношение стандартизованного уровня накопления МЕТ и ФДГ в опухолевой ткани к таковому в неизменной мозговой ткани. При этом показатели ИН обоих РФП являются отражением именно активности процессов метаболизма (МЕТ – пластический обмен, ФДГ – энергетический обмен) [18,28], а вновь введенный параметр Пмах, который вероятно характеризует скорость доставки РФП, зависящая в большей степени от васкуляризации опухоли, отражает преимущественно перфузионную составляющую накопления РФП.

Изучение особенностей энергетического метаболизма в области ядра опухоли (зона 1) и зоне отека/инфильтрации (зона 2) показало наличие достоверных отличий между ними только в группе ГБ. Ядро этих опухолей характеризовалось значительно более интенсивным

потреблением энергии, чем зона инфильтрации. В других типах глиом статистически значимых отличий выявлено не было, весь объем опухолевой ткани (зона 1 и 2) демонстрировал равнозначные потребности в энергии, которые, что интересно, соответствовали таковым в зоне отека/инфильтрации ГБ. Таким образом, зона 2 в ГБ по своим метаболическим характеристикам соответствовала ядру большинства глиом более высокой степени дифференцировки.

При сравнении показателей энергообмена в зонах 2 и 3 были получены статистически значимые отличия во всех типах глиом в сторону более низкого потребления глюкозы в зоне отека/инфильтрации относительно интактного вещества, что закономерно свидетельствуют о нарушении функциональной активности мозговой ткани вследствие повреждения нейронов.

Анализ пластического обмена в структуре глиом по ИН МЕТ показал достоверно более высокий уровень потребления аминокислот в ядре (зона 1) по сравнению с перифокальной зоной (зона 2) не зависимо от их гистотипа и степени дифференцировки, что отражает процесс увеличения количества клеточных мембран и их транспортных систем за счет активного деления клеток и построения патологической сосудистой сети. Известно, что в опухолях с олигодендро-компонентом даже при высокой степени дифференцировки эти процессы выражены сильнее, чем в астроцитомах, и как следствие уровень накопления МЕТ в ядре выше, что затрудняет дифференциальную диагностику глиом в общей группе только по данным ПЭТ/КТ с МЕТ.

Интересно, что достоверные отличия уровня пластического метаболизма между зонами 2 и 3 были выявлены только в группах олигодендроглиом и ГБ. Для последних этот феномен, вероятнее всего, объясняется их агрессивным ростом и существенно более высоким уровнем метаболических процессов в ядре, которое оттягивает на себя ресурсы окружающих тканей, в том числе визуально не измененных по МРТ.

В опухолях астроцитарного ряда (АА и ДА) зона инфильтративного роста (зона 2) переходит в интактную мозговую ткань (зона 3) без видимой смены паттерна пластического метаболизма, что затрудняет применение ПЭТ/КТ с МЕТ для оценки границ глиальных опухолей астроцитарного ряда, при этом, как метод поиска очагов наибольшей пролиферативной активности опухоли, ПЭТ/КТ с МЕТ подтверждает свою значимость в структуре алгоритма предоперационной нейровизуализации. ПЭТ/КТ с ФДГ может быть рассмотрена, как дополнительной метод оценки границ опухолевого роста, однако необходимо проведение дополни-

тельных исследований с морфологическим подтверждением наличия опухолевой инфильтрации, выходящей за пределы видимых по МРТ границ опухоли.

Первый пик максимального накопления МЕТ и ФДГ (Pмах), по нашему мнению, в большей степени связан с перфузионной составляющей распределения РФП в тканях. Измерения проводились на первой минуте исследования от момента введения РФП, то есть по идее ещё до момента активного включения глюкозы и аминокислот в метаболические системы клеток, и расценивался нами в первую очередь, как показатель скорости доставки РФП.

Статистически значимые различия Pмах в зоне ядра опухоли и зоне отека/инфильтрации были выявлены только в структуре ГБ, выраженное ускорение попадания ФДГ в зону 1 ГБ происходит в первую очередь за счет массивно развитой сети патологических сосудов и как следствие повышение скорости кровотока. Патологическое строение сосудистой стенки, обусловленное нарушением гематоэнцефалического барьера также способствует быстрому и беспрепятственному проникновению РФП в ядро опухоли, что дополнительно подтверждает связь метаболической активности глиом с процессами патологического неогенеза.

Крайне высокая скорость доставки ФДГ к ядру ГБ может приводить к эффекту обкрадывания как в зоне отека/инфильтрации, так и в интактном веществе мозга, что отражается в сниженных показателях Pмах в этих зонах, а также отсутствию статистически значимых различий между ними. Однако по ИН ФДГ, то есть по уровню активности энергетического обмена, эти зоны имеют статистически значимые отличия в сторону снижения активности процессов катаболизма в зоне 2.

Если рассматривать показатели Pмах зоны 1 и 2 для МЕТ то выраженное увеличение интенсивности доставки аминокислот к ядру опухоли отмечается снова только в группе ГБ. Надо отметить, что эти показатели полностью соотносятся с таковыми при исследовании с ФДГ, а это подтверждает предположение о том, что в первую минуту исследования интенсивность накопления РФП не зависит от его природы, и в большей степени связано с процессами неоваскуляризации опухоли, а не с особенностями ее метаболизма.

Задача выяснить, накопление какого из РФП лучше отражает перфузионные характеристики глиом в рамках данного исследования, не ставилась, хотя в дальнейшем может быть целесообразно сравнение данных ПЭТ/КТ с показателями КТ- и МР-перфузии (ASL), однако это требует разработки и построения перфузионной

модели для оценки кровотока с помощью кривых распределения РФП для ПЭТ с МЕТ и ФДГ. Интересным будет также сравнение Pмах с истинными показателями перфузии головного мозга, полученными при ПЭТ/КТ с  $^{15}\text{O}$ -H<sub>2</sub>O.

С учетом выявленных различий уровня включения МЕТ и ФДГ в различных зонах глиальных опухолей, логично предположить, что существует взаимосвязь процессов пластического и энергетического обмена в структуре различных отделов опухолевой ткани.

Анализ корреляции индексов накопления МЕТ и ФДГ, как параметров, отражающих активность процессов анаболизма и катаболизма, соответственно, показал, что в ядре ГБ какие-либо взаимосвязи уровня накопления обоих РФП отсутствовали. При этом достоверная положительная корреляция обмена аминокислот и глюкозы была выявлена в отека/инфильтрации (зона 2), как раз соответствующей той части опухоли, за счет которой происходит основной рост и набор опухолевой массы.

В ДА и АА была выявлена стойкая выраженная взаимосвязь процессов активации пластического и энергообмена в области ядра опухоли, которая соответствовала таковым же в зоне отека/инфильтрации ГБ. Кроме того, в зоне 1 для АА и ДА отмечалось пропорциональное увеличение скорости доставки обоих РФП, что согласуется с выявленной интенсификацией процессов пластического и энергообмена по ИН МЕТ и ФДГ.

С учетом эволюционной теории роста глиальных опухолей, а именно доказанного факта появления участков анаплазии в структуре ДА без лечения, и трансформации АА со временем в ГБ, наличие стойких взаимосвязей пластического и энергетического обменов в ядре астроцитарных опухолей (Grade II и III) и зоне отека/инфильтрации ГБ подтверждает, что последняя фактически соответствует ядру более доброкачественных типов глиом. Данный процесс выглядит более, чем логично, однако требует дальнейшего проведения исследований с морфологическим подтверждением результатов [31-33].

Олигодендроглиомы в свою очередь не продемонстрировали какой-либо взаимосвязи процессов катаболизма и анаболизма во всем визуализируемом по МРТ объеме опухоли (зона 1+2), а вот в области условно интактной мозговой ткани в группе АОД была выявлена выраженная отрицательная взаимосвязь процессов пластического и энергетического обмена. При этом по числовым значениям именно в этой группе глиом в зоне 3 (интактное вещество мозга по периферии опухоли) показатели ИН ФДГЗ были наиболее близки к физиологическим. Таким образом, данный феномен, отражающий

соответствие высокого потребления глюкозы (на уровне здорового мозгового вещества) минимальному уровню мембранно-строительной активности в ткани, не соответствует процессам, происходящим в здоровом мозговом веществе контралатерального полушария, где нами была выявлена стойкая положительная взаимосвязь уровня накопления обоих РФП.

При анализе особенностей корреляции параметров Пмах (скорости доставки РФП) в зоне 3 в группе ГБ была выявлена достоверная положительная взаимосвязь процессов поступления метионина и глюкозы в ткани. Известно, что наличие положительной корреляции может характеризовать зависимость процессов друг от друга, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. В данном случае выраженное снижение скорости доставки обоих РФП в зоне 3, представленное достоверно более низкими абсолютными значениями Пмах в ГБ, может подтверждать высказанное выше предположение о наличии эффекта обкрадывания ядром этих опухолей прилежащих тканей, в том числе не измененных по данным МРТ.

#### **Выводы.**

В данной работе при сопоставлении данных МРТ и ПЭТ/КТ с МЕТ и ФДГ были изучены особенности пластического и энергетического обмена в структуре глиальных опухолей головного мозга различных гистологических подтипов и степеней дифференцировки. Полученные паттерны распределения РФП в различных отделах опухоли и за ее пределами, а также выявленные интересные достоверные корреляционные взаимосвязи процессов ката- и анаболизма в зонах ядра, отека/инфильтрации и интактного мозгового вещества, приближают нас к более полному пониманию фундаментальных процессов метаболизма глиом.

По результатам совместного применения ПЭТ/КТ с двумя РФП, МЕТ остается препаратом выбора в структуре алгоритма предоперационной диагностики глиом для поиска очагов наибольшей злокачественности опухолевой тка-

ни («ядро опухоли») для планирования хирургического лечения и/или СТБ. Применение ФДГ актуально в рамках оценки границ опухолевого роста, вследствие статистически значимо более низкого уровня энергетического метаболизма в зоне отека/инфильтрации по сравнению с прилежащей зоной интактного мозгового вещества. При этом сопоставление ПЭТ/КТ изображений с данными МРТ является обязательным.

Изученные параметры динамического распределения обоих РФП в первые минуты исследования (Пмах) в большей степени, по нашему мнению, связаны с особенностями неоваскуляризации опухолевой ткани, что в дальнейшем требует сопоставления как с широко известными методиками КТ и МР-перфузии, так и с параметрами потребления кислорода опухолью по данным ПЭТ/КТ.

Полученные результаты позволяют нам улучшить понимание фундаментальных процессов роста и трансформации глиальных опухолей головного мозга. Однако отсутствие морфологической верификации изменений в области отека/инфильтрации и зоне интактного вещества мозга требует проведения дальнейших исследований на большей выборке пациентов с комплексным мультидисциплинарным подходом в планировании СТБ и хирургического лечения таких пациентов, а также дальнейшего их наблюдения до момента прогрессирования с целью ретроспективного анализа зон продолженного роста и оценки факторов неблагоприятного прогноза опухолевого роста на этапе первичной диагностики.

#### **Благодарности.**

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 18-15-00337 «Неинвазивное изучение энергетического метаболизма опухолей головного мозга»)

#### **Конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### **Список литературы:**

1. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J. S. *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016*. *Neuro-Oncology*. 2019; 21 (5): v1–v100. DOI: 10.1093/neuonc/noz150
2. Кобяков Г.Л., Бекяшев А.Х., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Насхлеташвили Д.Р., Потапов А.А. и др. *Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы*. 2018; *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2018; 3 (2): 83–99. DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–83–99
3. Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figa-

rella-Branger D., Cavenee W. K., et al. *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. *Acta Neuropathologica*. 2016; 131 (6): 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1

4. Weller M., Van Den Bent M., Tonn J.C., Stupp R., Preusser M., Cohen-Jonathan-Moyal E., Bendszus M. *European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas*. *The Lancet Oncology*. 2017; 18 (6): 315–329. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30194-8

5. Law I., Albert N.L., Arbizu J., Boellaard R., Drzezga A., Galldiks N et al. *Joint EANM/EANO/RANO practice guide-*

- lines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018; 46 (3): 540-557. DOI: 10.1007/s00259-018-4207-9
6. Laukamp K. R., Lindemann F., Weckesser M., Hesselmann V., Ligges S., Wölfer J., et al. Multimodal Imaging of Patients With Gliomas Confirms 11C-MET PET as a Complementary Marker to MRI for Noninvasive Tumor Grading and Intraindividual Follow-Up After Therapy. *Molecular Imaging*. 2017; 16: 1-12. DOI: 10.1177/1536012116687651
7. Singhal T., Narayanan T.K., Jacobs M.P., Bal C., Mantil J. C. 11C-Methionine PET for Grading and Prognostication in Gliomas: A Comparison Study with 18F-FDG PET and Contrast Enhancement on MRI. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012; 53 (11): 1709-1715. DOI: 10.2967/jnumed.111.102533
8. Туркин А.М., Погосбеян Э.А., Тонян А.С., Шульц Е.И., Максимов И.И., Долгушин М.Б., и др. Диффузионная куртозисная МРТ в оценке перитуморального отека глиобластом и метастазов в головной мозг. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (4): 97-112. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-97-112
9. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбеян Э.А., Фадеева Л.М., Горяинов С.А., Баев А.А., и др. ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2018; 82 (6): 15-22. DOI: 10.17116/1607-0763-2018-82-06-15
10. Тюрина А.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Баталов А.И., Захарова Н.Е., Подопригора А.Е., и др. Протонная 3D-МР-спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2019; 23(3): 8-18. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-8-18
11. Lin L, Xue Y, Duan Q et al. The role of cerebral blood flow gradient in peritumoral edema for differentiation of glioblastomas from solitary metastatic lesions. *Oncotarget* 2016; 7: 69051-69059. [PubMed: 27655705]
12. Server A, Josefsen R, Kulle B et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiologica*. 2010; 51: 316-325. [PubMed: 20092374]
13. Server A, Orheim TE, Graff BA et al. Diagnostic examination performance by using microvascular leakage, cerebral blood volume, and blood flow derived from 3-T dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in the differentiation of glioblastoma multiforme and brain metastasis. *Neuroradiology*. 2011; 53: 319-330. [PubMed:20625709]
14. Tsougos I, Svolos P, Kousi E et al. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3T. *Cancer Imaging*. 2012; 12: 423-436. [PubMed: 23108208]
15. Han C, Huang S, Guo J et al. Use of a high b-value for diffusion weighted imaging of peritumoral regions to differentiate high-grade gliomas and solitary metastases. *J Magn Reson Imaging*. 2014; 42: 80-86. [PubMed: 25223489]
16. Вихрова Н.Б., Постнов А.А., Калаева Д.Б., Хохлова Е.В., Балахонов А.Б., Пыжик Е.В. и др. Позитронно-эмиссионная томография с 11C-метионином и 18F-фтордезоксиглюкозой в неинвазивной дифференциальной диагностике анапластических астроцитом и глиобластом. *Радиология-практика*. 2020; 80 (2): 8-19.
17. Пронин И.Н., Хохлова Е.В., Конакова Т.А., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И., Баталов А.И., Постнов А.А. Применение ПЭТ-КТ с 11C-метионином в первичной диагностике глиом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (8): 51-56. DOI: 10.17116/jneuro202012008151
18. Скворцова Т. Ю., Захс Д. В., Гурчин А. Ф. ПЭТ с 11C-метионином в диагностике глиальных опухолей головного мозга. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016; 27 (4): 61-69.
19. Katsanos A.H., Alexiou G.A., Fotopoulos A.D., Jabbour P., Kyritsis A.P., Sioka C. Performance of 18F-FDG, 11C-Methionine, and 18F-FET PET for Glioma Grading. *Clinical Nuclear Medicine*. 2019; 44 (11): 864-869. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002654
20. Jung J., Ahn B.C. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain tumor research and treatment*. 2018; 6 (2): 47-53. DOI: 10.14791/btrt.2018.6.e13
21. Kato T., Shinoda J., Oka N., Miwa K., Nakayama N., Yano H., et al. Analysis of 11C-methionine Uptake in Low-Grade Gliomas and Correlation with Proliferative Activity. *American Journal of Neuroradiology*. 2008; 29 (10): 1867-1871. DOI: 10.3174/ajnr.A1242.
22. Quartuccio N., Laudicella R., Vento A., Pignata S., Mattoli M. V., Filice R., et al. The Additional Value of 18F-FDG PET and MRI in Patients with Glioma: A Review of the Literature from 2015 to 2020. *Diagnostics*. 2020; 10 (6), 357. DOI: 10.3390/diagnostics10060357
23. Takahashi M., Soma T., Mukasa A., Tanaka S., Yanagisawa S., Momose, T. Pattern of FDG and MET Distribution in High- and Low-Grade Gliomas on PET Images. *Clinical Nuclear Medicine*. 2019; 44 (4): 265-271. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002460
24. Takei H, Shinoda J, Ikuta S, Maruyama T, Muragaki Y, Kawasaki T, et al. Usefulness of positron emission tomography for differentiating gliomas according to the 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Journal of neurosurgery*. 2019; 133: 1010-1019. DOI: 10.3171/2019.5.JNS19780
25. Shaw T.B., Jeffree R.L., Thomas P., Goodman S., Debowski M., Lwin Z., Chua B. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of glioma. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2019; 63: 650-656. DOI: 10.1111/1754-9485.12929
26. Treglia G., Muoio B., Trevisi G., Mattoli M. V., Albano D., Bertagna F., Giovanella L. Diagnostic Performance and Prognostic Value of PET/CT with Different Tracers for Brain Tumors: A Systematic Review of Published Meta-Analyses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (19): 4669. DOI: 10.3390/ijms20194669
27. Kinoshita M., Arita H., Goto T., Okita Y., Isohashi K., Watabe T., et al. A Novel PET Index, 18F-FDG-11C-Methionine Uptake Decoupling Score, Reflects Glioma Cell Infiltration. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012; 53 (11): 1701-1708. DOI: 10.2967/jnumed.112.104992
28. Nomura Y., Asano Y., Shinoda J., Yano H., Ikegame Y., Kawasaki T., et al. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018; 138 (3): 649-658. DOI: 10.1007/s11060-018-2834-4
29. Okubo S., Zhen H.N., Kawai N., Nishiyama Y., Haba R., Tamiya, T. Correlation of l-methyl-11C-methionine (MET) uptake with l-type amino acid transporter 1 in human gliomas. *Journal*

of Neuro-Oncology. 2010; 99 (2): 217–225. DOI: 10.1007/s11060-010-0117-9

30. Nawashiro H., Otani N., Uozumi Y., Ooigawa H., Toyooka T., Suzuki T., et al. High expression of L-type amino acid transporter 1 in infiltrating glioma cells. *Brain Tumor Pathology*. 2005; 22 (2): 89–91. DOI: 10.1007/s10014-005-0188-z

31. Galldiks N., Stoffels G., Ruge M.I., Rapp M., Sabel M., Reifenger G., et al. Role of O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET as a Diagnostic Tool for Detection of Malignant Progression in Patients with Low-Grade Glioma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013; 54 (12): 2046–2054. DOI: 10.2967/jnumed.113.123836

### References:

1. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman, H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J. S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*. 2019; 21 (5): v1–v100. DOI: 10.1093/neuonc/noz150

2. Kobayakov G.L., Bekyashev A.Kh., Golanov A.V., Konovalov A.N., Naskhletashvili D.R., Potapov A.A. and other Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. 2018; *Malignant Tumors: Practical Recommendations from RUSSCO*. 2018; 3 (2): 83–99. DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–83–99 (in Russian).

3. Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W. K., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016; 131 (6): 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1

4. Weller M., Van Den Bent M., Tonn J.C., Stupp R., Preusser M., Cohen-Jonathan-Moyal E., Bendszus M. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*. 2017; 18 (6): 315–329. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30194-8

5. Law I., Albert N.L., Arbizu J., Boellaard R., Drzezga A., Galldiks N et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018; 46 (3): 540–557. DOI: 10.1007/s00259-018-4207-9

6. Laukamp K. R., Lindemann F., Weckesser M., Hesselmann V., Ligges S., Wölfer J., et al. Multimodal Imaging of Patients With Gliomas Confirms 11C-MET PET as a Complementary Marker to MRI for Noninvasive Tumor Grading and Intraindividual Follow-Up After Therapy. *Molecular Imaging*. 2017; 16: 1–12. DOI: 10.1177/1536012116687651

7. Singhal T., Narayanan T.K., Jacobs M.P., Bal C., Mantil J. C. 11C-Methionine PET for Grading and Prognostication in Gliomas: A Comparison Study with 18F-FDG PET and Contrast Enhancement on MRI. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012; 53 (11): 1709–1715. DOI: 10.2967/jnumed.111.102533

8. Turkin A.M., Pogosbekyan E.L., Tonoyan A.S., Shultz E.I., Maksimov I.I., Dolgushin M.B., et al. Diffusion kurtosis MRI in the assessment of peritumoral edema of glioblastomas and brain metastases. *Medical imaging*. 2017; 21 (4): 97–112. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-97-112 (in Russian).

9. Batalov AI, Zakharova NE, Pogosbekyan EL, Fadeeva LM, Goryainov SA, Baev AA, et al. ASL perfusion in the preoperative diagnosis of supratentorial gliomas. *Questions of neurosurgery*

32. Jakola A.S., Myrmet K.S., Kloster R, Torp S.H, Lindal S, Unsgård G, Solheim O. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *Journal of the American Medical Association*. 2012; 308 (18): 1881–1888. DOI: 10.1001/jama.2012.12807

33. Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., von Deimling A., Duffau H., Frénay M., et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *European journal of neurology*. 2010; 17 (9): 1124–1133. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.

named after N.N. Burdenko. 2018; 82 (6): 15–22. DOI: 10.17116/neiro20188206115 (in Russian).

10. Tyurina AN, Pronin IN, Fadeeva LM, Batalov AI, Zakharova NE, Podoprigora AE, et al. Proton 3D-MR spectroscopy in the diagnosis of glial brain tumors. *Medical imaging*. 2019; 23(3): 8–18. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-8-18 (in Russian).

11. Lin L, Xue Y, Duan Q et al. The role of cerebral blood flow gradient in peritumoral edema for differentiation of glioblastomas from solitary metastatic lesions. *Oncotarget* 2016; 7: 69051–69059.[PubMed: 27655705]

12. Server A, Josefsen R, Kulle B et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiologica*. 2010; 51: 316–325. [PubMed: 20092374]

13. Server A, Orheim TE, Graff BA et al. Diagnostic examination performance by using microvascular leakage, cerebral blood volume, and blood flow derived from 3-T dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in the differentiation of glioblastoma multiforme and brain metastasis. *Neuroradiology*. 2011; 53: 319–330. [PubMed:20625709]

14. Tsougos I, Svolos P, Koussi E et al. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3T. *Cancer Imaging*. 2012; 12: 423–436. [PubMed: 23108208]

15. Han C, Huang S, Guo J et al. Use of a high b-value for diffusion weighted imaging of peritumoral regions to differentiate high-grade gliomas and solitary metastases. *J Magn Reson Imaging*. 2014; 42: 80–86. [PubMed: 25223489]

16. Vikhrova N.B., Postnov A.A., Kalaeva D.B., Khokhlova E.V., Balakhonov A.B., Pyzhik E.V. et al. Positron emission tomography with 11C-methionine and 18F-fluorodeoxyglucose in non-invasive differential diagnosis of anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Radiology practice*. 2020; 80 (2): 8-19 (in Russian).

17. Pronin I.N., Khokhlova E.V., Konakova T.A., Maryashev S.A., Pitskhelauri D.I., Batalov A.I., Postnov A.A. Application of PET-CT with 11C-methionine in the primary diagnosis of gliomas. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2020; 120 (8): 51–56. DOI: 10.17116/jneuro202012008151 (in Russian).

18. Skvortsova T. Yu., Zakhs D. V., Gurchin A. F. PET with 11C-methionine in the diagnosis of glial brain tumors. *Bulletin of the Russian Oncology Center N.N. Blokhin Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 27 (4): 61–69 (in Russian).

19. Katsanos A.H., Alexiou G.A., Fotopoulos A.D., Jabbour P., Kyritsis A.P., Sioka C. Performance of 18F-FDG, 11C-Methionine, and 18F-FET PET for Glioma Grading. *Clinical Nuclear Medicine*. 2019; 44 (11): 864–869. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002654

20. Jung J., Ahn B.C. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain tumor research and treatment*. 2018; 6 (2): 47-53. DOI: 10.14791/btrt.2018.6.e13
21. Kato T., Shinoda J., Oka N., Miwa K., Nakayama N., Yano H., et al. Analysis of 11C-methionine Uptake in Low-Grade Gliomas and Correlation with Proliferative Activity. *American Journal of Neuroradiology*. 2008; 29 (10): 1867–1871. DOI: 10.3174/ajnr.A1242.
22. Quartuccio N., Laudicella R., Vento A., Pignata S., Mattoli M. V., Filice R., et al. The Additional Value of 18F-FDG PET and MRI in Patients with Glioma: A Review of the Literature from 2015 to 2020. *Diagnostics*. 2020; 10 (6), 357. DOI: 10.3390/diagnostics10060357
23. Takahashi M., Soma T., Mukasa A., Tanaka S., Yanagisawa S., Momose, T. Pattern of FDG and MET Distribution in High- and Low-Grade Gliomas on PET Images. *Clinical Nuclear Medicine*. 2019; 44 (4): 265–271. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002460
24. Takei H, Shinoda J, Ikuta S, Maruyama T, Muragaki Y, Kawasaki T, et al. Usefulness of positron emission tomography for differentiating gliomas according to the 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Journal of neurosurgery*. 2019; 133: 1010-1019. DOI: 10.3171/2019.5.JNS19780
25. Shaw T.B., Jeffree R.L., Thomas P., Goodman S., Debowski M., Lwin Z., Chua B. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of glioma. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2019; 63: 650-656. DOI: 10.1111/1754-9485.12929
26. Treglia G., Muoio B., Trevisi G., Mattoli M. V., Albano D., Bertagna F., Giovanella L. Diagnostic Performance and Prognostic Value of PET/CT with Different Tracers for Brain Tumors: A Systematic Review of Published Meta-Analyses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (19): 4669. DOI: 10.3390/ijms20194669
27. Kinoshita M., Arita H., Goto T., Okita Y., Isohashi K., Watabe T., et al. A Novel PET Index, 18F-FDG-11C-Methionine Uptake Decoupling Score, Reflects Glioma Cell Infiltration. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012; 53 (11): 1701–1708. DOI: 10.2967/jnumed.112.104992
28. Nomura Y., Asano Y., Shinoda J., Yano H., Ikegame Y., Kawasaki T., et al. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018; 138 (3): 649–658. DOI: 10.1007/s11060-018-2834-4
29. Okubo S., Zhen H.N., Kawai N., Nishiyama Y., Habu R., Tamiya, T. Correlation of l-methyl-11C-methionine (MET) uptake with l-type amino acid transporter 1 in human gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2010; 99 (2): 217–225. DOI: 10.1007/s11060-010-0117-9
30. Nawashiro H., Otani N., Uozumi Y., Ooigawa H., Toyooka T., Suzuki T., et al. High expression of L-type amino acid transporter 1 in infiltrating glioma cells. *Brain Tumor Pathology*. 2005; 22 (2): 89–91. DOI: 10.1007/s10014-005-0188-z
31. Galldiks N., Stoffels G., Ruge M.L., Rapp M., Sabel M., Reifenberger G., et al. Role of O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET as a Diagnostic Tool for Detection of Malignant Progression in Patients with Low-Grade Glioma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013; 54 (12): 2046–2054. DOI: 10.2967/jnumed.113.123836
32. Jakola A.S., Myrmet K.S., Kloster R, Torp S.H, Lindal S, Unsgård G, Solheim O. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *Journal of the American Medical Association*. 2012; 308 (18): 1881-1888. DOI: 10.1001/jama.2012.12807
33. Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., von Deimling A., Duffau H., Fréney M., et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *European journal of neurology*. 2010; 17 (9): 1124–1133. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВАЦИИ/ДЕАКТИВАЦИИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ С ПОМОЩЬЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МРТ

Устюжанин Д.В.<sup>1</sup>, Беляевская А.А.<sup>1</sup>, Морозова Я.В.<sup>1</sup>, Зашезова М.Х.<sup>1</sup>,  
Шария М.А.<sup>1,2</sup>, Кропотов Ю.Д.<sup>3</sup>, Коновалов Р.Н.<sup>4</sup>, Смулевич А.А.<sup>5</sup>,  
Смирнов В.Н.<sup>1</sup>, Терновой С.К.<sup>1,2</sup>

1 - Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. г. Москва, Россия.

2 – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). г. Москва, Россия.

3 - Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН. г. Санкт-Петербург, Россия.

4 - Научный центр неврологии РАН. г. Москва, Россия.

5 - Научный центр психического здоровья. г. Москва, Россия.

**Цель исследования.** Выявить зоны активации/деактивации коры головного мозга у пациентов с шизофренией методом функциональной МРТ (фМРТ) с использованием двойной парадигмы, включающей когнитивное задание и запоминание.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 15 пациентов с шизофренией (мужчины, средний возраст  $30 \pm 5$  лет) в стадии ремиссии. Всем пациентам выполнялась стандартная и функциональная МРТ с использованием двойной парадигмы с когнитивной нагрузкой (счет – вычитание из 100 по 7) и заданием на запоминание слова. МРТ выполнялась на томографе с напряженностью поля 3 Тл. Обработка полученных данных производилась с помощью программного обеспечения SPM8 – Statistical Parametric Mapping (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) на базе MATLAB.

**Результаты.** У пациентов с шизофренией была выявлена статистически значимая зона деактивации переднего компонента вербальной рабочей памяти, включая поля Бродмана 9 и 10 ( $p_{FWECorr} < 0,001$ ). Кроме того, исследование показало зону деактивации левой лимбической доли в задних отделах левой поясной извилины, поле Бродмана 23 ( $p_{FWECorr} < 0,001$ ). В левой нижней теменной извилине (соответствует локализации заднего компонента краткосрочной памяти) была обнаружена статистически значимая зона активации коры головного мозга ( $p_{FWECorr} < 0,001$ ).

**Выводы.** Полученные результаты подтверждают эффективность применения двойной парадигмы с когнитивным заданием и запоминанием для диагностики зон активности коры головного мозга у пациентов с шизофренией. Выявленные зоны деактивации в лобной коре и лимбической системе, а также зона активации в теменной коре, важны для понимания патогенеза шизофрении и в будущем могут быть использованы в других исследованиях для изучения влияния различных методов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: фМРТ, шизофрения, активация нейронов, краткосрочная рабочая память, лимбическая система.

Контактный автор: Устюжанин Д.В., e-mail: [d-ust@yandex.ru](mailto:d-ust@yandex.ru),

Для цитирования: Устюжанин Д.В., Беляевская А.А., Морозова Я.В., Зашезова М.Х., Шария М.А., Кропотов Ю.Д., Коновалов Р.Н., Смулевич А.А., Смирнов В.Н., Терновой С.К. Исследование активации/деактивации коры головного мозга у пациентов с шизофренией с помощью функциональной МРТ. REJR 2021; 11(2):83-89. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-83-89.

Статья получена: 12.11.20

Статья принята: 25.03.21

**BRAIN ACTIVATION/DEACTIVATION EVALUATION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA USING FUNCTIONAL MRI**

Ustyuzhanin D.<sup>1</sup>, Beliaevskaia A.<sup>1</sup>, Morozova Ya.<sup>1</sup>, Zashezova M.<sup>1</sup>, Shariya M.<sup>1,2</sup>, Kropotov J.<sup>3</sup>, Konovalov R.<sup>4</sup>, Smulevich A.<sup>5</sup>, Smirnov V.<sup>1</sup>, Ternovoy S.<sup>1,2</sup>

1 - National Research Center of Cardiology. Moscow, Russia.

2 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia.

3 - N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences. Saint-Petersburg, Russia.

4 - Research Center of Neurology. Moscow, Russia.

5 - Mental Health Research Center. Moscow, Russia.

**Purpose.** To evaluate the brain activation/deactivation patterns using a dual task fMRI with cognitive load and memory exercise in patients with schizophrenia.  
**Materials and methods.** The study involved 15 patients with schizophrenia (males, aged 30±5 years) in remission. All patients underwent standard and functional 3 T MRI with dual task: backwards counting by 7 from 100 as a cognitive load and instruction to keep in mind the exact word during the test as a memory exercise. The fMRI data was processed using the SPM8 – Statistical Parametric Mapping software (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) based on MATLAB.

**Results.** In patients with schizophrenia, a statistically significant zone of deactivation in the anterior component of the verbal working memory was detected, including Brodmann areas 9 and 10 (pFWEcorr < 0,001). A zone of deactivation of the left limbic lobe in the left posterior cingulate gyrus was revealed, Brodmann area 23 (pFWEcorr < 0,001). A significant activation zone in the posterior component of working memory in the left inferior parietal gyrus was found (pFWEcorr < 0,001).

**Conclusions.** The results of this study confirm the effectiveness of dual task paradigm with cognitive load and memory exercise for cortical activation evaluation in patients with schizophrenia. Deactivation zones in frontal cortex and in limbic lobe, activation zone in temporal cortex are important for understanding the pathogenesis of schizophrenia, and in the future can be used in other studies to assess the impact of different treatment methods.

Keywords: fMRI, schizophrenia, neuronal activation, short-term working memory, limbic system.

Corresponding author: Ustyuzhanin D., e-mail: d-ust@yandex.ru

For citation: Ustyuzhanin D., Beliaevskaia A., Morozova Ya., Zashezova M., Shariya M., Kropotov J., Konovalov R., Smulevich A., Smirnov V., Ternovoy S. Brain activation/deactivation evaluation in patients with schizophrenia using functional MRI. REJR 2021; 11(2):83-89. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-83-89.

Received: 12.11.20

Accepted: 25.03.21

**Ф**ункциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) – метод, позволяющий дополнить стандартные анатомические изображения МРТ высокой качеством информацией, иллюстрирующей активность коры головного мозга. Это сыграло важную роль в понимании нейробиологии мозговых процессов, а также сделало возможным визуализацию когнитивных процессов [1, 2].

Шизофрения – это психическое расстройство, характеризующееся значительными изменениями восприятия, мыслей, настроения и поведения. Заболевание определяется сочетанием

продуктивных (галлюцинации, бред и формальные нарушения мышления) и негативных (аволиции, алогии, анергии и ангедонии) симптомов. Кроме того, у пациентов наблюдаются выраженные когнитивные нарушения такие, как нарушения исполнительных функций, рабочей памяти и внимания. Когнитивные нарушения – самые ранние и наиболее часто встречающиеся проявления шизофрении. Они часто появляются задолго до начала болезни на продромальной стадии и могут присутствовать в раннем подростковом или детском возрасте. Вместе позитивные, негативные симптомы и когнитивный дефицит приводят к тому, что у людей, стра-

дающих шизофренией, на всю жизнь возникают интеллектуальные, профессиональные, межличностные и социальные нарушения [3].

Рабочая память – это важнейшая операция когнитивного контроля. Предыдущие исследования показали, что дефицит рабочей памяти у больных шизофренией связан с нарушениями префронтальной коры и лобно-височной дисфункцией [4]. Мозговые механизмы вербальной рабочей памяти были изучены у здоровых людей с помощью фМРТ. Исследования подтвердили модель «фонологической петли» Бэддели [5]. Модель включает моторно-артикуляторный компонент («субвокальная репетиционная система») и объём пассивной памяти («кратковременный фонологический запас»). Первый компонент связан с передней речевой системой (левая нижняя лобная извилина, премоторная кора, передний островок и двусторонняя дополнительная моторная зона. Второй компонент связан с задней речевой системой (левая височно-теменная кора и нижняя теменная кора) [6]. Многочисленные исследования с помощью фМРТ выявили гипоактивацию как лобных, так и задних компонентов при шизофрении [7].

Большинство исследователей в качестве парадигмы для фМРТ у пациентов с шизофренией используют «задачу N-назад» («N-back task»), в которой пациенту показывают ряд визуальных образов, цифр, букв или слов, а он должен в памяти воспроизвести тот образ, который демонстрировался N позиций ранее (чаще всего 1, 2 или 3 позиции назад) [8]. Однако в ряде исследований указывается, что использование этой парадигмы затруднительно у пациентов с шизофренией за счет сложности ее выполнения и ограничения возможностей контроля точности ее осуществления во время фМРТ [9]. Поэтому нами была предложена специально разработанная двойная парадигма для исследования нарушений рабочей памяти и когнитивных процессов у пациентов с шизофренией. Она подразумевает когнитивную нагрузку в виде непрерывного счета (вычитание от 100 по 7), а также задействование краткосрочной памяти в виде запоминания заданного перед экспериментом фМРТ слова.

#### **Цель исследования.**

Выявить зоны активации/деактивации коры головного мозга у пациентов с шизофренией методом фМРТ с использованием новой двойной парадигмы, включающей когнитивное задание и запоминание.

#### **Материалы и методы.**

В исследование было включено 15 пациентов с шизофренией (мужчины, возраст  $35 \pm 5$  лет). Критерии включения: подтвержденный диагноз «шизофрения» в стадии ремиссии при

консультации психиатра, наличие предыдущих госпитализаций по поводу основного заболевания, стабильная поддерживающая терапия нейрорептиками без изменения дозы в течение предыдущих 3 месяцев, отсутствие сопутствующей неврологической патологии и/или алкогольной/наркотической зависимости. Подбор пациентов проводился в Научном центре психического здоровья, исследование фМРТ выполнялось в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии. Протокол исследования был утвержден Этическим комитетом обоих институтов. Все пациенты давали письменное информированное согласие на включение в исследование и проводимые процедуры.

Участникам была проведена стандартная и функциональная МРТ на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva 3 Тл. При фМРТ использовалась блоковая парадигма. Исследование состояло из шести последовательных блоков (рис. 1), каждый из которых включал задание (30 с) и период отдыха (30 с). В качестве задания использовалась двойная парадигма: обратный счет – вычитание из 100 по 7 в качестве когнитивной нагрузки, а также удержание в памяти заданного случайного слова, которое отображалось в течение 10 секунд перед экспериментом фМРТ. В периоде отдыха пациент находился в покое без выполнения каких-либо инструкций. Все участники были заранее обучены выполнению экспериментальных задач. Команды для выполнения задания или отдыха отображались визуально с помощью специального оборудования, проецирующего изображения в канал томографа. Первые 30 секунд сбора данных были исключены из анализа для приведения системы в состояние равновесия.

Протокол фМРТ включал анатомическое (трехмерная T1-взвешенная импульсная последовательность высокого разрешения, TR = 7,5 мс, TE = 3,5 мс, поле изображения 25x25x15 см, матрица 228x228, угол отклонения = 8°, толщина срезов = 1,1 мм, количество срезов 250) и функциональное исследование (T2\*-взвешенная градиентная эхо-планарная последовательность, TR = 3000 мс, TE = 35 мс, поле изображения 23x23x12 см, матрица 96x96, угол отклонения = 90°, толщина срезов = 4 мм, количество срезов 30). Каждый период отдыха или задания выполнялось 10 повторений TR (10 x 3000 мс = 30 с), продолжительность каждого блока отдых + задание составила 1 минуту, суммарная продолжительность эксперимента фМРТ составила 6 минут 30 секунд (рис. 1).

Обработка данных проводилась с помощью программы SPM8 – Statistical Parametric Mapping (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging,

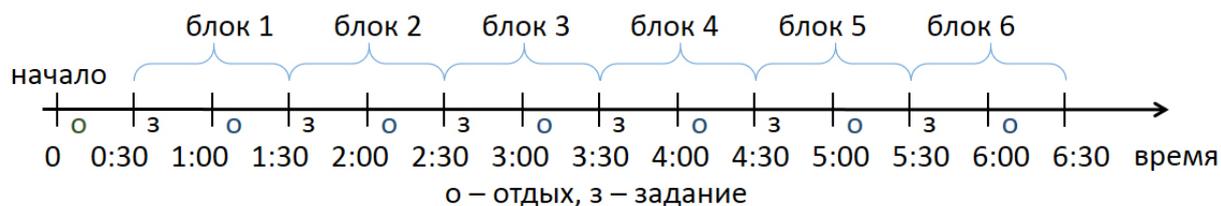


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. Схема эксперимента фМРТ.**

Первый период отдыха (помечено зеленой «о») не включался в обработку данных для достижения системой равновесного состояния. Всего анализировалось 6 блоков, состоящих из задания (помечено «з») и отдыха (помечено «о»).

**Fig. 1. fMRI paradigm design.**

The first rest period (indicated green “o”) was discarded to ensure reaching the equilibrium. Six consecutive blocks were analyzed. Each block included task (indicated “з”) and rest (indicated “o”) periods.

London, UK) на базе MATLAB. Анатомические изображения каждого пациента приводились к стандартизованному пространству по электронному атласу анатомических структур (использовался атлас Монреальского неврологического института – Montreal Neurological Institute MNI 152). Нормализованные изображения сглаживались с использованием изотропного гауссова ядра 8 мм. Для каждого вокселя была построена линейная модель для отображения изменения сигнала BOLD вследствие выполнения задания. Групповые карты строились с помощью t-теста (one-sample t-test), достоверной считалась активация/деактивация при статистической значимости  $p_{FWEcorr} < 0,05$  (с использованием наиболее жесткой коррекции Family wise error – corrected), при пороге (T)  $\geq 2,8$ . Просмотр и представление зон активации осуществлялись в приложении SPM xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine).

**Результаты исследования.**

На стандартных анатомических изображениях МРТ головного мозга у всех пациентов не было выявлено структурных патологических изменений.

При анализе данных функциональной МРТ у пациентов с шизофренией была выявлена статистически значимая зона деактивации в лобной коре в области, соответствующей проекции переднего компонента рабочей памяти, включая поля Бродмана 9 и 10: MNI координаты пика зоны [-16; 54; 30],  $p_{FWEcorr} < 0,001$  (рис. 2).

Кроме того, у данных пациентов была обнаружена зона деактивации левой лимбической доли в задних отделах левой поясной извилины,

поле Бродмана 23: MNI координаты пика зоны [-2; -46; 22],  $p_{FWEcorr} < 0,001$  (рис. 3).

В левой нижней теменной извилине (соответствует заднему компоненту кратковременной рабочей памяти) была выявлена статистически значимая зона активации: MNI координаты пика зоны [-34; -50; 40],  $p_{FWEcorr} < 0,001$  (рис. 4).

**Обсуждение результатов.**

Данное исследование показало эффективность использования двойной парадигмы для функциональной МРТ с наличием когнитивной нагрузки и запоминания для пациентов с шизофренией. Парадигма позволила показать деактивацию переднего компонента краткосрочной рабочей памяти. Префронтальная кора играет важную роль в работе высших когнитивных функций таких, как планирование, решение проблем, рассуждение и восстановление эпизодической памяти [10]. Предыдущие исследования показали, что нарушение рабочей памяти у больных шизофренией тесно связано с деактивацией префронтальной коры. Поле Бродмана 10 участвует в модели рабочей памяти Бэддели [11]. Поле Бродмана 9 задействовано в краткосрочной памяти [12], а также участвует в функциях, важных в патогенезе шизофрении (самокритика и внимание к отрицательным эмоциям) [10].

В большинстве исследований для оценки рабочей памяти используется задача N-назад [8], что для пациентов с шизофренией чаще всего трудновыполнимо [9]. В данном исследовании мы использовали стандартную задачу для вовлечения когнитивной памяти – непрерывный счет с вычитанием от 100 по 7 [13], усовершенствовав ее дополнительным заданием

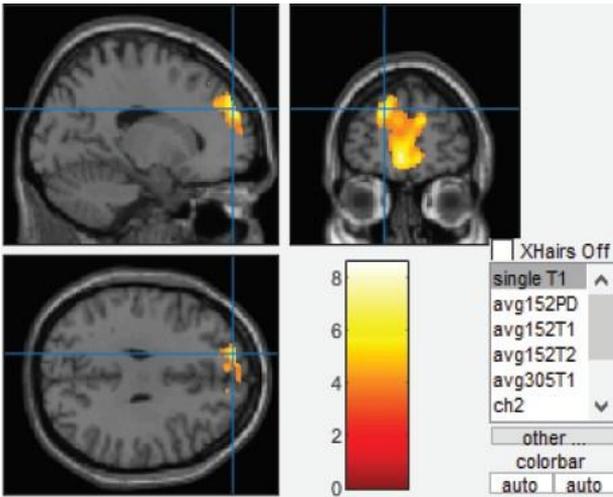


Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. фМРТ.**

Зона деактивации в лобной коре в области переднего компонента рабочей памяти, включая поля Бродмана 9 и 10 у пациентов с шизофренией.

**Fig. 2. fMRI.**

Deactivation zone in patients with schizophrenia in frontal cortex in the anterior component of the working memory, including Brodmann areas 9 and 10.

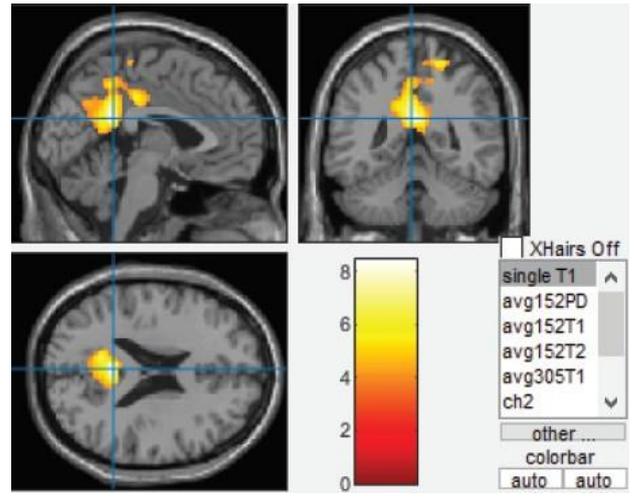


Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3. фМРТ.**

Зона деактивации левой лимбической доли в задних отделах левой поясной извилины у пациентов с шизофренией.

**Fig. 3. fMRI.**

Deactivation zone in patients with schizophrenia in the left limbic lobe in the left posterior cingulate gyrus.

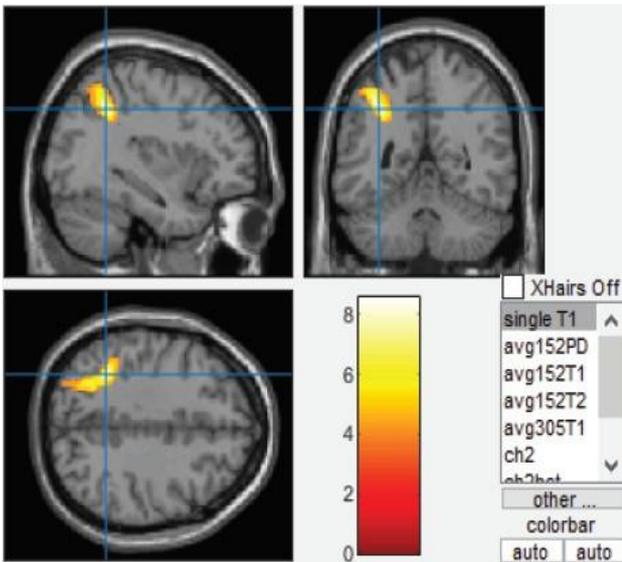


Рис. 4 (Fig. 4)

**Рис. 4. фМРТ.**

Зона активации в левой нижней теменной извилине у пациентов с шизофренией.

**Fig. 4. fMRI.**

Activation zone in patients with schizophrenia in the left inferior parietal gyrus. .

на запоминание слова. Именно с этим может быть связан тот результат, что на фоне стандартной для шизофрении деактивации переднего компонента памяти в лобной коре, в исследовании была выявлена зона активации, соответствующая заднему компоненту рабочей памяти в левой теменной доле.

Нарушение функционирования лимбической системы у пациентов с шизофренией хорошо известно из клинических проявлений заболевания. В некоторых исследованиях удалось показать морфологические изменения, которые могут быть основой этих нарушений. Так, в работе М. Хазнедара и соавт. было показано снижение метаболизма фтордезоксиглюкозы у пациентов с шизофренией в задних отделах поясной извилины с помощью ПЭТ [14]. В нашем исследовании удалось подтвердить эти данные, выявив зону деактивации коры в задних отделах левой поясной извилины.

Данная работа является частью более масштабного исследования, посвященного изучению клеточной терапии у пациентов с шизофренией. Предварительные результаты исследования опубликованы в журнале Schizophrenia Research [15].

Исследование имеет несколько ограничений, которые необходимо упомянуть. Работа была запланирована в качестве пилотного проекта, поэтому контрольная группа не набира-

лась. Однако, полученные результаты позволяют планировать дальнейшее исследование, в котором результаты фМРТ с использованием двойной парадигмы будут сопоставлены со стандартными задачами «N-назад». Также мы планируем исследование этой парадигмы в группе здоровых добровольцев. Вторым ограничением можно назвать небольшой объем исследованной группы пациентов – 15 человек. Тем не менее, такого объема материала оказалось достаточно для получения статистически значимых результатов с использованием наиболее жесткой коррекции (Family wise error correction).

**Выводы.**

Полученные результаты подтверждают эффективность применения двойной парадиг-

мы с когнитивным заданием и запоминанием для диагностики зон активности коры головного мозга у пациентов с шизофренией. Выявленные зоны деактивации в лобной коре и лимбической системе, а также зона активации в теменной коре, важны для понимания патогенеза шизофрении и в будущем могут быть использованы в других исследованиях для изучения влияния различных методов лечения данного заболевания.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Беляев А., Пек Кюнг К., Бреннан Н., Холодный А. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинике. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2014; 1: 14-23.
2. Пирадов М.А., Танашиян М.М., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н. Передовые технологии нейровизуализации. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2015; 4 (9): 11-18.
3. Tsung-Ung W. Woo. *Neurobiology of Schizophrenia Onset; Curr Top Behav Neurosci.* 2014; 16: 267-295. doi: 10.1007/7854\_2013\_243.
4. Kraguljac N.V., Srivastava A., Lahti A.C. *Memory Deficits in Schizophrenia: A Selective Review of Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Studies. Behav. Sci.* 2013; 3: 330-347.
5. Baddeley A. *Working memory: theories, models, and controversies. Annu Rev Psychol.* 2012; 63: 1-29.
6. Smith EE, Jonides J. *Neuroimaging analyses of human working memory. Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 12061-12068.
7. R. Hashimoto, K. Lee, A. Preus, RW. McCarley, CG. Wible. *An fMRI Study of Functional Abnormalities in the Verbal Working Memory System and the Relationship to Clinical Symptoms in Chronic Schizophrenia. Cereb Cortex.* 2010; 20 (1): 46-60.
8. Yaple ZA, Stevens WD, Arsalidou M. *Meta-analyses of the n-back working memory task: fMRI evidence of age-related changes in prefrontal cortex involvement across the adult lifespan. Neuroimage.* 2019; 196: 16-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.074. Epub 2019 Apr 4.
9. J.M. Jansmaa, N.F. Ramseyb, N.J.A. van der Weeb, R.S.

**References:**

1. Belyaev A., Peck Kyung K., Brennan N., Holodny A. *Clinical Application of Functional magnetic resonance imaging. Russian electronic journal of radiology,* 2014; 1: 14-23 (in Russian).
2. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotenkova M.V., Bryukhov V.V., Kremneva E.I., Kononov R.N. *State-of-the-art neuroimaging techniques. Annaly Nevrologii* 2015;4:9:11-18 (in Russian).
3. Tsung-Ung W. Woo. *Neurobiology of Schizophrenia Onset; Curr Top Behav Neurosci.* 2014; 16: 267-295. doi: 10.1007/7854\_2013\_243 1

10. Kahn D. *Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. Schizophrenia Research.* 2004; 68 (2-3): 159-171. doi:10.1016/S0920-9964(03)00127-0
11. Todd S.Braver, Susan R.Bongiolatti. *The Role of Frontopolar Cortex in Subgoal Processing during Working Memory. NeuroImage.* 2002; 15 (3): 523-536. doi:10.1006/nimg.2001.1019
12. Vanes, L.D., Mouchlianitis, E., Patel, K. et al. *Neural correlates of positive and negative symptoms through the illness course: an fMRI study in early psychosis and chronic schizophrenia. Sci Rep* 9, 14444 (2019) doi:10.1038/s41598-019-51023-0
13. Babiloni C, Ferretti A, Del Gratta C, et al. (May 2005). "Human cortical responses during one-bit delayed-response tasks: an fMRI study". *Brain Research Bulletin.* 65 (5): 383-90. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.01.013
14. Yarets M. Y., Sharova E. V., Smirnov A. S., Pogozbekyan A. L., Boldyreva G. N., Zaytsev O. S., Enikolopova E. V. *Analysis of the Structural-Functional Organization of a Counting Task in the Context of a Study of Executive Functions. Neuroscience and Behavioral Physiology* 2019; 49 (6): 694-703. DOI 10.1007/s11055-019-00789-x
15. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Shihabuddin L, New A, Siever LJ. *Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. Schizophr Res.* 2004; 71: 249-62.
16. Ternovoy S., Ustyuzhanin D., Morozova Ya., Shariya M., Roldan-Valadez E., Smirnov V. *Functional MRI evince the safety and efficacy of umbilical cord blood cells therapy in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research* 2020; 224-225C: 177-179. DOI 10.1016/j.schres.2020.09.028.

4. Kraguljac N.V., Srivastava A., Lahti A.C. *Memory Deficits in Schizophrenia: A Selective Review of Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Studies. Behav. Sci.* 2013; 3: 330-347.
5. Baddeley A. *Working memory: theories, models, and controversies. Annu Rev Psychol.* 2012; 63: 1-29.
6. Smith EE, Jonides J. *Neuroimaging analyses of human working memory. Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:12061-12068.
7. R. Hashimoto, K. Lee, A. Preus, RW. McCarley, CG. Wible. *An*

*fMRI Study of Functional Abnormalities in the Verbal Working Memory System and the Relationship to Clinical Symptoms in Chronic Schizophrenia. Cereb Cortex. 2010; 20 (1): 46-60.*

8. Yaple ZA, Stevens WD, Arsalidou M. *Meta-analyses of the n-back working memory task: fMRI evidence of age-related changes in prefrontal cortex involvement across the adult lifespan. Neuroimage 2019; 196: 16-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.074. Epub 2019 Apr 4.*

9. J.M. Jansmaa, N.F. Ramseyb, N.J.A. van der Weeb, R.S. Kahnb. *Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. Schizophrenia Research 2004; 68 (2-3): 159-171. 10.1016/S0920-9964(03)00127-0*

10. Todd S.Braver, Susan R.Bongiolatti. *The Role of Frontopolar Cortex in Subgoal Processing during Working Memory. NeuroImage. 2002; 15 (3): 523-536. doi:10.1006/nimg.2001.1019*

11. Vanes, L.D., Mouchlianitis, E., Patel, K. et al. *Neural correlates of positive and negative symptoms through the illness course: an fMRI study in early psychosis and chronic schizophrenia. Sci Rep 9, 14444 (2019) doi:10.1038/s41598-019-*

*51023-0*

12. Babiloni C, Ferretti A, Del Gratta C, et al. (May 2005). "Human cortical responses during one-bit delayed-response tasks: an fMRI study". *Brain Research Bulletin. 65 (5): 383-90. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.01.013*

13. Yarets M. Y., Sharova E. V., Smirnov A. S., Pogozbekyan A. L., Boldyreva G. N., Zaytsev O. S., Enikolopova E. V. *Analysis of the Structural-Functional Organization of a Counting Task in the Context of a Study of Executive Functions. Neuroscience and Behavioral Physiology 2019; 49(6): 694-703. DOI 10.1007/s11055-019-00789-x*

14. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Shihabuddin L, New A, Siever LJ. *Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. Schizophr Res. 2004;71:249-62.*

15. Ternovoy S., Ustyuzhanin D., Morozova Ya., Shariya M., Roldan-Valadez E., Smirnov V. *Functional MRI evince the safety and efficacy of umbilical cord blood cells therapy in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research 2020; 224-225C: 177-179. DOI 10.1016/j.schres.2020.09.028.*

**ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ ОБНАРУЖЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛЩИНЫ КОРТИКАЛЬНОГО СЛОЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Коноплева Л.В.<sup>1</sup>, Аль-Итхави Б.А.<sup>1</sup>, Ильясов К.А.<sup>1,2</sup>

1 - Институт Физики КФУ. г. Казань, Россия.

2 - Университетская клиника КФУ. г. Казань, Россия.

**И**зучение стабильности результатов обработки данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) при различных уровнях шума, параметрах протокола сканирования и положениях головы пациента.

**Материалы и методы.** Данные шести здоровых добровольцев были измерены с использованием различных протоколов сканирования на 1,5 Т клиническом МР- томографе Siemens Symphony с изотропным разрешением 1 мм<sup>3</sup>. Измерение толщины кортикального слоя было проведено с использованием двух программных пакетов – «CAT12» и «FreeSurfer». Обработка данных осуществлялась методами воксель-базированной и поверхностной морфометрии. Для адекватной оценки работы методов вся предварительная обработка данных осуществлялась только при помощи стандартных функций программных пакетов.

**Результаты.** Получаемые значения толщины кортикального слоя уменьшались не более чем на 5% при увеличении шума в данных на 60% (отношение сигнал-шум 15) и не зависели от использованных параметров протокола сканирования и положения головы пациента. Все изменения значений толщины кортикального слоя находились в пределах погрешности использованных методов обработки данных.

**Выводы.** Методы воксель-базированной и поверхностной морфометрии, реализованные в программных пакетах «CAT12» и «FreeSurfer», позволяют получать стабильные результаты вне зависимости от качества исходных данных.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография (МРТ), волюметрия, толщина кортикального слоя.

Контактный автор: Коноплева Л.В., e-mail: lidia.konopleva@gmail.com

Для цитирования: Коноплева Л.В., Аль-Итхави Б.А., Ильясов К.А. Оценка достоверности обнаружения изменений толщины кортикального слоя головного мозга человека по данным магнитно-резонансной томографии. REJR 2021; 11(2):90-105. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-90-104.

Статья получена: 25.06.20

Статья принята: 25.03.21

**ASSESSMENT OF DETECTION ACCURACY OF CHANGES IN THICKNESS OF HUMAN BRAIN CORTEX ACCORDING TO MRI DATA**

Konopleva L.V.<sup>1</sup>, B.A. Al Ithavi.<sup>1</sup>, Il'yasov K.A.<sup>1,2</sup>

1 - Institute of Physics, Kazan Federal University, Kazan.

2 - University Hospital of KFU, Kazan.

**P**urpose. The study of the stability of the results of MRI data processing at different noise levels, parameters of the scanning protocol and the position of the patient's head. Data pro-

cessing was carried out by voxel-based and surface morphometry methods.

**Materials and methods.** Data from six healthy volunteers were measured using various scanning protocols on a 1.5T Siemens Symphony clinical scanner with an isotropic resolution of 1 mm<sup>3</sup>. The measurement of the of the cortical thickness was carried out using two software packages - "CAT12" and "FreeSurfer". For an adequate comparison of the methods, all preliminary data processing was carried out only using standard software package functions.

**Results.** The obtained values of the cortical layer thickness decreased by 5% with an increase of the noise level by 60% (signal-to-noise ratio 15), and did not depend on the used parameters of the scanning protocol and the position of the patient's head. All changes in the values of the cortical layer thickness were within the error limits of the data processing methods.

**Conclusion.** Voxel-based and surface morphometry methods implemented in the «CAT12» and «FreeSurfer» software packages allow obtaining stable results regardless of the quality of the initial data.

Keywords: magnetic resonance imaging, volumetry, cortical thickness.

Corresponding author: Konopleva L.V., e-mail: lidia.konopleva@gmail.com

*For citation: Konopleva L.V., B.A. Al Ithavi., Il'yasov K.A. Assessment of detection accuracy of changes in thickness of human brain cortex according to MRI data. REJR 2021; 11(2):90-105. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-90-104.*

Received: 25.06.20

Accepted: 25.03.21

**М** агнитно-резонансная томография – неинвазивный метод, позволяющий получить представление как о механизмах развития головного мозга в норме, так и исследовать структурные изменения, вызванные различными патологическими процессами. Методы, используемые для анализа структурных данных, можно разделить на две большие группы – воксель-базирующая морфометрия [1] и поверхностная морфометрия [2]. Эти методы позволяют исследовать такие характеристики, как общий объем головного мозга [3, 4] объем серого и белого вещества головного мозга [5 – 7], толщина кортикальной поверхности [8 – 10], индекс фрактальности и гирификации [11 – 13].

Уменьшение толщины кортикального слоя может быть вызвано уменьшением числа нейронов или их деградацией [14], поэтому измерение толщины коры головного мозга является полезным инструментом при исследовании различных нейродегенеративных заболеваний таких, как болезнь Альцгеймера [15, 16], рассеянный склероз [17], шизофрения [10], болезнь Хантингтона [18] и др. Изменение толщины коры головного мозга с возрастом в норме позволяет судить о механизмах развития головного мозга [8, 9, 19, 20].

Кора больших полушарий головного мозга представляет из себя складчатую структуру со средней толщиной порядка 2,5

мм, от 1 до 4,5 мм в различных участках коры головного мозга [21]. Для оценки толщины кортикального слоя используют, как правило, трехмерные T1-взвешенные изображения с изотропным разрешением ~1 мм<sup>3</sup>. В работе [22] было показано, что не все существующие программные пакеты корректно обрабатывают изображения, имеющие более высокое разрешение (~0,5 мм<sup>3</sup>). Процесс измерения толщины кортикального слоя включает в себя сегментацию структурных данных на белое, серое вещество и цереброспинальную жидкость и оценку расстояния между границами белое вещество – серое вещество и серое вещество – цереброспинальная жидкость. В настоящий момент не существует единого подхода для оценки указанного расстояния между границами – во-первых, не существует строгого математического определения для толщины искривленных структур, во-вторых верификация полученных результатов практически невозможна, так как фиксация срезов головного мозга *ex vivo* ведет к серьезным изменениям в кортикальных структурах [22]. Существуют воксель-базируемые и поверхностные методы измерения толщины кортикального слоя [16]. Воксель-базируемые методы отличаются, как правило, малыми временами расчетов, однако поверхностные методы позволяют получать более точные результаты.

Вследствие того, что достижимое на данный момент разрешение МРТ-

изображений (~1 мм<sup>3</sup>) может быть значительно больше некоторых анатомических структур, эффект частичного объема может оказывать значительное влияние на получаемые результаты. Эффект частичного объема возникает в случае, если элемент изображения содержит больше одного типа тканей, интенсивность такого элемента будет представлять усреднение интенсивностей, характерных для «чистых» тканей. Например, в работах [2, 23] было показано, что эффект частичного объема может вызывать завышение получаемых значений толщины кортикального слоя. Существующие на сегодняшний момент методы включают в себя предварительную обработку данных, а также различные процедуры, существенно снижающие вероятность появления ошибочности результатов.

**Цель исследования.**

Исследование влияния качества измеренных данных на результаты оценки толщины кортикального слоя, получаемые при помощи двух программных пакетов – CAT12 (воксель-базированный метод) и FreeSurfer (поверхностный метод) [24].

нут.

*Методы исследования.*

Измеренные данные МРТ в формате DICOM были обработаны при помощи двух программных пакетов – «CAT12» ([www.neuro.uni-jena.de](http://www.neuro.uni-jena.de)) (воксель-базированная морфометрия) и «FreeSurfer» v.5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) (поверхностная морфометрия).

«CAT12» – программа на базе SPM12 (MatLab), позволяющая получать различные морфометрические параметры головного мозга из структурных МРТ-изображений. Процесс обработки данных включал в себя коррекцию изображений, сегментацию изображений на серое, белое вещество и цереброваскулярную жидкость, определение центральной поверхности и измерение толщины кортикального слоя методом проекций (Projection Based Thickness, PBT) [25]. Время обработки одного набора данных на персональном компьютере составляет около 40 минут (Intel Core i7, 4 GHz, 8 ядер, RAM 16 Гб).

«FreeSurfer» – программное обеспечение, находящееся в открытом доступе, поз-

<b>Таблица №1. Параметры последовательности MR RAGE, использованные для различных протоколов сканирования.</b>				
<b>Протокол сканирования данных</b>	<b>Время повторения TR (мс)</b>	<b>Время эхо TE (мс)</b>	<b>Время инверсии TI (мс)</b>	<b>Угол поворота FA (°)</b>
<b>1</b>	1780	3.93	1100	15
<b>2</b>	1780	3.93	1100	10
<b>3</b>	1780	3.93	800	15
<b>4</b>	2030	3.93	1350	15

**Материалы и методы.**

*Материалы исследования.*

Данные 6 здоровых добровольцев были измерены на 1,5 Т клиническом МРТ-томографе Siemens Symphony (Университетская Клиника КФУ) с использованием трехмерной последовательности MR RAGE с изотропным разрешением 1×1×1 мм<sup>3</sup>. Параметры последовательности, использованные для измерения различных наборов T1-взвешенных данных, приведены в табл. №1.

Кроме того, протокол сканирования №1 был также для измерения данных при различных положениях головы добровольцев. Дополнительно были измерены изображения с существенно худшим соотношением сигнал-шум при помощи использования измерительной катушки на все тело вместо головной катушки. Полное время сканирования каждого из добровольцев не превышало 60 ми-

нутое решать обширный ряд таких задач, как реконструкция кортикальной поверхности, определение толщины кортикальной поверхности, сегментация кортикальной поверхности на отдельные анатомические области, статистическая обработка большого числа данных и др. Для обработки данных был использован стандартный протокол реконструкции данных «recon-all» (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all>). Этот протокол обработки данных включает в себя следующие этапы: трансформация Талайраха (Talairach transformation) [26], нормализация интенсивности изображений [27], удаление тканей, не относящихся к головному мозгу [28], разделение полушарий и удаление ствола мозга. Затем определяется граница серого и белого вещества и осуществляется коррекция топологических дефектов. Деформация поверх-

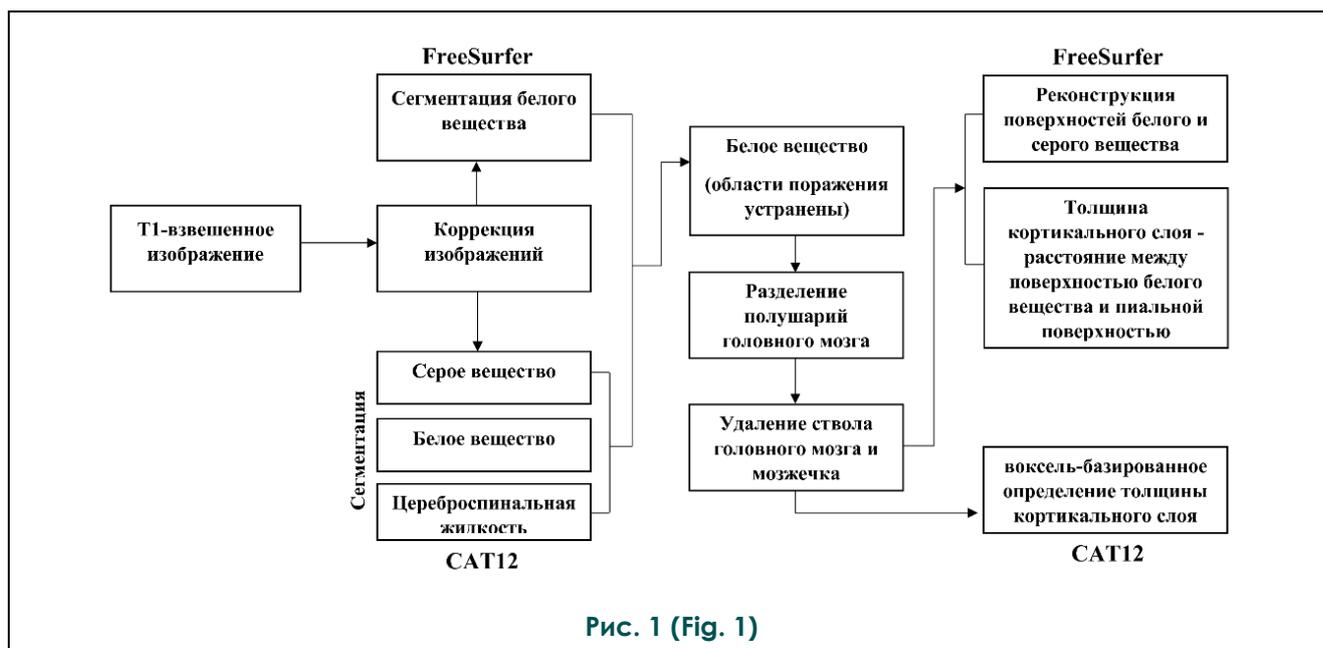


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Схема.

Представление процесса обработки данных программными пакетами CAT12 и FreeSurfer (перевод рис. из работы [15]).

Fig. 1. Scheme.

Schematic description of reconstruction algorithm for CAT12 and FreeSurfer (adapted from [15])

ности в соответствии с найденной топологией головного мозга позволяет определить границы тканей, толщина кортикального слоя определяется как дистанция между поверхностью белого вещества и пиальной поверхностью [24]. Время обработки одного набора данных составляет порядка 6 часов на персональном компьютере.

**Результаты.**

*Оценка воспроизводимости получаемых результатов.*

Первым этапом исследования являлась оценка воспроизводимости получаемых результатов. Данные 3 добровольцев были измерены дважды с использованием одного и того же протокола сканирования (протокол сканирования №1), анализ качества полученных данных показал, что данные имели сходные соотношения сигнал-шум ~40 и отношение контраст-шум ~10. Вообще говоря, отношение сигнал-шум будет различным для белого и серого вещества, и, так как предметом изучения данной работы является серое вещество головного мозга, далее под отношением сигнал-шум будет подразумеваться отношение сигнал-шум для серого вещества головного мозга. Методы статистического анализа результатов для рутинных исследований были в данном случае неприменимы вследствие малого размера выборки.

Оценивалась как средняя толщина всего кортикального слоя, так и средняя толщина кортикального слоя в пределах областей, определенных при помощи анатомического атласа Deskian-Killiany-Tourville Atlas (DKT40) [29, 30], для анализа были использованы только области, находящиеся в кортикальном сером веществе головного мозга, в табл. №2 приведены названия входящих в атлас областей и значения средней толщины кортикального слоя для данных, измеренных при помощи протокола сканирования №1 (наилучшее соотношение сигнал-шум):

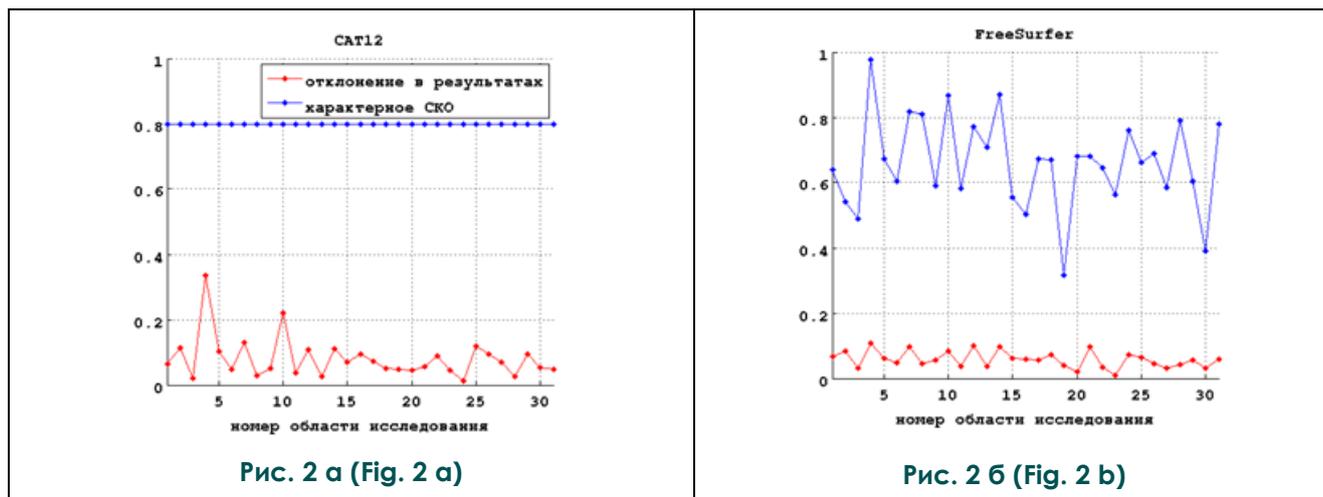
С учетом того, что погрешность измерений составляет ~0,5 мм, можно сказать, что результаты, получаемые при помощи CAT12, совпадают с результатами, получаемыми при помощи программного пакета FreeSurfer. Найденные результаты соответствовали значениям средней толщины кортикального слоя в данных областях, приведенных в работе [15] в пределах погрешности измерений.

Результаты оценки воспроизводимости получаемых результатов для одного и того же добровольца приведены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, полученное отклонение в результатах при повторном сканировании добровольца находится в пределах погрешности измерений, что позволяет утвер-

**Таблица №2. Средняя толщина кортикального слоя для 31 области из анатомического атласа DKT40.**

<b>№</b>	<b>Название области (лат.)</b>	<b>CAT12 (мм)</b>	<b>FreeSurfer (мм)</b>
1	caudal antero cingulate cortex	2,6±0,1	2,7±0,1
2	Caudal middle frontal gyrus	2,8±0,2	2,6±0,1
3	Cuneus cortex	1,7±0,2	1,8±0,1
4	Entorhinal cortex	3,7±0,4	3,3±0,4
5	Fusiform gyrus	2,6±0,1	2,6±0,1
6	Inferior parietal cortex	2,6±0,1	2,5±0,1
7	Inferior temporal cortex	2,8±0,1	2,8±0,1
8	Isthmus-cingulate cortex	2,4±0,1	2,5±0,1
9	Lateral occipital cortex	2,1±0,1	2,1±0,1
10	Lateral orbital frontal cortex	2,9±0,2	2,8±0,1
11	Lingual gyrus	2,0±0,1	1,9±0,1
12	Medial orbital frontal cortex	2,5±0,1	2,6±0,2
13	Middle temporal gyrus	3,1±0,1	2,9±0,1
14	Parahippocampal gyrus	2,6±0,2	2,7±0,2
15	Paracentral lobe	2,2±0,2	2,3±0,1
16	Pars opercularis	2,9±0,1	2,6±0,1
17	Pars orbitalis	3,0±0,2	2,7±0,1
18	Pars triangularis	2,8±0,1	2,5±0,1
19	Pericalcarine cortex	1,6±0,1	1,4±0,1
20	Postcentral gyrus	2,1±0,1	2,1±0,1
21	Posterior-cingulate cortex	2,6±0,1	2,5±0,1
22	Precentral gyrus	2,3±0,1	2,4±0,1
23	Precuneus cortex	2,5±0,1	2,4±0,1
24	Rostral anterior cingulate cortex	2,9±0,1	2,9±0,1
25	Rostral middle frontal gyrus	2,7±0,1	2,5±0,1
26	Superior frontal gyrus	3,0±0,1	2,8±0,1
27	Superior parietal cortex	2,3±0,2	2,2±0,1
28	Superior temporal gyrus	3,0±0,1	2,8±0,1
29	Supramarginal gyrus	2,8±0,1	2,7±0,1
30	Transverse temporal cortex	2,6±0,1	2,2±0,1
31	Insula	3,6±0,1	3,1±0,1



**Рис. 2. Графики.**

Отклонение в результатах при повторном сканировании одного и того же добровольца (красная линия) и стандартное отклонение, характерное для данной области исследования (СКО) (синяя линия). Так как CAT12 не позволяет найти СКО для каждой области исследования, полученные результаты с СКО рассчитанным для всего кортекса.

**Fig. 2. Graphs.**

Results deviation obtained from subjects scanned twice (red line) and typical standard deviation (RMS) for each ROI (blue line). Since CAT12 does not allow to find RMS for each ROI, figure shows RMS for the whole cortex.

ждать, что оба метода позволяют получать воспроизводимые результаты.

*Влияние уровня сигнал-шум на полученные результаты.*

Изменение уровня шума в данных достигалось за счет вариации параметров последовательности, используемой для получения трехмерных структурных изображений. На рис. 2 представлены сагиттальные срезы головного мозга двух добровольцев. На рис. 3 а изменение отношения сигнал-шум (SNR) составило 10% (протокол измерения данных №1 и №2). На рис. 3 б изменение уровня сигнал-шум составило 60%. Такое значительное увеличение уровня шума в данных достигалось за счет использования катушки на все тело вместо головной катушки. Результаты измерения толщины кортикального слоя при помощи программных пакетов CAT12 и FreeSurfer приведены на рис. 4.

Из рис. 4 видно, что при изменении отношения сигнал-шум на 10% не наблюдается изменений в получаемых результатах. При изменении отношения сигнал-шум на 60% наблюдалось незначительное уменьшение толщины кортикального слоя для всех областей в результатах программного пакета FreeSurfer, однако это изменение не выходило за рамки стандартного отклонения, ха-

рактерное для каждой области исследования. Такое уменьшение вызвано изменением линии границы между серым и белым веществом головного мозга вследствие наличия шумов в данных (рис. 5)

*Влияние параметров последовательности MP RAGE на получаемые результаты.*

Параметры MPT последовательности, описанные в разделе «Методы исследования» могут оказывать существенное влияние на качество получаемых изображений. Существуют различные критерии для оценки качества полученных данных, в данной работе для этой цели были использованы соотношения сигнал-шум (SNR) и контраст-шум (CNR), в табл. №3 приведены значения SNR и CNR, полученные для каждого протокола сканирования.

Полученные средние значения толщины кортикального слоя приведены в табл. №4, видно, что при изменении параметров последовательности не происходит значительного изменения в полученных результатах. А также были исследованы средние значения толщины кортикального слоя для областей исследования из атласа DKT40. Результаты, полученные для данных, измеренных при помощи различных протоколов сканирования приведены на рис. 6. В целом не наблюдалось значительного изменения результатов,

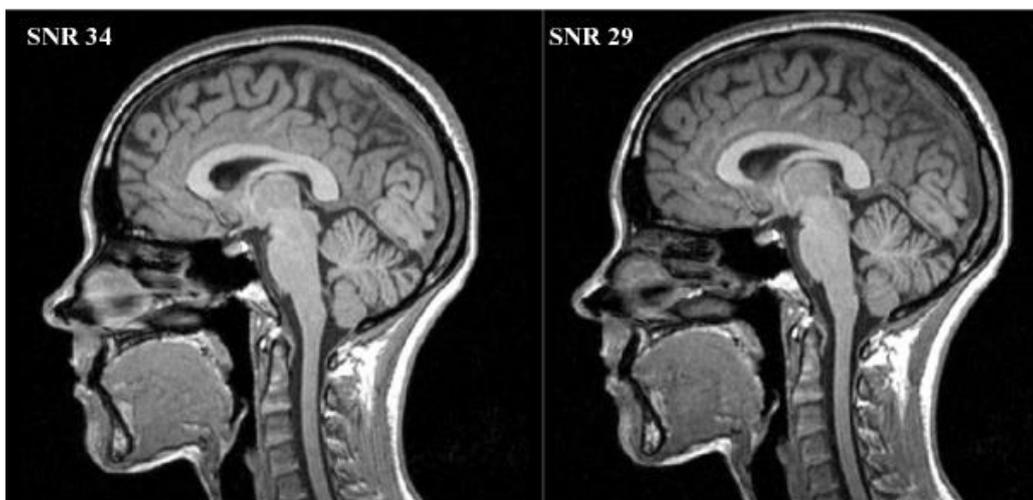


Рис. 3 а (Fig. 3 а)

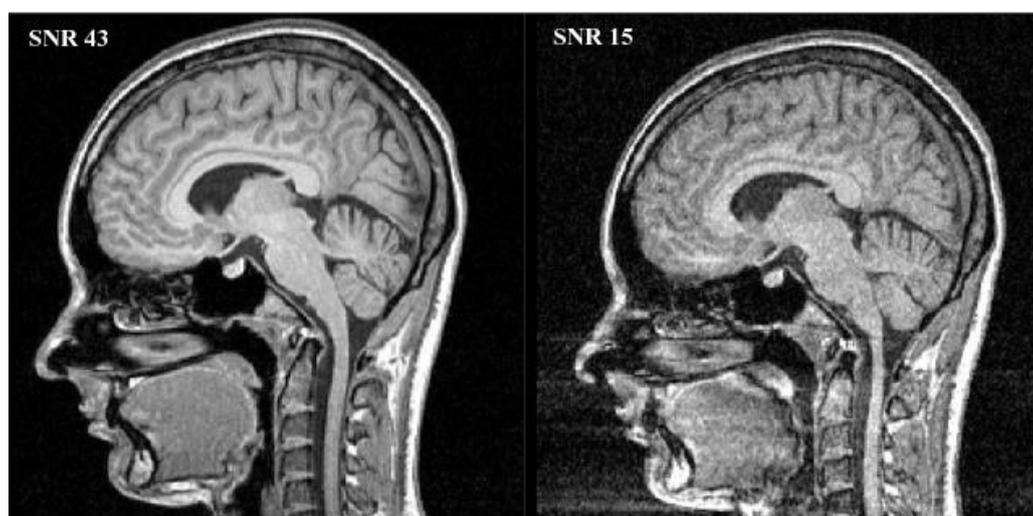


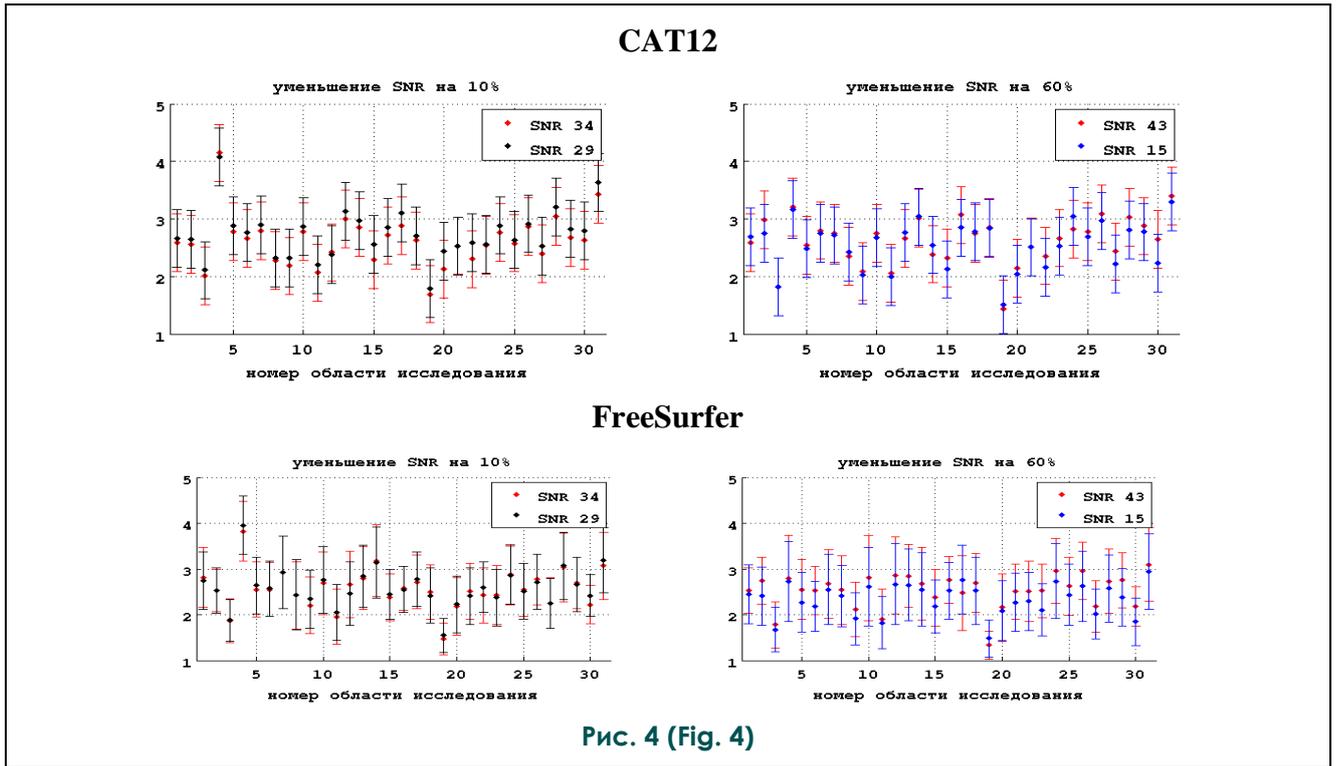
Рис. 3 б (Fig. 3 б)

**Рис. 3. МРТ головного мозга, сагиттальная плоскость.**

а - срезы головного мозга одного из добровольцев, измеренные с незначительным изменением уровня сигнал-шум (~10%); б - срезы головного мозга одного из добровольцев, измеренные со значительным изменением уровня сигнал шум (~60%).

**Fig. 3. MRI, brain, sagittal view.**

а – sagittal projections of the brain, measured with a slight change in the signal-to-noise level (~ 10%); б – sagittal projections of the brain, measured with a significant change in the level of signal-to-noise (~ 60%).

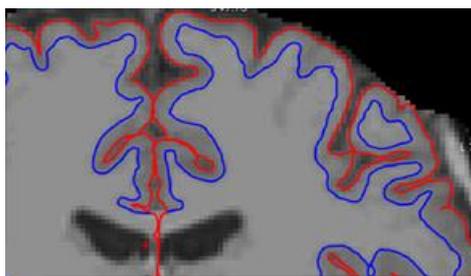


**Рис. 4. Диаграммы.**

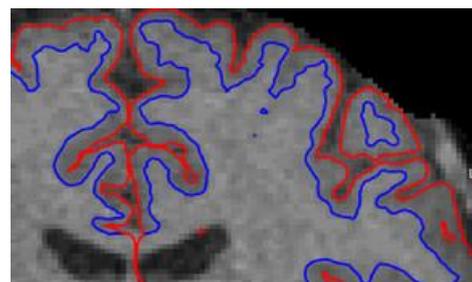
Результаты измерений толщины кортикального слоя в различных областях головного мозга, полученные при помощи программы «CAT12» (верхний ряд) и «Freesurfer» (нижний ряд) для данных с различным соотношением сигнал-шум. Видно, что при низком отношении сигнал-шум происходит незначительное уменьшение получаемых значений толщины кортикального слоя.

**Fig. 4. Diagrams.**

The results of cortical thickness measurements in various regions of the brain obtained using the CAT12 (top row) and Freesurfer (bottom row) for data measured with different signal-to-noise ratios. It can be seen that by low signal-to-noise ratio, a slight decrease in the obtained values of the thickness of the cortical layer occurs.



**Рис. 5 а (Fig. 5 а)**



**Рис. 5 б (Fig. 5 б)**

**Рис. 5. МРТ.**

а - граница белого (синий цвет) и серого (красный цвет) вещества головного мозга, полученная при помощи программного пакета «FreeSurfer» для данных с отношением сигнал-шум 40, б - данных с отношением сигнал-шум 15. Вследствие наличия шумов в данных линия границы между серым и белым веществом становится менее гладкой, что приводит к незначительному занижению получаемых результатов.

**Fig. 5. MRI.**

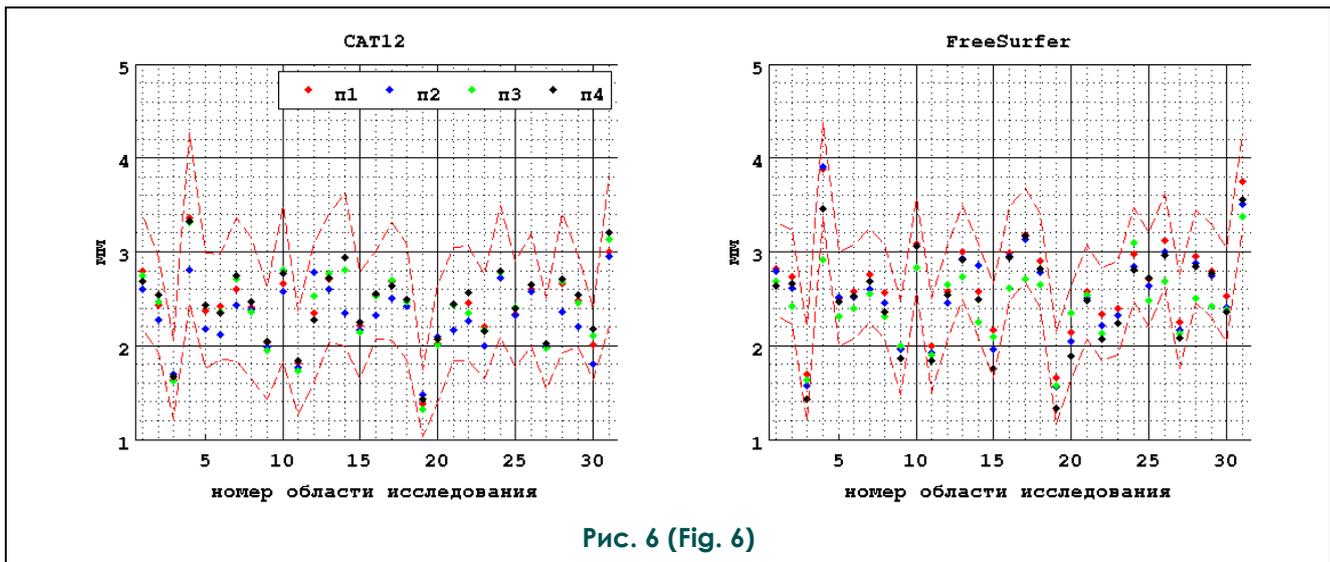
a – the border of white (blue) and gray (red) brain matter obtained using the FreeSurfer software package for data with a signal-to-noise ratio 40, b – and data with a signal-to-noise ratio 15. Due to the presence of noise in the data, the boundary line between gray and white matter becomes less smooth, which leads to a slight underestimation of the results.

**Таблица №3. Отношения сигнал-шум и контраст-шум для различных протоколов измерений.**

№ протокола измерений	SNR (белое вещество/серое вещество)	CNR (серое/белое вещество)
1	50/40	10
2	40/30	8
3	40/40	7
4	40/30	7

**Таблица №4. Средние значения толщины кортикального слоя, полученные для различных протоколов сканирования при помощи программных пакетов CAT12 и FreeSurfer.**

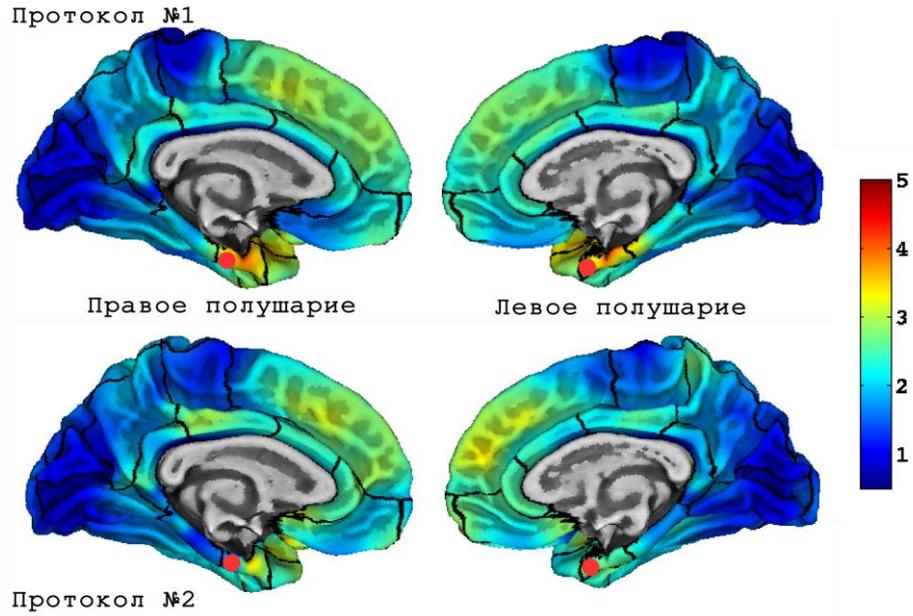
№ протокола измерений	CAT12		FreeSurfer	
	набор данных 1	набор данных 2	набор данных 1	набор данных 2
1	2,6±0,8	2,6±0,8	2,4±0,7	2,5±0,8
2	2,4±0,8	2,5±0,8	2,3±0,7	2,4±0,8
3	2,6±0,8	2,6±0,8	2,4±0,7	2,4±0,8
4	2,5±0,8	2,4±0,8	2,4±0,7	2,4±0,8



**Рис. 6 (Fig. 6)**

**Рис. 6. Диаграммы.**  
 Значения толщины кортикального слоя в областях исследования, полученные для данных, измеренных для различных протоколов измерений; видно, что все полученные значения лежат в пределах погрешности измерений (пунктирная линия).

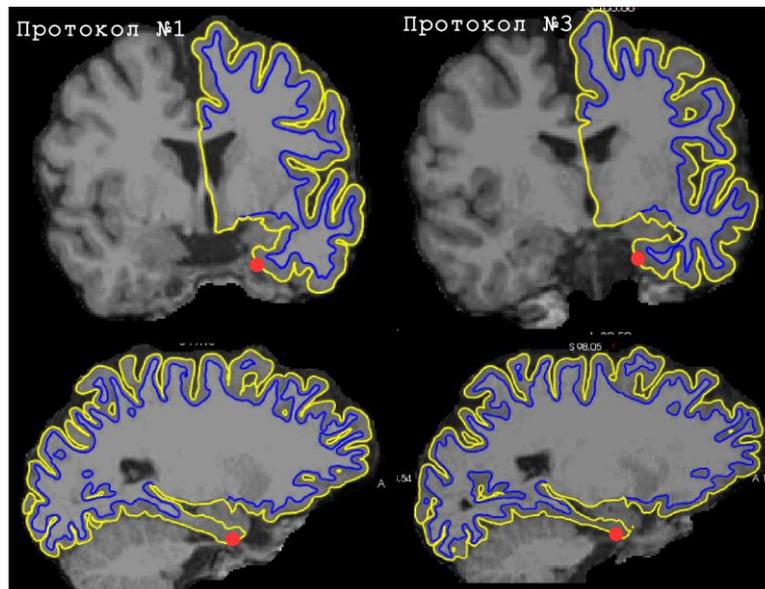
**Fig. 6. Diagrams.**  
 The values of the cortical thickness in ROIs obtained for the data measured using various measurement protocols, it can be seen that all the obtained values are within the measurement error (dashed line).



Приложение 1.

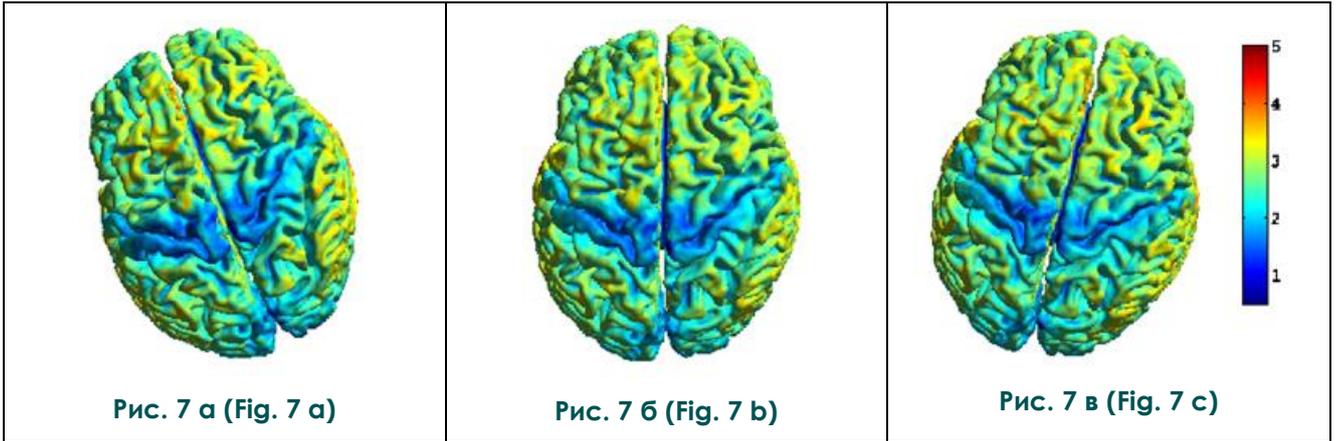
Кортикальная поверхность головного мозга для данных, измеренных при помощи протокола №1 и №2, полученная при помощи программного пакета CAT12. Черные линии соответствуют границам областей исследования из анатомического атласа DKT40. Красной точкой обозначена область энторинальной коры. Видно, что для протокола измерений №2 происходит занижение значения толщины в отмеченной области.

Cortical surface (datasets №1 and №2) obtained using CAT12. Black lines indicate ROIs from digital anatomical atlas DKT40. Red dot indicates entorhinal cortex. There was decrease in obtained thickness value for dataset № 2 in this area.



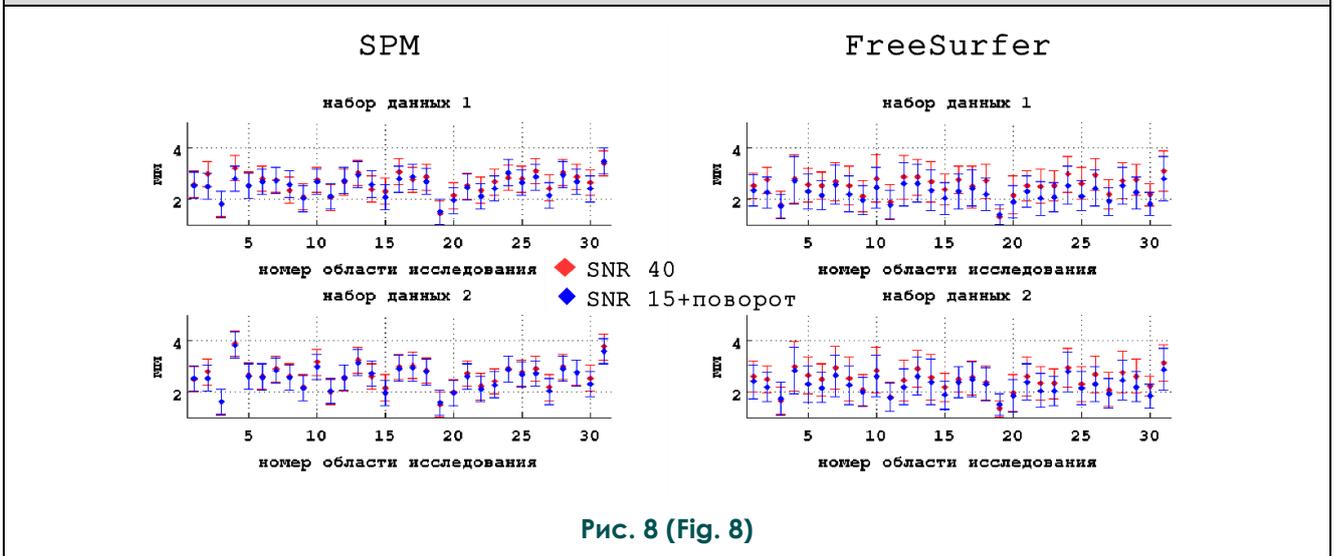
Корональный и сагиттальный срезы головного мозга с наложенными границами белого (синий цвет) и серого (желтый цвет) вещества, полученными при помощи программного пакета FreeSurfer. Красной точкой обозначена область энторинальной коры.

Coronal and sagittal projections with white (blue line) and gray (yellow line) matter borders, obtained using FreeSurfer. Red dot indicates entorhinal cortex.



**Рис. 7.** Поверхность кортекса для измерений с различным положением головы (результаты CAT12), цветовая схема изображения соответствует полученной толщине серого вещества головного мозга.

**Fig. 7.** Cortex surface for measurements with different head positions (CAT12 results), color scheme of the image corresponds to the obtained cortical thickness.



**Рис. 8.** Диаграммы.

Результаты измерений толщины кортикального слоя, полученные для данных с высоким отношением-сигнал шум (синий цвет) и данных с низким отношением-сигнал шум и поворотом головы добровольца во время проведения измерений.

**Fig. 8.** Diagrams.

Cortical thickness measurement results obtained for data with a high signal-to-noise ratio (blue) and data with a low signal-to-noise ratio and for different head positions.

**Таблица №4. Результаты измерений толщины кортикального слоя, полученные для различных положений головы добровольца при измерении данных.**

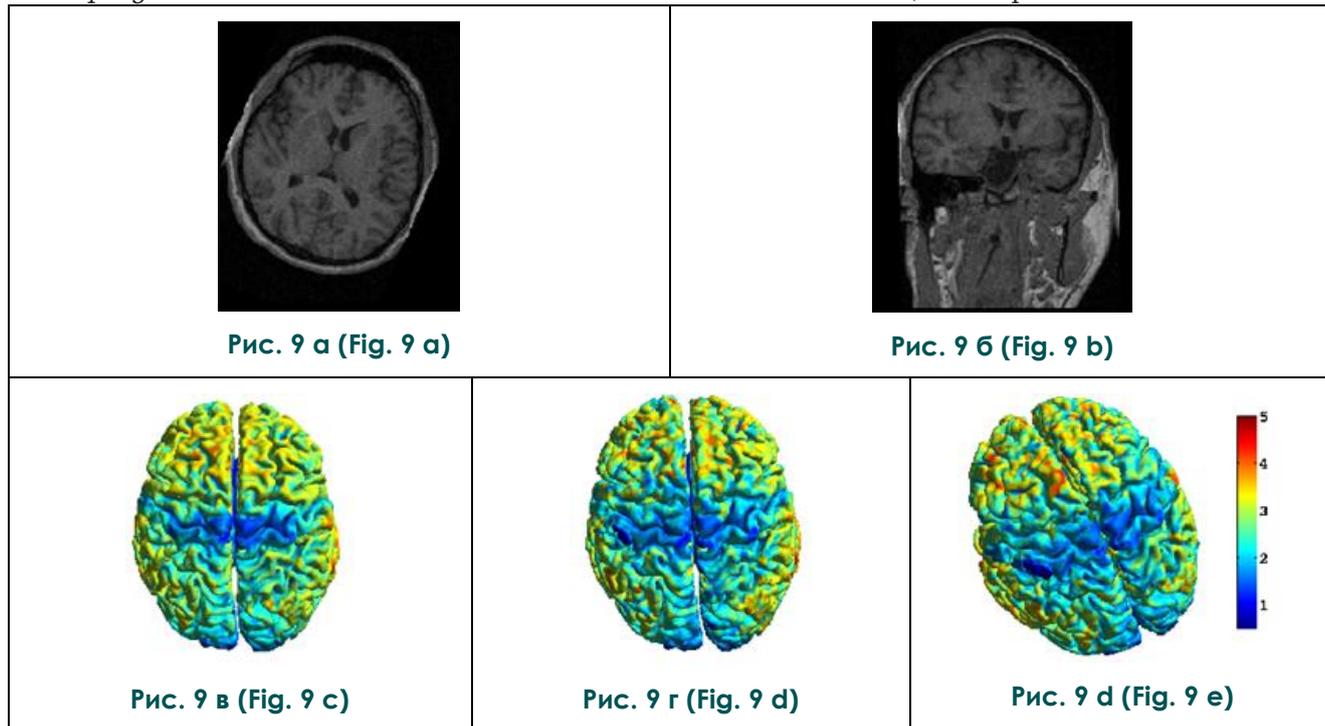
Положение головы	CAT12	FreeSurfer
А	2,6±0,8	2,6±0,7
Б	2,6±0,8	2,5±0,7
В	2,6±0,8	2,5±0,7

все найденные изменения были в пределах погрешности измерений.

Можно заметить некоторые отклонения в результатах для области исследования 4 – энторинальной коры (entorhinal cortex). Анализ полученных изображений и карт толщины кортикального слоя показал, что в данной области наблюдается низкий контраст тканей, что приводит к неоднозначности в определении границ серого вещества (Приложение 1).

*Влияние положения головы на получаемые результаты.*

различном положении головы, полученные при помощи программного пакета CAT12. Цветовая схема изображений соответствует толщине серого вещества головного мозга в данной области. Был проведен анализ как средней толщины кортикальной поверхности всего головного мозга, так и средней толщины областей, определенных при помощи анатомического атласа DKT40. Так как не было обнаружено значительного изменения результатов ни для одной из областей исследования, в табл. №4 приведены только средние значения толщины кортикального слоя.



**Рис. 9.**

а - аксиальный срез головного мозга с низким отношением сигнал-шум (SNR 15) и поворотом головы на 45°; б - сагиттальный срез головного мозга с низким отношением сигнал-шум (SNR 15) и поворотом головы на 45°, видно, что вследствие поворота происходит искажение анатомических структур; в, г, д - кортикальные поверхности головного мозга, полученные при помощи программного пакета CAT12 для данных с высоким SNR, низким SNR и низким SNR и поворотом головы на 45° соответственно.

**Fig. 9.**

а – an axial projection of the brain with a low signal-to-noise ratio (SNR 15) and a head rotation of 45 °; б – a sagittal projection of the brain with a low signal to noise ratio (SNR 15) and a head rotation of 45 °, it can be seen that there is a distortion of the anatomical structures; с-d – cortical surfaces obtained using the CAT12 software package for data with high SNR, low SNR and low SNR and a head rotation of 45 °.

Поскольку при проведении повторного измерения для оценки тенденций изменения толщины кортикального слоя положение срезов может изменяться, данный эффект был смоделирован серией измерений, где положение головы добровольцев менялось между измерениями на угол 45°. На рис. 7 приведены полученные кортикальные поверхности головного мозга одного из добровольцев при

Кроме того, были измерены данные с поворотом головы и существенным изменением сигнал-шум (~60%). Было обнаружено занижение толщины кортикального слоя в результатах, полученных при помощи программы FreeSurfer. Полученные результаты измерений для двух добровольцев приведены на рис. 8.

Так как было выявлено, что значитель-

ное уменьшение отношения сигнал-шум приводит к занижению получаемых значений толщины кортикального слоя, было проведено сопоставление результатов данных с высоким отношением сигнал-шум (SNR), данных с низким SNR и данных с низким SNR и поворотом головы добровольца. На рис. 9 и 10 приведены результаты измерений головного мозга одного из добровольцев. На рис. 9 (в, г, д) представлены кортикальные поверхности головного мозга, полученные при помощи программного пакета CAT12. Визуальный анализ полученных результатов показывает, что происходит перераспределение средней толщины кортикального слоя. Однако более значительные изменения в значениях толщины кортикального слоя были обнаружены в результатах программного пакета FreeSurfer, полученные результаты приведены на рис. 10. Видно, что при повороте головы добровольца происходит более сильное занижение значений толщины кортикального слоя по сравнению с результатами с низким SNR, но центральным положением головы.

**Обсуждение полученных результатов.**

Измерение толщины кортикального слоя позволяет получать информацию об изменении структуры головного мозга в норме и при различных патологиях. Так как сред-

няя толщина кортикального слоя сопоставима по порядку величины с достижимым на данный момент разрешением структурных изображений МРТ, артефакты, эффект частичного объема, и шум в данных могут существенно влиять на получаемые результаты. Однако, существующее на сегодняшний день программное обеспечение для расчета толщины кортикального слоя включает в себя этап предварительной обработки данных, позволяющий существенно снизить вероятность возникновения ошибок. В данной работе были проанализированы данные добровольцев, измеренные с использованием различных протоколов измерений.

Было выявлено, что незначительное изменение качества измеренных данных (при изменении параметров используемой последовательности) не влияет на получаемые значения (рис. 4, рис. 6). Некоторое изменение в полученных результатах было обнаружено только при существенном снижении отношения сигнал-шум (порядка 60%), в результатах FreeSurfer наблюдалось снижение толщины кортикального слоя во всех исследуемых областях (рис. 4). Визуальный анализ данных показал, что наблюдаемое уменьшение значений толщины кортикального слоя могло быть вызвано искривлением границ серого и белого вещества из-за высокого уровня шума в данных (рис. 5).

Так как при повторном измерении данных для наблюдения динамики изменения структуры головного мозга положение головы пациента в сканере может изменяться, было проведено сканирование добровольцев с изменением положения головы на 45°. Анализ данных показал, что положение головы пациента в сканере не влияет на получаемые результаты, современное программное обеспечение МР-томографа, а также предварительная обработка данных позволяет избежать искажения анатомических структур. Было выявлено занижение получаемых результатов в результатах FreeSurfer при низком отношении сигнал-шум и повороте головы (рис. 9). Однако, следует учесть, что эти данные значительно более низкого качества по сравнению с данными, обычно получаемыми на МР-томографах с полями 1,5 Т и выше. Нежелательно использовать данные такого качества для проведения исследований. Возможно, этот эффект следует учесть при сравнении с данными, полученными на низкочастотных МР-томографах. Однако, поскольку при низких полях будет заметно изменяться контраст изображений, необходимы более детальные исследования.

И, несмотря на то, что, в целом, не бы-

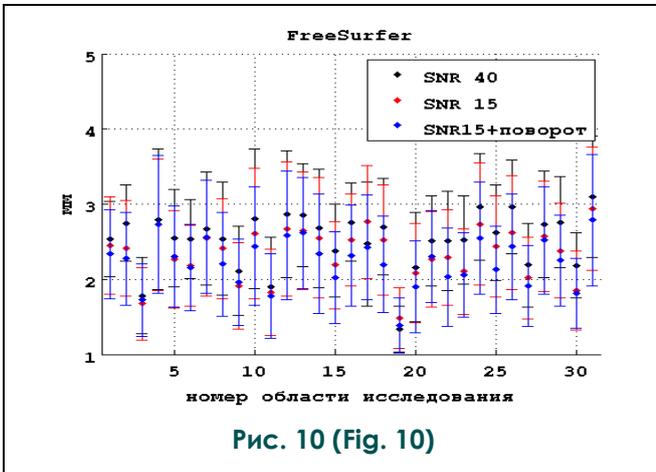


Рис. 10 (Fig. 10)

**Рис. 10. Диаграмма.**

Результаты измерений толщины кортикального слоя для одного из добровольцев, полученные при помощи программного пакета FreeSurfer. Было выявлено уменьшение получаемых значений толщины кортикального слоя с ухудшением качества данных.

**Fig. 10. Diagrams.**

The results of the cortical thickness measurements obtained using the FreeSurfer software package. We found decreased cortical thickness values for data with higher signal-to-noise ratio and head rotation.

ло выявлено зависимости значений толщины кортикального слоя от используемого протокола измерений, такая зависимость может быть обнаружена в областях с низким контрастом тканей (результаты для энторинального кортекса (Приложение 1), в таких областях необходим дополнительный контроль получаемых результатов. Статистический анализ данных выявил области со статистически значимыми изменениями в толщине в зависимости от использованного протокола измерений ( $p < 0,05$ ). Более подробный анализ значений толщины кортикального слоя в этих областях показал, что наблюдаемые изменения порядка 0,02 мм, что значительно меньше достигаемой точности измерений (~0,5 мм). Поэтому, в данном случае, нельзя говорить о наличии взаимосвязи между получаемыми результатами и параметрами протокола измерений данных.

#### Заключение.

Проведенные исследования позволяют

сделать вывод о том, что современная аппаратура и предварительная обработка данных помогают избежать искажения получаемых значений толщины кортикального при незначительном ухудшении качества данных МРТ, вызванном увеличением уровня шума в исходных данных, некорректным подбором параметров протокола сканирования и положением головы пациента. Тем не менее, полностью исключить участия оператора из процесса анализа данных нельзя, так как на каждом этапе необходим контроль получаемых результатов.

#### Финансирование.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-29-10006/

#### Конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### References:

1. Ashburner J, Friston KJ. *Voxel-Based Morphometry - The Methods. Neuroimage.* 2000;11:805–21.
2. Jones SE, Buchbinder BR, Aharon I. *Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. Hum Brain Mapp.* 2000;11:12–32. doi:10.1002/1097-0193(200009).
3. Nave G, Jung WH, Karlsson Linnér R, Kable JW, Koellinger PD. *Are Bigger Brains Smarter? Evidence From a Large-Scale Preregistered Study. Psychol Sci.* 2018: 095679761880847. doi:10.1177/0956797618808470.
4. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. *Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2006.
5. Lai CH. *Gray matter volume in major depressive disorder: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2013.
6. Krafnick AJ, Flowers DL, Napoliello EM, Eden GF. *Gray matter volume changes following reading intervention in dyslexic children. Neuroimage.* 2011.
7. Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, Gordon E, Williams LM. *Widespread reductions in gray matter volume in depression. NeuroImage Clin.* 2013.
8. Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, et al. *Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. Nature.* 2006.
9. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Moberget T, Sundseth O, Larsen VA, et al. *Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. Neuroimage.* 2010.
10. Rimol LM, Hartberg CB, Nesvåg R, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Pung CJ, et al. *Cortical Thickness and Subcortical Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. Biol Psychiatry.* 2010.
11. Cachia A, Paillère-Martinot ML, Galinowski A, Januel D, de Beaurepaire R, Bellivier F, et al. *Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations. Neuroimage.* 2008.
12. Shimony JS, Smyser CD, Wideman G, Alexopoulos D, Hill J, Harwell J, et al. *Comparison of cortical folding measures for evaluation of developing human brain. Neuroimage.* 2016.
13. King RD, Brown B, Hwang M, Jeon T, George AT. *Fractal dimension analysis of the cortical ribbon in mild Alzheimer's disease. Neuroimage.* 2010.
14. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RSR, Busa E, et al. *Thinning of the Cerebral Cortex in Aging. Cereb Cortex.* 2004;14:721–30. doi:10.1093/cercor/bhh032.
15. Seiger R, Ganger S, Kranz GS, Hahn A, Lanzenberger R. *Cortical Thickness Estimations of FreeSurfer and the CAT12 Toolbox in Patients with Alzheimer's Disease and Healthy Controls. J Neuroimaging.* 2018;28:515–23. doi:10.1111/jon.12521.
16. Clarkston MJ, Cardoso MJ, Ridgway GR, Modat M, Leung KK, Rohrer JD, et al. *A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. Neuroimage.* 2011;57:856–65. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.053.
17. Righart R, Schmidt P, Dahnke R, Biberacher V, Beer A, Buck D, et al. *Volume versus surface-based cortical thickness measurements: A comparative study with healthy controls and multiple sclerosis patients. PLoS One.* 2017;12:e0179590. doi:10.1371/journal.pone.0179590.
18. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, et al. *Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. Neurology.* 2002;58:695–701. doi:10.1212/WNL.58.5.695.
19. Fjell AM, Walhovd KB, Reinvang I, Lundervold A, Salat D, Quinn BT, et al. *Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly - structural indices of optimal cognitive aging. Neuroimage.* 2006;29:984–94.

doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.08.007.

20. Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. *Journal of Neuroscience*. *J Neurosci*. 2004;21:8819–29. doi:10.1523/jneurosci.1798-04.2004.

21. Fischl B, Dale AM. *Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images*. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:11050–5. doi:10.1073/pnas.200033797.

22. Lüsebrink F, Wollrab A, Speck O. *Cortical thickness determination of the human brain using high resolution 3 T and 7 T MRI data*. *Neuroimage*. 2013;70:122–31. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.12.016.

23. Lohmann G, Preul C, Hund-Georgiadis M. *Morphology-Based Cortical Thickness Estimation*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2003. p. 89–100. doi:10.1007/978-3-540-45087-0\_8.

24. Fischl B. *FreeSurfer*. *Neuroimage*. 2012;62:774–81. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.

25. Dahnke R, Yotter RA, Gaser C. *Cortical thickness and central surface estimation*. *Neuroimage*. 2013;65:336–48. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381>

1912009603?via%3Dihub. Accessed 3 Dec 2018.

26. J T, P T. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: Threedimensional proportional system: An approach to cerebral imaging*. G. Thieme; 1988.

27. Sied JG, Zijdenbos AP, Evans AC. *A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in mri data*. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998;17:87–97. doi:10.1109/42.668698.

28. Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, et al. *A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI*. *Neuroimage*. 2004;22:1060–75. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.032.

29. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. *An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest*. *Neuroimage*. 2006;31:968–80. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.01.021.

30. Klein A, Tourville J. *101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol*. *Front Neurosci*. 2012;6 DEC:171. doi:10.3389/fnins.2012.00171.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОПЕРАЦИИ СИНУС-ЛИФТИНГ ПО ДАННЫМ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тарасенко С.В., Серова Н.С., Головичев М.Е., Оганесян И.Р.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия.

**Ц**ель исследования. Повышение эффективности дентальной имплантации у пациентов с потерей зубов и недостаточным объемом костной ткани в боковых отделах верхней челюсти путем использования композиции ксеногенного костнозамещающего материала «Bio-Oss» и препаратов на основе модифицированной гиалуроновой кислоты «Дентал Гиалрипайер-02» и «Дентал Гиалрипайер-10» при проведении операции синус-лифтинг под контролем лучевых методов исследования.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-рентгенологическое исследование 27 пациентов мужского и женского пола (средний возраст  $52 \pm 9,2$  года) без тяжелой сопутствующей патологии. Параметрами включения являлись частичная потеря зубов, дефицит костной ткани, обусловленный низким расположением дна верхнечелюстного синуса. Пациенты ( $n=27$ ) были разделены на три группы по 9 человек: пациентам 1 группы проводили стандартную операцию открытый синус-лифтинг с использованием композиции остеокондуктивного костнопластического материала «Bio-Oss» с физиологическим раствором; пациентам 2 группы – с использованием композиции остеокондуктивного костнопластического материала «Bio-Oss» и препарата биомодифицированной гиалуроновой кислоты «Дентал Гиалрипайер-02»; пациентам 3 группы – с использованием композиции материала «Bio-Oss» и препарата биомодифицированной гиалуроновой кислоты «Дентал Гиалрипайер-10». Всем пациентам на дооперационном и послеоперационных этапах исследования проводили конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ) и ортопантомографию (ОПТГ).

**Результаты.** По результатам проведенной компьютерной томографии спустя 6 месяцев после операции у пациентов 1 группы средняя плотность новообразованной костной ткани составила  $1790 \pm 250$  условных единиц. Высота альвеолярного отростка верхней челюсти до начала лечения составляла в среднем  $3,02 \pm 0,51$  мм, после проведенной операции высота альвеолярного отростка в области остеорегенерата составила  $10,25 \pm 0,42$  мм, что составило 339% от первоначальной высоты. Высота альвеолярного отростка верхней челюсти до начала лечения во 2 группе составляла в среднем  $3,44 \pm 0,3$  мм, через 6 месяцев после проведенной операции высота альвеолярного отростка в области остеорегенерата –  $11,61 \pm 0,38$  мм, что составило 337% от первоначальной ширины. Высота альвеолярного отростка верхней челюсти до начала лечения в 3 группе составляла  $3,3 \pm 0,25$  мм, через 6 месяцев после проведенной операции высота альвеолярного отростка в области остеорегенерата –  $11,23 \pm 0,6$  мм, что составило 340% от первоначальной высоты. Плотность новообразованного остеорегенерата во 2 группе в среднем составила  $1870 \pm 320$  условных единиц, в 3 группе –  $1840 \pm 330$ . У пациентов всех трех групп рентгеносемиотические свойства костно-пластических материалов после периода биодеградации соответствовали характерным для данных материалов, противопоказаний для проведения дентальной имплантации выявлено не было.

**Выводы.** Операция синус-лифтинг с использованием композиции остеокондуктивного костнопластического материала «Bio-Oss» и препаратов биомодифицированной гиалуроновой кислоты «Дентал Гиалрипайер-02» и «Дентал Гиалрипайер-10» (группы 2 и 3) сопровождалась более значительным повышением плотности костной ткани в более ранние сроки в сравнении с контрольной группой.

Ключевые слова: компьютерная томография, остеопластический материал, гиалуроновая кислота, синус-лифтинг, аугментация альвеолярной кости, регенерация, дентальная имплантация.

Контактный автор: Оганесян И.Р., e-mail: izabellaoganesan@yandex.ru

Для цитирования: Тарасенко С.В., Серова Н.С., Головичев М.Е., Оганесян И.Р. Сравнительный анализ применения препаратов на основе модифицированной гиалуроновой кислоты при операции синус-лифтинг по данным лучевых методов исследования. *REJR* 2021; 11(2):105-114. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-105-114.

Статья получена: 24.03.21

Статья принята: 12.05.21

## COMPARATIVE ANALYSIS OF MATERIALS BASED ON MODIFIED HYALURONIC ACID USING FOR SINUS LIFT OPERATION ACCORDING TO THE RADIOLOGY METHODS

Tarasenko S.V., Golovichev M.E., Oganesyanyan I.R., Serova N.S.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia.

**Purpose.** Increasing the efficiency of dental implantation in patients with secondary adentia and insufficient bone tissue in the lateral parts of the upper jaw by using the composition of xenogenic bone-replacing material "Bio-Oss" and materials based on modified hyaluronic acid «Dental Gyalrepair-02» and «Dental Gyalrepair-10» during the sinus lift operation under the control of radiology methods.

**Materials and methods.** The study involved 27 male and female patients (average age  $52 \pm 9.2$  years) with diagnosis: secondary partial adentia and bone deficiency due to the low location of the maxillary sinus floor, without severe concomitant pathology. The patients were divided into three groups. The patients of the first group underwent a sinus lift operation using a composition of xenogenic bone-replacing material material "Bio-Oss" and saline. Patients of the second group underwent operation using the composition of xenogenic bone-replacing material material "Bio-Oss" and the material based on modified hyaluronic acid «Dental Gyalrepair-02», patients of the third group underwent operation using the composition of the material «Bio-Oss» and the material based on modified hyaluronic acid «Dental Gyalrepair-10». All patients underwent cone-beam computed tomography (CBCT) and orthopantomography (OPTG) at the preoperative and postoperative stages of the study.

**Results.** According to the results of the computed tomography 6 months after the operation, the height of the alveolar process of the upper jaw before the sinus lift in group 1 averaged  $3.02 \pm 0.51$  mm; 6 months after the operation the height of the alveolar process in the area of the osteoregenerate was  $10.25 \pm 0.42$  mm, which was 339% of the initial height. The average density of newly formed bone tissue in group 1 was  $1790 \pm 250$  HU. The height of the alveolar process of the upper jaw before the sinus lift in group 2 averaged  $3.44 \pm 0.3$  mm, 6 months after the operation the height of the alveolar process in the area of the osteoregenerate was  $11.61 \pm 0.38$  mm, which was 337 % of the initial width. The height of the alveolar process of the upper jaw before the sinus lift in group 3 was  $3.3 \pm 0.25$  mm, 6 months after the operation the height of the alveolar process in the area of the osteoregenerate was  $11.23 \pm 0.6$  mm, which was 340% of the initial height. The density of the newly formed osteoregenerate in group 2 averaged  $1870 \pm 320$  HU, in group 3 -  $1840 \pm 330$  HU. In patients of all three groups, the X-ray properties of osteoplastic materials after a period of osseointegration corresponded to those characteristic of these materials; no contraindications for dental implantation were found.

**Conclusions.** Sinus lift operation using the composition of xenogenic bone-replacing material "Bio-Oss" and materials based on biomodified hyaluronic acid "Dental Gyalrepair-02" and "Dental Gyalrepair-10" (groups 2 and 3) was accompanied by a more significant increase in bone density at an earlier date in comparison with the control group.

Keywords: computed tomography, osteoplastic materials, hyaluronic acid, sinus lift, augmentation of the alveolar bone, regeneration, dental implantation.

Corresponding author: Oganesyanyan I.R., e-mail: izabellaoganesan@yandex.ru

For citation: Tarasenko S.V., Golovichev M.E., Oganessian I.R., Serova N.S. Comparative analysis of materials based on modified hyaluronic acid using for sinus lift operation according to the radiology methods. REJR 2021; 11(2):105-114. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-105-114.

Received: 24.03.21

Accepted: 12.05.21

**В** о многих клинических ситуациях установка дентальных имплантатов достаточной длины невозможна из-за отсутствия адекватного объема костной ткани [1, 2]. С 1974 года, когда была проведена первая операция синус-лифтинг, наука о биоматериалах значительно шагнула вперед и позволила клиницистам выполнять установку дентальных имплантатов даже в сложных клинических ситуациях в дистальных отделах верхней челюсти. В настоящее время субантральная аугментация является полностью документированной хирургической манипуляцией с долгосрочным клиническим успехом [3, 4]. Она остается точным индикатором для оценки и сравнения потенциала заживления и замещения остеопластических материалов собственной костной тканью, несмотря на то, что в верхнечелюстной пазухе замещение костнопластического материала органической костной тканью может происходить и после операции имплантации и не всегда соответствует уровню выживаемости имплантатов [5, 6]. Однако все еще существует дискуссия о лучшем биоматериале или комбинации биоматериалов в отношении хирургии синуса [7].

Группы материалов для проведения костной пластики включают в себя аутогенные, аллогенные, ксеногенные, синтетические (аллопластические) остеопластические материалы [8]. Наряду с твердыми, губчатыми, гранулярными и порошкообразными остеопластическими материалами, используемыми для костной аугментации, разрабатываются также материалы в виде гелей, позволяющие заполнять дефекты сложной конфигурации, которые образуются в результате патологических процессов или хирургического вмешательства на челюстях или других костях лицевого скелета [9].

Перспективным материалом для создания геля в качестве основы для создания остеопластического материала является гиалуроновая кислота. В литературе описаны противовоспалительное и бактериостатическое действия гиалуроновой кислоты, ее профилактические и активные лечебные эффекты [10]. Показано ее значение в сокращении сроков восстановления тканей

при прогрессирующих воспалительно-дистрофических процессах в тканях пародонта, в том числе сроков регенерации тканей в пародонтальных карманах, заполнения дефекта полноценной костной тканью после удаления зуба или резекции верхушки корня, при восстановлении мягких тканей после хирургических вмешательств. Благодаря широкому спектру эффектов макромолекула гиалуроновой кислоты получила широкое применение и в «консервативной» пародонтологии при инъекционном моделировании дефектов тканей межзубных сосочков и надлежащей части десны выше десенного зенита [11, 12]. Кроме этого, доказано улучшение результатов процедуры аугментации костных дефектов при использовании комбинации гиалуроновой кислоты с остеопластическими материалами [13].

В настоящее время имеются единичные сообщения об экспериментальных исследованиях гиалуроновой кислоты при восстановлении костных дефектов. Однако ее роль в восстановлении и заживлении костной ткани является актуальной темой для изучения и вызывает большой интерес у ученых [14]. Использование ее в хирургии при синус-лифтинге – стандартной процедуре на сегодняшний день – предлагает многочисленные преимущества как для хирурга, так и для пациента [15].

ООО «Лаборатория ТОСКНИ» (Россия) производит серию биоактивных препаратов «Дентал Гиалрипайер» на основе модифицированной гиалуроновой кислоты, которые содержат стабилизированные соли гиалуроновой кислоты высокой степени очистки неживотного происхождения в комбинации с аскорбилфосфатом и протеиногенными аминокислотами. Аскорбилфосфат выполняет роль «сшивателя» солей гиалуроновой кислоты, ингибитора гиалуронидаз и антиоксиданта. Протеиногенные аминокислоты входят в состав основных белков межклеточного матрикса соединительной ткани, но, прежде всего, стимулируют синтез коллагена и других каркасных белков матрикса. Присутствие гиалуроната создает оптимальную среду для нормального функционирования фибробластов и/или остеобластов, синтезирующих белки матрикса.

Компания Geistlich (Швейцария) производит натуральный костный материал высокой степени очистки «Bio-Oss», получаемый из костной ткани крупного рогатого скота и стимулирующий образование и прорастание новой костной ткани в участке аугментации, а также двухслойную коллагеновую мембрану «Bio-Gide», состоящую из свиного коллагена I и III типов и обладающую высокой биологической совместимостью.

При планировании костно-реконструктивных операций у пациентов с дефицитом костной ткани челюстей основную трудность представляет выбор необходимого количества костно-пластического материала и определение правильности его расположения. При этом у всех пациентов по результатам ортопантомографии измерить параметры альвеолярного отростка верхней челюсти, а также определить состояние верхнечелюстных пазух невозможно. Высокотехнологичные лучевые методы такие, как конусно-лучевая компьютерная томография, предоставляют нам возможность точной оценки всех параметров альвеолярного гребня в месте планируемой имплантации, что позволяет более точно определять показания, выбирать методику реконструктивной операции и оценивать необходимый для этого объем костно-пластического материала.

Методы лучевой диагностики имеют решающее значение в предоперационном планировании костнопластических операций, а также в контроле их эффективности на послеоперационных этапах перед дентальной имплантацией. Традиционно рентгенологический контроль состояния области реконструктивно-восстановительной операции осуществляется трижды: перед этапом установки имплантатов – до выполнения реконструктивной операции, сразу после операции и непосредственно перед дентальной имплантацией (как правило, спустя 6 месяцев).

#### **Цель исследования.**

Повышение эффективности дентальной имплантации у пациентов с потерей зубов и недостаточным объемом костной ткани в боковых отделах верхней челюсти путем использования композиции ксеногенного костнозамещающего материала и препаратов биомодифицированной гиалуроновой кислоты.

#### **Материалы и методы.**

На базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии Сеченовского университета и ГАУЗ МО «Мытищинская районная стоматологическая поликлиника» проведено клиничко-

рентгенологическое исследование 27 пациентов мужского и женского пола (средний возраст составил  $52 \pm 9,2$  года) с частичной потерей зубов и дефицитом костной ткани в дистальных отделах верхней челюсти, обусловленным низким расположением дна верхнечелюстного синуса, которым планировалось изготовление ортопедических конструкций с опорой на дентальные имплантаты. Пациенты случайным образом распределялись на три группы в зависимости от препарата, используемого для смешивания с костнопластическим материалом. Пациентам 1 группы проводили операцию синус-лифтинг с использованием композиции ксеногенного остеопластического материала «Bio-Oss» и физиологического раствора. Пациентам 2 группы – с использованием композиции материала «Bio-Oss» и препарата биомодифицированной гиалуроновой кислоты «Дентал Гиалрипайер-02», 3 группы – с использованием композиции «Bio-Oss» и препарата биомодифицированной гиалуроновой кислоты «Дентал Гиалрипайер-10». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

На этапе планирования лечения всем пациентам проводили конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ) челюстей с целью оценки параметров альвеолярного отростка верхней челюсти, а также определения состояния верхнечелюстных пазух (аппараты Vatech, Planmeca). Оценка состояния альвеолярного отростка верхней челюсти предполагала уточнение его размеров (высоты и толщины), а также наличие в нем изменений, требующих санации (корни зубов, кисты, остатки пломбирочного материала и т.д.). Оценка состояния верхнечелюстных пазух предусматривала не только выявление патологии верхнечелюстной пазухи, но и определение анатомических особенностей строения пазухи (например, наличие и расположение крипт). Далее всем включенным в исследование пациентам выполняли операцию синус-лифтинг с использованием костнопластического материала в комбинации с физиологическим раствором или препаратами гиалуроновой кислоты. После хирургического вмешательства пациентам назначали курс антибиотикотерапии, послеоперационный период во всех случаях проходил благоприятно. Сразу после операции выполняли контрольное ортопантомографическое исследование (ОПТГ) с целью оценки правильности расположения костно-пластического материала, степени прилегания к стенкам пазухи, его рентгенологических свойств в зависимости от вида, а также состояния верхне-

челюстной пазухи. По прошествии 5-6 месяцев после операции синус-лифтинг непосредственно перед установкой имплантатов пациентам проводили повторную компьютерную томографию, по данным которой определяли параметры альвеолярного отростка верхней челюсти (ширина/высота), полученные объем, однородность, плотность и структуру остеорегенерата, его расположение и прилегание окружающей костной ткани, а также возможность установки в данном участке челюсти дентальных имплантатов.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

Традиционно считается, что установка имплантатов возможна только по истечении 6 месяцев после синус-лифтинга, необходимых для биодеградации костнопластического материала и его частичного замещения собственной костной тканью. Однако для нас особый интерес представляло обнаружить более раннее формирование качественного костного остеорегенерата в случае использования композиции остеопластического материала «Bio-Oss» и препаратов «Дентал Гиалрипайер-02» и «Дентал Гиалрипайер-10».

По результатам проведенной компьютерной томографии спустя 6 месяцев после операции у пациентов 1 группы («Bio-Oss» + физ. раствор) было отмечено плотное прилегание остеорегенерата к окружающим костным стенкам, однородная структура остеорегенерата, однако наблюдалось чередование незначительного количества плотных участков и неплотных участков (остатки нерезорбированных гранул костнопластического материала). Средняя плотность новообразованной костной ткани составила  $1790 \pm 250$  условных единиц. Высота альвеолярного отростка верхней челюсти до начала лечения составляла в среднем  $3,02 \pm 0,51$  мм, через 6 месяцев после проведенной операции высота альвеолярного отростка в области остеорегенерата составила  $10,25 \pm 0,42$  мм, что составило 339% от первоначальной высоты.

У пациентов 2 группы («Bio-Oss» + «Дентал Гиалрипайер-02») и 3 группы («Bio-Oss» + «Дентал Гиалрипайер-10») спустя 5-6 месяцев также было отмечено удовлетворительное состояние костнопластического материала, гранулы его плотно прилегали к стенкам. Материал за период биодеградации у всех пациентов не полностью заместился на собственную костную ткань, о чем можно судить по неоднородности остеорегенератов, но границы между костнопластическим материалом и костной тканью были не столь

явными. Плотность новообразованного остеорегенерата у пациентов 2 группы в среднем составила  $1870 \pm 320$  условных единиц, у пациентов 3 группы –  $1840 \pm 330$ . Высота альвеолярного отростка верхней челюсти до начала лечения у пациентов 3 группы составляла в среднем  $3,44 \pm 0,3$  мм, после проведенной операции высота альвеолярного отростка в области остеорегенерата у пациентов 3 группы составила  $11,61 \pm 0,38$  мм, что составило 337% от первоначальной ширины. Высота альвеолярного отростка верхней челюсти до начала лечения у пациентов 3 группы составляла  $3,3 \pm 0,25$  мм, после проведенной операции синус-лифтинга высота альвеолярного отростка в области остеорегенерата у пациентов 3 группы составила  $11,23 \pm 0,6$  мм, что составило 340% от первоначальной высоты.

У пациентов всех трех групп рентгеносемиотические свойства костнопластических материалов после периода биодеградации соответствовали характерным для данных материалов, противопоказаний для проведения дентальной имплантации выявлено не было. Однако в ряде случаев в группах 2 и 3 мы получали необходимые качество и объем остеорегенерата в более ранние сроки (через 5 месяцев после хирургического вмешательства на верхнечелюстных пазухах).

**Клинический пример № 1 (пациент из группы 1).**

Пациентка М., 49 лет, обратилась в клинику с жалобами на затрудненный прием пищи. При клиническом осмотре диагностировано отсутствие зубов 15,16,17. Со слов пациентки зубы удалены более 9 лет назад. Выполнена ортопантограмма (рис. 1) и конусно-лучевая компьютерная томограмма (рис. 2), по данным которых определено, что высота альвеолярного отростка верхней челюсти в области отсутствующих зубов составляет 3,08 мм. Проведена операция открытый синус-лифтинг с использованием композиции остеопластического материала «Bio-Oss» и физиологического раствора. Сразу после хирургического вмешательства выполнена контрольная ОПТГ (рис. 3). Спустя 6 месяцев после операции выполнена повторная КЛКТ (рис. 4). Получен достаточно плотный остеорегенерат, однородный по структуре, отмечались незначительные включения частиц нерезорбированного костнопластического материала, плотность составляла 1600-1800 условных единиц. Высота альвеолярного отростка составляла 11,24 мм. На данный момент пациентка находится на этапе установки дентальных имплантатов.

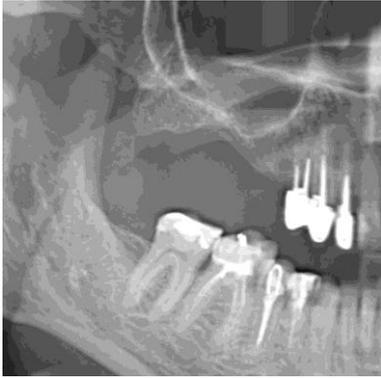


Рис. 1 (Fig. 1)



Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 1. Ортопантомограмма.**

Пациентка М. до начала лечения.

**Fig. 1. OPTG.**

Patient M. before treatment.

**Рис. 2. КЛКТ, кросс-секция.**

Пациентка М. до начала лечения. Высота альвеолярного отростка составляет 3,08 мм.

**Fig. 2. CBCT, cross-section.**

Patient M. before treatment. The height of the alveolar process is 3,08 mm.



Рис. 3 (Fig. 3)

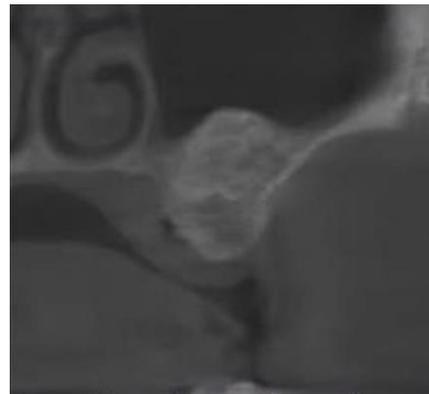


Рис. 4 (Fig. 4)

**Рис. 3. Ортопантомограмма.**

Пациентка М. сразу после проведения операции синус-лифтинг.

**Fig. 3. OPTG.**

Patient M. immediately after the sinus lift.

**Рис. 4. КЛКТ, кросс-секция.**

Пациентка М. через 6 месяцев после проведенной операции синус-лифтинг. Высота альвеолярного отростка в области остеорегенерата составляет 11,24 мм.

**Fig. 4. CBCT, cross-section.**

Patient M. 6 months after the sinus lift. The height of the alveolar process in the area of the osteoregenerate is 11,24 mm.

**Клинический пример № 2 (пациент из группы 2).**

Пациент Н., 36 лет, обратился в клинику с жалобами на отсутствие верхних зубов, эстетический дефект и затрудненное пережевывание пищи. При клиническом осмотре диагностировано отсутствие зубов 14,15,16. Со слов пациента зубы удалены более 5 лет назад. Выполнена ортопантограмма (рис. 5) и конусно-лучевая компьютерная томограмма (рис. 6), по данным которых определено, что высота альвеолярного отростка верхней челюсти в области отсутствия операция открытый синус-лифтинг с использованием композиции остеопластического материала «Bio-Oss» и препарата биомодифицированной гиалуроновой кислоты «Дентал Гиалрипайер-02». Сразу после хирургического вмешательства выполнена контрольная ортопантограмма (рис. 7). Спустя 5,2 месяцев после операции выполнена повторная КЛКТ (рис. 8). Получен плотный, однородный остео регенерат, который имел плотную неоднородную структуру, выделяющуюся на фоне остальных структур костной ткани. Плотность составляла 1700-1900 условных единиц. Высота альвеолярного отростка составляла 12,05 мм. Пациент

пользованием композиции остеопластического материала «Bio-Oss» и препарата биомодифицированной гиалуроновой кислоты «Дентал Гиалрипайер-02». Сразу после хирургического вмешательства выполнена контрольная ортопантограмма (рис. 7). Спустя 5,2 месяцев после операции выполнена повторная КЛКТ (рис. 8). Получен плотный, однородный остео регенерат, который имел плотную неоднородную структуру, выделяющуюся на фоне остальных структур костной ткани. Плотность составляла 1700-1900 условных единиц. Высота альвеолярного отростка составляла 12,05 мм. Пациент



**Рис. 5 (Fig. 5)**



**Рис. 6 (Fig. 6)**

**Рис. 5. Ортопантомограмма.**

Пациент Н. до начала лечения.

**Fig. 5. OPTG.**

Patient N. before treatment.

**Рис. 6. КЛКТ, кросс-секция.**

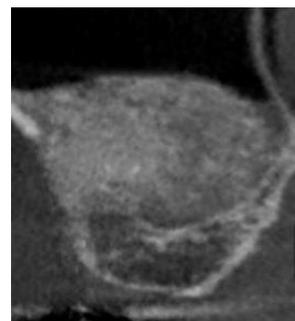
Пациент Н. до начала лечения. Высота альвеолярного отростка составляет 3,66 мм.

**Fig. 6. CBCT, cross-section.**

Patient N. before treatment. The height of the alveolar process is 3,66 mm.



**Рис. 7 (Fig. 7)**



**Рис. 8 (Fig. 8)**

**Рис. 7. Ортопантомограмма.**

Пациент Н. сразу после проведения операции синус-лифтинг.

**Fig. 7. OPTG.**

Patient N. immediately after the sinus lift.

**Рис. 8. КЛКТ, кросс-секция.**

Пациент Н. через 5,2 месяцев после проведенной операции синус-лифтинг. Высота альвеолярного отростка в области остео регенерата составляет 12,05 мм.

**Fig. 8. CBCT, cross-section.**

Patient N. 5,2 months after the sinus lift. The height of the alveolar process in the area of the osteoregenerate is 12,05 mm.

направлен к стоматологу-имплантологу.

**Клинический пример № 3 (пациент из группы 3).**

Тот же пациент Н., 36 лет. При клиническом осмотре диагностировано отсутствие зуба 26. Со слов пациента зуб удален более 7 лет назад. Выполнена ортопантограмма (рис. 9) и конусно-лучевая компьютерная томограмма (рис. 10), по данным которых определено, что высота альвеолярного отростка верхней челюсти в области отсутствующего зуба составляет 2,78 мм. Прове-

дена операция открытй синус-лифтинг с использованием композиции остеопластического материала «Bio-Oss» и препарата биомодифицированной гиалуриновой кислоты «Дентал Гиалрипайер-10». Сразу после хирургического вмешательства выполнена контрольная ОПТГ (рис. 11). Спустя 5,4 месяцев после операции выполнена повторная КЛКТ (рис. 12). Материал за период биодеградации практически полностью заместился на собственную костную ткань. Плотность составляла 1800-1900 условных единиц. Высота



Рис. 9 (Fig. 9)

**Рис. 9. Ортопантомограмма.**

Пациент Н. до начала лечения.

**Fig. 9. OPTG.**

Patient N. before treatment.



Рис. 10 (Fig. 10)

**Рис. 10. КЛКТ, кросс-секция.**

Пациент Н. до начала лечения. Высота альвеолярного отростка составляет 2,78 мм.

**Fig. 10. CBCT, cross-section.**

Patient N. before treatment. The height of the alveolar process is 2,78 mm.

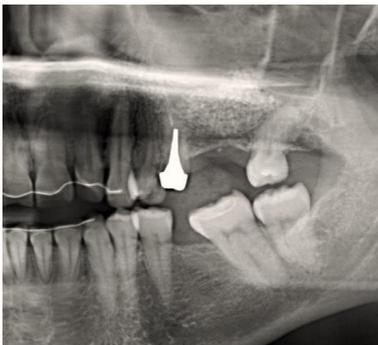


Рис. 11 (Fig. 11)

**Рис. 11. Ортопантомограмма.**

Пациентка Н. сразу после проведения операции синус-лифтинг.

**Fig. 11. OPTG.**

Patient N. immediately after the sinus lift.



Рис. 12 (Fig. 12)

**Рис. 12. КЛКТ, кросс-секция.**

Пациент Н. через 5,4 месяцев после проведенной операции синус-лифтинг. Высота альвеолярного отростка в области остеорегенерата составляет 14,11 мм.

**Fig. 12. CBCT, cross-section.**

Patient N. 5,4 months after the sinus lift. The height of the alveolar process in the area of the osteoregenerate is 14,11 mm.

альвеолярного отростка составляла 14,11 мм. Пациент направлен к стоматологу-имплантологу.

**Выводы.**

Обобщая вышеизложенное, можно отметить, что операция синус-лифтинг с использованием композиции остеокондуктивного костнопластического материала «Bio-Oss» и препаратов биомодифицированной гиалуроновой кислоты «Дентал Гиалрипайер-02» и «Дентал Гиалрипайер-10» (группы 2 и 3) сопровождается более значительным повы-

шением плотности костной ткани в более ранние сроки, нежели аналогичная операция с использованием остеокондуктивного костнопластического материала «Bio-Oss» в комбинации с физиологическим раствором.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Базикян Э.А., Смбалян Б.С. Восстановление альвеолярного гребня верхней челюсти в дистальных отделах для установки денальных имплантатов. *Клиническая стоматология*. 2008; 2: 4-11.
2. Chan H.L., Suarez F., Monje A., Benavides E., Wang H.L. Evaluation of maxillary sinus width on cone-beam computed tomography for sinus augmentation and new sinus classification based on sinus width. *Clin Oral Implants Res*. 2014; 25 (6): 647-652.
3. Uckan S., Tamer Y., Deniz K. Survival rates of implants inserted in the maxillary sinus area by internal or external approach. *Implant Dentistry*. 2011; 20 (6): 476-479.
4. Carreño C., Aguilar-Salvatierra A., Gómez-Moreno G. et al. Update of Surgical Techniques for Maxillary Sinus Augmentation: A Systematic Literature Review. *Implant Dentistry*. 2016; 25 (6): 839-844.
5. Froum S.J., Wallace S.S., Cho S.C., Elian N., Tarnow D.P. Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus augmentation: 6- to 8-month postsurgical assessment of vital bone formation. A pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2008; 28 (3): 273-281.
6. Iezzi G., Degidi M., Piattelli A., Mangano C., Scarano A., Sibilli J.A., Perrotti V. Comparative histological results of different biomaterials used in sinus augmentation procedures: a human study at 6 months. *Clin Oral Impl Res*. 2012; 23 (12): 1369-1376.
7. Kulakov A.A., Brailovskaia T.V., Stepanova I.I., Kasparov A.S., Shcherchkov S.V., Osman B.M. Clinical aspects of bone augmentation procedures in complex topography in patients with partial or full teeth loss. *Stomatology*. 2013; 92 (3): 30-33.
8. Wallace S.S., Froum S.J. Effect of maxillary sinus augmenta-

- tion on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Annals of Periodontology/The American Academy of Periodontology* 2003; 8 (1): 328-343.
9. Arjiyoshi W., Takahashi T., Kanno T. Mechanisms involved in enhancement of osteoclast formation and function by low molecular weight hyaluronic acid. *J. Biol. Chem*. 2005; 280 (19): 18967-972.
10. Becker W. Esthetic soft-tissue augmentation adjacent to dental implants. *Compend. Contin. Educ. Dent*. 2001; 22 (3): 250-2, 254, 256.
11. Allison D.D., Grande-Allen K.J. Review. Hyaluronan: a powerful tissue engineering tool. *Tissue Eng*. 2006; 12 (8): 2131-2140.
12. Radojkova-Nikolovska V., Popovska M., Minovska A. Influence of hyaluronic acid in periodontal tissue regeneration. *Balk J. Stom*. 2013; 17 (2): 61-64.
13. Тарасенко С.В., Кулага О.И., Вавилова Т.П. Клинико-биохимические параллели при изучении эффективности применения препарата Гиалрипайер-02 у пациентов с хроническим пародонтитом. *Медицинский алфавит. Стоматология*. 2016; 21 (284): 5-10.
14. Schawalder P. Effects of bone morphogenetic protein-2 and hyaluronic acid on the osseointegration of hydroxyapatite-coated implants: An experimental study in sheep. *J. of Biomedical Materials Res*. 2005; 73 (3): 295-302.
15. Schwartz Z., Goldstein M., Ravi E., Hirsch A., Ranly D.M., Boyan B.D. Clinical evaluation of demineralized bone allograft in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18 (2): 204-211.

**References:**

1. Bazikyan E. A., Smbatyan B. S. Upper jaw distal parts alveolar ridge restoration for the installation of dental implants. *Clinical dentistry*. 2008; 2: 4-11 (in Russian).
2. Chan H.L., Suarez F., Monje A., Benavides E., Wang H.L. Evaluation of maxillary sinus width on cone-beam computed tomography for sinus augmentation and new sinus classification based on sinus width. *Clin Oral Implants Res*. 2014; 25 (6): 647-652.
3. Uckan S., Tamer Y., Deniz K. Survival rates of implants in-

- serted in the maxillary sinus area by internal or external approach. *Implant Dentistry*. 2011; 20 (6): 476-479.
4. Carreño C., Aguilar-Salvatierra A., Gómez-Moreno G. et al. Update of Surgical Techniques for Maxillary Sinus Augmentation: A Systematic Literature Review. *Implant Dentistry*. 2016; 25 (6): 839-844.
5. Froum S.J., Wallace S.S., Cho S.C., Elian N., Tarnow D.P. Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus augmentation: 6- to 8-month

- postsurgical assessment of vital bone formation. A pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008; 28 (3): 273-281.
6. Iezzi G., Degidi M., Piattelli A., Mangano C., Scarano A., Shibli J.A., Perrotti V. Comparative histological results of different biomaterials used in sinus augmentation procedures: a human study at 6 months. *Clin Oral Impl Res.* 2012; 23 (12): 1369-1376.
7. Kulakov A.A., Brailovskaia T.V., Stepanova I.I., Kasparov A.S., Shcherchkov S.V., Osman B.M. Clinical aspects of bone augmentation procedures in complex topography in patients with partial or full teeth loss. *Stomatology.* 2013; 9 2(3): 30-33.
8. Wallace S.S., Froum S.J. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Annals of Periodontology/The American Academy of Periodontology* 2003; 8 (1): 328-343.
9. Ariyoshi W., Takahashi T., Kanno T. Mechanisms involved in enhancement of osteoclast formation and function by low molecular weight hyaluronic acid. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (19): 1896-972.
10. Becker W. Esthetic soft-tissue augmentation adjacent to dental implants. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2001; 22 (3): 250-2, 254, 256.
11. Allison D.D., Grande-Allen K.J. Review. Hyaluronan: a powerful tissue engineering tool. *Tissue Eng.* 2006; 12 (8): 2131-2140.
12. Radojkova-Nikolovska V., Popovska M., Minovska A. Influence of hyaluronic acid in periodontal tissue regeneration. *Balk J. Stom.* 2013; 17 (2): 61-64.
13. Tarasenko S.V., Kulaga O.I., Vavilova T.P. Clinical and biochemical parallels in the study of the effectiveness of Hyalripier-02 in patients with chronic periodontitis. *Medical alphabet. Dentistry.* 2016; 21 (284): 5-10 (in Russian).
14. Schawalder P. Effects of bone morphogenetic protein-2 and hyaluronic acid on the osseointegration of hydroxyapatite-coated implants: An experimental study in sheep / P. Schawalder. *J. of Biomedical Materials Res.* 2005; 73 (3): 295-302.
15. Schwartz Z., Goldstein M., Raviv E., Hirsch A., Ranly D.M., Boyan B.D. Clinical evaluation of demineralized bone allograft in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18 (2): 204-211.

## ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тимофеева Л.А.<sup>1,2,3</sup>, Александров Ю.К.<sup>4</sup>, Тухбатуллин М.Г.<sup>3</sup>,  
Алешина Т.Н.<sup>1,2</sup>, Сенча Е.А.<sup>5</sup>

1 - ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». г. Чебоксары, Россия.

2 - АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики. г. Чебоксары, Россия.

3 - Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. г. Казань, Россия.

4 - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. г. Ярославль, Россия.

5 - ФГБУ «9-й лечебно-диагностический центр» Министерства обороны РФ. г. Москва, Россия.

Обоснование применения ультразвукового исследования с использованием контрастных препаратов при опухолях щитовидной железы.

**Материалы и методы.** Проведено сравнительное изучение данных ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ) с использованием контрастных препаратов (КП) и иммуногистохимического исследования (ИГХ) опухолей щитовидной железы (ЩЖ) различного морфологического строения. Обследовано 30 пациентов (возраст 51,3±6,2 года). Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате DC-8 (Mindray, China) с использованием ЭК «Соновью» (SonoVue, Italy). ИГХ проводили с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ) к CD31, VEGF и виментину фирмы DAKO (Danmark). Морфологические исследования проводились на микроскопе DM-20 (Optika Microscopes, Italy) с помощью программы Optimas (EN ver. 2.0). Полученные изображения оценивали по выраженности положительно проэкспрессировавших клеток.

**Результаты и обсуждение.** Сравнение данных стандартного УЗИ (энергетическое и цветное доплеровское картирование) и КУУЗИ показало, что выраженность сосудистого компонента опухолей щитовидной железы невелика, и оценка его не гарантирует успех дифференциальной диагностики. Отсутствует прямая зависимость между параметрами васкуляризации в доплеровском режиме, присутствием сосудистых структур и морфологической формой опухоли.

При сравнительном же анализе данных КУУЗИ и экспрессии CD31 и VEGF при различных опухолях щитовидной железы показал, что наиболее высокие показатели экспрессии характерны злокачественных опухолей ЩЖ, меньшие – для аденом ЩЖ. Показатели экспрессии CD31 и VEGF имеют корреляцию с рядом показателей КУУЗИ. Данный факт открывает новые возможности использования КУУЗИ как объективного метода, основывающегося на количественных параметрах, в дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ.

**Заключение.** Ультразвуковое исследование с использованием контрастов является положительной опцией, дающей дополнительные возможности при дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы. Особенности сосудистого русла опухолей щитовидной железы, связанные с активностью факторов, влияющих на формирование сосудистых структур в ткани и опухолях щитовидной железы, имеют корреляцию с рядом показателей сонографии с применением контрастов.

Ключевые слова: щитовидная железа, ультразвуковое исследование с применением контраста, иммуногистохимическое исследование, CD31, виментин, VEGF.

Контактный автор: Тимофеева Л.А., e-mail: adabai@mail.ru

Для цитирования: Тимофеева Л.А., Александров Ю.К., Тухбатуллин М.Г., Алешина Т.Н., Сенча Е.А. Обоснование применения ультразвукового исследования с использованием кон-

Статья получена: 06.04.21

Статья принята: 12.05.21

## THE FEASIBILITY OF THE CONTRAST ENHANCED ULTRASOUND EXAMINATION IN THYROID TUMORS

Timofeeva L.A.<sup>1,2,3</sup>, Aleksandrov Yu.K.<sup>4</sup>, Tukhbatullin M.G.<sup>3</sup>,  
Aleshina T.N.<sup>1,2</sup>, Sencha E.A.<sup>5</sup>

1 - I.N. Ulianov Chuvash State University. Cheboksary, Russia.

2 - Republican clinical oncological dispensary. Cheboksary, Russia.

3 -Kazan State Medical Academy. Kazan, Russia.

4 - Yaroslavl state medical University. Yaroslavl, Russia.

5 - 9th Medical and Diagnostic Center of the Ministry of Defense of the Russian Federation. Moscow, Russia.

**Purpose.** To justify the use of ultrasound examination with contrast media in thyroid tumors.

**Materials and methods.** Ultrasound examination findings using contrast media and those of immunohistochemical examination of thyroid tumors having different morphological structure were compared. 30 patients ( $51.3 \pm 6.2$  years of age) were examined. The study was conducted on the ultrasound device DC-8 (Mindray, China) using an ultrasound contrast agent "SonoVue" (SonoVue, Italy). Immunohistochemical examination was carried out using primary monoclonal antibodies (MKAT) to CD31, VEGF and vimentin produced by DAKO Company (Denmark). Morphological studies were conducted using the microscope DM-20 (Optika Microscopes, Italy) with the help of Optimas program (ver. 2.0). The resulting images were evaluated by severity of positively expressed cells.

**Results and discussion.** Comparing findings of standard ultrasound examination (energy and color Doppler mapping) and ultrasound examination showed that the expressiveness of the vascular component in thyroid tumors was low and its evaluation did not guarantee differential diagnosis success. There was no direct correlation between the parameters of vascularization in Doppler mode, the presence of vascular structures and the tumor's morphological form.

A comparative analysis of ultrasound examination findings and expression of CD31 and VEGF in different thyroid tumors showed that the highest indices of expression were characteristic for malignant thyroid tumors; they were lower in thyroid adenoma. Indices of CD31 and VEGF expression correlated with a number of ultrasound examination indicators. This fact gives new opportunities for the use of ultrasound examination as an objective method based on quantitative parameters in the differential diagnosis of thyroid tumors.

**Conclusion.** Ultrasound examination using contrast media is a positive option, which gives additional opportunities in the differential diagnosis of thyroid tumors. Features of the vascular bed in thyroid tumors associated with the activity of factors influencing vascular structures formation in the thyroid tissue and tumors are correlated with a number of indicators obtained by sonography using contrast media.

Keywords: the thyroid gland, ultrasound examination using contrast media, immunohistochemical examination, CD31, vimentin, VEGF.

Corresponding author: Timofeeva L.A., e-mail: adabai@mail.ru

*For citation: Timofeeva L.A., Aleksandrov Yu.K., Tukhbatullin M.G., Aleshina T.N., Sencha E.A. The feasibility of the contrast enhanced ultrasound examination in thyroid tumors. REJR 2021; 11(2):115-121. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-115-121.*

Received: 06.04.21

Accepted: 12.05.21

**П**оявление современных методик и технологий в медицине дало новые возможности в дифференциальной диагностике внутренних и поверхностно расположенных органов, в том числе патологии щитовидной железы (ЩЖ) [1 - 8]. Появившиеся зарубежные публикации [9 - 11], отражающие применение контрастов при ультразвуковой диагностике патологии ЩЖ, указывают на ее особенности при диффузных и очаговых изменениях органа. Отечественные работы прямо говорят о необходимости ее использования при дифференциальной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы, в частности опухолей ЩЖ [12 - 14]. Основным аргументом исследователей являются выраженные процессы неоангиогенеза, характерные для аденом ЩЖ и рака щитовидной железы (РЩЖ). Изучение возможностей КУУЗИ при патологии щитовидной железы, также как и ИГХ, проведено большим числом исследователей [15 - 17]. Указанные работы приводят разрозненные свидетельства, но исследования, посвященные оценке сосудистого компонента опухолей ЩЖ и окружающей их паренхимы с единой комплексной оценкой методов лучевой диагностики и патоморфологии, отсутствуют.

#### **Цель исследования.**

Обоснование применения ультразвукового исследования с использованием контрастных препаратов при опухолях щитовидной железы.

#### **Материалы и методы исследования.**

Проведено сравнительное изучение данных КУУЗИ и ИГХ опухолей щитовидной железы различного морфологического строения. Обследовано 30 пациентов (возраст  $51,3 \pm 6,2$  года): 10 пациентов с аденомами ЩЖ, 20 – с РЩЖ. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате Mindray DC-8 (Mindray, China) с использованием линейного датчика 7,5-15 МГц в режиме «Contrast» с фиксацией видеопетли. Эхоконтрастирование осуществлялось за счет внутривенного введения 2,4 мл ЭК «Соновью» (SonoVue, Italy). При КУУЗИ определяли интенсивность и однородность контрастного усиления, скорость накопления и вымывания контраста. Учитывали количественные показатели: время накопления (ТPI), максимальная интенсивность накопления (PI), время двукратного снижения накопления контраста (DT/2). ИГХ проводили с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ) фирмы DAKO (Danmark). Морфологические исследования проводились на микроскопе DM-20 (Optika

Microscopes, Italy) с помощью программы Optimas (EN ver. 2.0). Для исследования препаратов, окрашенных моноклональными антителами к CD31, VEGF и виментину, производили фотосъемку каждого препарата в 10 полях зрения при увеличении  $\times 100$ . Обработка полученных изображений заключалась в оценке площади гистологического препарата и выраженности положительно проэкспрессированных клеток. Использовались следующие критерии: 1 – если доля темноокрашенных ядер превышала 3 четверти всех ядер, то интенсивность окраски обозначалась как выраженная (более 75%, +++); 2 – если доля ярко окрашенных ядер не превышала 3 четвертей всех ядер, то интенсивность была умеренно положительной (25-75%, ++); 3 – если доля ядер темно-коричневого цвета не превышала 1 четверти всех ядер, то интенсивность была слабо положительной (0-24%, +).

#### **Обработка данных.**

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 12,5 (StatSoft, 2014) этапно, в зависимости от направления исследования: при оценке КУУЗИ – ROC-анализ, при сравнительной оценке ИГХ и КУУЗИ – логистическая регрессия.

#### **Результаты исследования.**

Исследование показало, что сосудистое русло опухолей щитовидной железы зависит от их морфологического строения, что находит отражение как в особенностях развития и формирования, так и в гормональной активности (рис.1, 2).

При изучении особенности накопления контраста было отмечено, что для аденом ЩЖ и фолликулярного РЩЖ характерным было его равномерное накопление (в 84,2%), при папиллярном РЩЖ преобладало неоднородное накопление ЭК (54,5%). Также для аденом ЩЖ было характерно более выраженное, интенсивное накопление ЭК (в 80%), чем в папиллярном РЩЖ (63,6%) и фолликулярном РЩЖ (55,6%).

При измерении времени накопления (ТPI) эхоконтраста было установлено, что наиболее быстро пик накопления наступает в аденомах ЩЖ ( $n=10$ ) –  $19,43 \pm 2,54$  с (от 14,6 до 24,5), более медленно в папиллярном раке ( $n=11$ ) –  $20,64 \pm 4,37$  с (от 14,8 до 28,6) и еще более медленно в фолликулярном раке ( $n=9$ ) –  $21,24 \pm 3,67$  с (от 17,6 до 29,3). При этом различия показателя ТPI в опухолях достоверны ( $p > 0,05$ ).

При оценке максимальной интенсивности накопления контраста показатель PI в аденомах ЩЖ составил  $33,71 \pm 3,41$ дБ (от



Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. КУУЗИ.**

Артериальная фаза (гистологическое заключение – аденома щитовидной железы). Узел щитовидной железы.

**Fig. 1. CEUS.**

Arterial phase (a pathology report adenoma of the thyroid gland). A thyroid nodule.

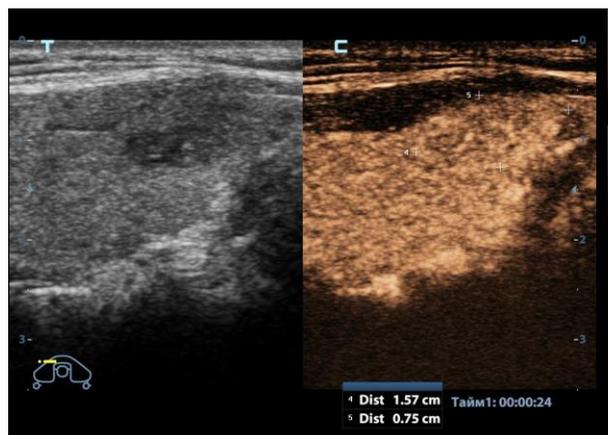


Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. КУУЗИ.**

Венозная фаза (гистологическое заключение – папиллярный рак щитовидной железы). Узел щитовидной железы.

**Fig. 2. CEUS.**

Venous phase (histological conclusion – papillary thyroid cancer). A thyroid nodule.

27,5 до 39,2), в фолликулярном РЩЖ – 34,64±1,18 дБ (от 33,8 до 36,4), в папиллярном РЩЖ – 31,08±1,65 дБ (от 28,6 до 33,2). Различия показателя PI в опухолях оказались недостоверными (p>0,05).

Время падения интенсивности до половины PI (DT/2) при аденомах ЩЖ составило 78,70±12,37 с (от 56 до 92), при фолликулярном РЩЖ – 57,44±6,82 с (от 49 до 70), при папиллярном РЩЖ – 64,00±10,27 с (от 52 до 82).

Скорость снижения контрастирования за 30 секунд после пика интенсивности (DV) .

С учетом того, что КУУЗИ используется для оценки особенностей сосудистого русла, проведен сравнительный анализ показателей КУУЗИ и оценки васкуляризации в режимах цветного и энергетического доплеровского картирования (табл. №1).

Таким образом, ROC-анализ показал, что при дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы ни один из показателей КУУЗИ не имеет преимуществ перед доплеровским исследованием.

При изучении показателей доплеровского исследования, КУУЗИ и данных ИГХ было установлено, что выраженность экспрессии CD31 высока в аденомах ЩЖ и фолликулярном раке ЩЖ, а при папиллярном раке была незначительной (рис. 3). При сравнительном анализе установлена слабо выраженная корреляция уровня экспрессии

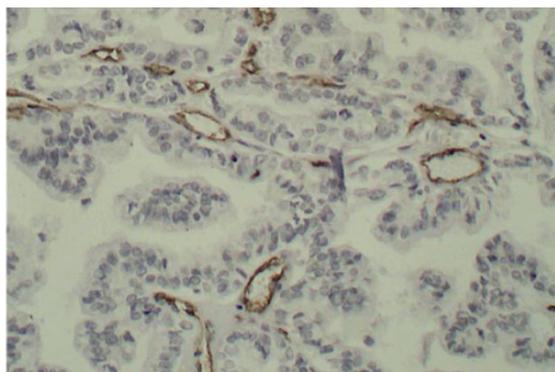
CD31 лишь с одним показателем – максимальной интенсивности накопления контраста (PI). Корреляция экспрессии CD31 и показателей доплеровского исследования отсутствует.

При оценке экспрессии виментина, являющегося универсальным маркером для злокачественных опухолей различных локализаций, установлены низкие уровни экспрессии как при аденомах ЩЖ, так и при фолликулярном и папиллярном РЩЖ. При оценке экспрессии VEGF было отмечено, что в злокачественных опухолях она была более выраженной, чем в аденомах ЩЖ, причем значительные отличия при папиллярном и фолликулярном РЩЖ отсутствовали (рис. 4). При сравнительном анализе установлена корреляция уровня экспрессии VEGF с показателем DT/2 (время падения интенсивности до половины PI), причем она имела более четкую корреляцию. Корреляция экспрессии VEGF и показателей доплеровского исследования также отсутствует.

Сравнение данных стандартного УЗИ (энергетическое и цветное доплеровское картирование) и КУУЗИ показало, что выраженность сосудистого компонента опухолей ЩЖ невелика, и оценка его не гарантирует успех дифференциальной диагностики. Отсутствует прямая зависимость между параметрами васкуляризации в доплеровском режиме, присутствием сосудистых структур

**Таблица №1. Параметры ROC-анализа, отражающие прогностические возможности методик.**

Параметры статистики	Показатели доплеровского картирования и КУУЗИ			
	Васкуляризация	TPI	PI	DT/2
AUC	0,891±0,044	0,593±0,047	0,635± 0,045	0,802±0,036
95% доверительный интервал	0,778 ÷ 0,959	0,511 ÷ 0,671	0,554 ÷ 0,711	0,730 ÷ 0,862
J	0,6786	0,2562	0,3318	0,4907
Se	82,86	52,78	87,50	86,11
Sp	85,00	72,84	45,68	62,96
+PV	87,1	70,35	66,324	73,986
-PV	80,2	55,79	74,945	78,761



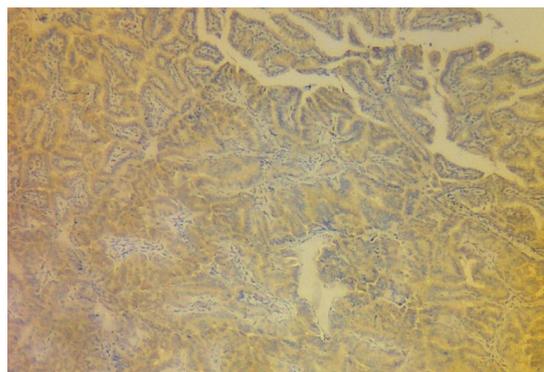
**Рис. 3 (Fig. 3)**

**Рис. 3. Микропрепарат.**

ИГХ. Экспрессия CD31 в ткани опухоли (интенсивность окрашивания +) (окраска гематоксилин-эозином, ув.200). Папиллярный РЩЖ.

**Fig. 3. Microslide.**

ИНС. Expression of CD31 in tumor tissue (intensity of staining +) (stained with hematoxilin-eosin, HC.200). Papillary thyroid cancer.



**Рис. 4 (Fig. 4)**

**Рис. 4. Микропрепарат.**

ИГХ. Экспрессия VEGF в ткани опухоли (интенсивность окрашивания ++) (окраска гематоксилин-эозином, ув.100). Папиллярный РЩЖ.

**Fig. 4. Microslide.**

ИНС. VEGF expression in tumor tissue (intensity of staining ++) (stained with hematoxilin-eosin, HC.100). Papillary thyroid cancer.

и морфологической формой опухоли.

При сравнительном же анализе данных КУУЗИ и экспрессии CD31 и VEGF при различных опухолях щитовидной железы показал, что наиболее высокие показатели экспрессии характерны для злокачественных опухолей ЩЖ, меньшие – для аденом ЩЖ. Показатели экспрессии CD31 и VEGF имеют корреляцию с рядом показателей КУУЗИ.

Данный факт открывает новые возможности использования КУУЗИ как объективного метода, основывающегося на количественных параметрах, в дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ.

**Выводы.**

Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов позволяет получить объективную количественную

оценку кровотока в опухолях щитовидной железы. Многообразие сосудистых изменений в опухолях ЩЖ создает определенные сложности в их оценке. Отсутствует выраженная прямая корреляция между маркерами сосудистых изменений в опухолях щитовидной железы и показателями КУУЗИ.

**Список литературы:**

1. Александров Ю.К., Яновская Е.А., Шубин Л.Б., Дякив А.Д. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65 (4): 216-226.
2. Терновой С.К. Абдураимов А.Б., Лесько К.А. и др. Возможности маммографии и качественной эластографии в диагностике рака молочной железы при гипотиреозе. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013; (5): 50-59.
3. Сенча А.Н., Сенча Е.А., Пеняева Э.И., Федоткина Е.П., Бикеев Ю.В., Тимофеева Л.А. Ультразвуковые контрасты в эхографии. *Практическая медицина*. 2018; 1 (112): 74-80.
4. Синюкова Г.Т., Гудилина Е.А., Данзанова Т.Ю., Шолохов В.Н., Лепэдату П.И., Аллахвердиева Г.Ф., Костякова Л.А., Бердников С.Н. Современные технологии ультразвуковой визуализации в диагностике местного рецидива рака щитовидной железы. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016; 9-3 (51): 81-84.
5. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н., Максимова А.В. Роль комплексного ультразвукового исследования в оценке первичного рака щитовидной железы в дооперационном периоде *Вестник Чувашского университета*. 2013; 3: 540-545.
6. Желонкина Н.В., Пойтина А.С., Польшкин В.В., Рыженкова М.И., Паришин В.С., Медведев В.С. Возможности эхографии в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2016; 25 (4): 35-45.
7. Борсуков А.В. Быть или не быть ti-rads: полемические заметки с Евразийского форума по раку щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2016; 10(3): 33-36.
8. Тухбатуллин М.Г., Сафиуллина Л.Р., Галеева З.М., Хамзина Ф.Т. и др. Эхография в диагностике заболеваний внутренних и поверхностно расположенных органов. *Казань, Мед. книга*, 2016. 208.
9. Cantisani V., Bertolotto M., Weskott H.P., Romanini L., Grazhdani H., Passamonti M. et al. Growing indications for

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

CEUS: the kidney, testis, lymph nodes, thyroid, prostate, and small bowel. *Eur. J. Radiol*. 2015; 84: 1675-1684

10. Hu Y., Li P., Jiang S., Li F. Quantitative analysis of suspicious thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasonography. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (7): 11786-11793.
11. Zhao R.N. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound of thyroid nodules coexisting with Hashimoto's thyroiditis. *Zhongguo Yi XueKeXue Yuan XueBao*. 2015; 37 (1): 66-70.
12. Сенча А.Н., Могутов М.С., Пеняева Э. И., Патрунов Ю.Н., Кашиманова А.В., Сенча Е.А. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака щитовидной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015; 6: 10-27.
13. Сенча Е. А. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике опухолей щитовидной железы. *Российский электронный журнал радиологии*. 2017; 7 (3): 44-52.
14. Сенча А.Н., Сенча Е.А., Пеняева Э.И., Тимофеева Л.А. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Шаг за шагом. От простого к сложному. М., МЕДпресс-информ, 2019. 208 с.
15. Стяжжина С.Н., Порываева Е.А., Климентов М.Н., Леднева А.В. Возможности иммуногистохимического исследования для оценки пролиферативной активности ткани щитовидной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26185> (дата обращения: 22.04.2019).
16. De Araujo-Filho VJ, Alves VA, de Castro IV, Lourenço SV, Cernea CR, Brandão LG, Ferraz AR. Vascular endothelial growth factor expression in invasive papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009; 19: 1233-1237.
17. Viale G, Dell'Orto P, Coggi G, Gambacorta M. Coexpression of cytokeratins and vimentin in normal and diseased thyroid glands. Lack of diagnostic utility of vimentin immunostaining. *The American journal of surgical pathology*. 1989; 13 (12): 1034-40. Epub 1989/12/01.

**References:**

1. Alexandrov Yu.K., Yanovskaya E.A., Shubin L.B., Dyakiv A.D. The effectiveness of stratification systems in the diagnosis of thyroid nodular diseases. *Endocrinology problems*. 2019; 65 (4): 216-226 (in Russian).
2. Ternovoy S.K. Abduraimov A.B., Lesko K.A. and others. Possibilities of mammography and high-quality elastography in the diagnosis of breast cancer in hypothyroidism. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2013; (5): 50-59 (in Russian).

sian).

3. Sencha A.N., Sencha E.A., Penyaeva E.I., Fedotkina E.P., Bikeev Yu.V., Timofeeva L.A. Ultrasound contrasts in echography. *Practical medicine*. 2018; 1 (112): 74-80 (in Russian).
4. Sinyukova G.T., Gudilina E.A., Danzanova T.Yu., Sholokhov V.N., Lepedatu P.I., Allakhverdieva G.F., Kostyakova L.A., Berdnikov S.N. Modern technologies of ultrasound imaging in the diagnosis of local recurrence of thyroid cancer. In-

- ternational research journal. 2016; 9-3 (51): 81-84 (in Russian).
5. Timofeeva L.A., Aleshina T.N., Maksimova A.V. The role of complex ultrasound in the assessment of primary thyroid cancer in the preoperative period *Vestnik Chuvash University*. 2013; 3: 540-545 (in Russian).
  6. Zhelonkina N.V., Poitina A.S., Polkin V.V., Ryzhenkova M.I., Parshin V.S., Medvedev V.S. Possibilities of echography in the differential diagnosis of follicular tumors of the thyroid gland. *Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation Epidemiological Register)*. 2016; 25 (4): 35-45 (in Russian).
  7. Borsukov A.V. To be or not to be ti-rads: polemic notes from the Eurasian Forum on Thyroid Cancer. *Endocrine Surgery*. 2016; 10 (3): 33-36 (in Russian).
  8. Tukhbatullin M.G., Safiullina L.R., Galeeva Z.M., Khamzina F.T. and other *Echography in the diagnosis of diseases of internal and superficially located organs. Kazan, Med. book, 2016.208 (in Russian)*.
  9. Cantisani V., Bertolotto M., Weskott H.P., Romanini L., Grazhdani H., Passamonti M. et al. Growing indications for CEUS: the kidney, testis, lymph nodes, thyroid, prostate, and small bowel. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84: 1675-1684
  10. Hu Y., Li P., Jiang S., Li F. Quantitative analysis of suspicious thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasonography. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (7): 11786-11793.
  11. Zhao R.N. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound of thyroid nodules coexisting with Hashimoto's thyroiditis. *Zhongguo Yi XueKeXue Yuan XueBao*. 2015; 37 (1): 66-70.
  12. Sencha A.N., Mogutov M.S., Penyaeva E.I., Patrunov Yu.N., Kashmanova A.V., Sencha E.A. Possibilities of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of thyroid cancer. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2015; 6: 10-27 (in Russian).
  13. Sencha EA *Ultrasound examination with contrast enhancement in the diagnosis of thyroid tumors. Russian electronic journal of radiology*. 2017; 7 (3): 44-52 (in Russian).
  14. Sencha A.N., Sencha E.A., Penyaeva E.I., Timofeeva L.A. *Ultrasound examination of the thyroid gland. Step by step. From simple to complex. M., MEDpress-inform, 2019. 208 p. (in Russian)*.
  15. Styazhkina S.N., Poryvaeva E.L., Klimentov M.N., Ledneva A.V. Possibilities of immunohistochemical studies to assess the proliferative activity of thyroid tissue. *Modern problems of science and education*. 2017; 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26185> (date of access: 22.04.2019) (in Russian).
  16. De Araujo-Filho VJ, Alves VA, de Castro IV, Lourenço SV, Cernea CR, Brandão LG, Ferraz AR. Vascular endothelial growth factor expression in invasive papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009; 19: 1233-1237.
  17. Viale G, Dell'Orto P, Coggi G, Gambacorta M. Coexpression of cytokeratins and vimentin in normal and diseased thyroid glands. Lack of diagnostic utility of vimentin immunostaining. *The American journal of surgical pathology*. 1989; 13 (12): 1034-40. Epub 1989/12/01.

## CARDIAC CT-BASED ASSESSMENT OF EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE DISTRIBUTION AND VOLUME IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN COMPARISON WITH HEALTHY INDIVIDUALS

Nikitin N., Minin S., Losik D., Mikheenko I., Romanov A.

Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk, Russia.

**T**he association between the presence of atrial fibrillation (AF) and an increased epicardial adipose tissue (EAT) volume has been established, linking a certain amount of probable and possible pathophysiologic mechanisms that could contribute to promoting arrhythmogenesis. In the present study, we aimed to assess the reliability of EAT volume measurements on cardiac CT with adjusted thresholds for fat detection and analyze the association of EAT distribution and volume with the clinical presentation in AF patients in comparison with healthy individuals. **Materials and methods.** 45 consecutive AF patients (mean age  $55.2 \pm 10.3$  years, mean AF duration  $49.0 \pm 38.4$  months) with different AF patterns scheduled for an initial ablation for AF and 15 healthy individuals (mean age  $36.2 \pm 12.6$  years) without a history or symptoms of cardiovascular diseases were included. The total, as well as periatrial EAT volumes, were obtained on cardiac CT datasets with adjusted thresholds for fat detection.

**Results.** The mean difference (95% CI) of total EAT between healthy individuals and AF patients were 103 ml (74, 132 ml;  $p < 0.01$ ) and 33.6 ml (24.8, 42.4 ml;  $p < 0.01$ ) for periatrial EAT. Patients with persistent AF had slightly more total EAT volume but did not significantly differ from patients with paroxysmal AF or long-standing persistent AF.

**Conclusion.** Cardiac CT allows to reliably quantify the volume of EAT. Patients with AF have significantly large EAT volumes compared to individuals without a history of cardiovascular diseases. There is no significant difference in EAT volumes and distribution between patients with different patterns of AF.

**Keywords:** epicardial adipose tissue, epicardial fat, atrial fibrillation, healthy individuals, computed tomography.

Corresponding author: Nikita Nikitin, e-mail; [n\\_nikitin@outlook.com](mailto:n_nikitin@outlook.com)

*For citation: Nikitin N., Minin S., Losik D., Mikheenko I., Romanov A. Cardiac CT-based assessment of epicardial adipose tissue distribution and volume in patients with atrial fibrillation in comparison with healthy individuals. REJR 2021; 11(2):122-129. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-122-129.*

Received: 30.03.21

Accepted: 12.05.21

## ОЦЕНКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И ОБЪЕМА ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПО СРАВНЕНИЮ СО ЗДОРОВЫМИ ЛИЦАМИ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ КТ СЕРДЦА

НИКИТИН Н., МИНИН С., ЛОСИК Д., МИХЕЕНКО И., РОМАНОВ А.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. Мешалкина. г. Новосибирск, Россия.

**Цель исследования.** Была установлена связь между наличием фибрилляции предсердий (AF) и увеличением объема эпикардиальной жировой ткани (ЕАТ), учитывая определенное количество вероятных и возможных патофизиологических механизмов, которые могут способствовать развитию аритмий. Целью настоящего исследования являлась оценка достоверности измерений объема ЕАТ при КТ сердца с откорректированными порогами обнаружения жировой ткани и анализ связи распределения и объема ЕАТ с клиническими проявлениями у пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению со здоровыми людьми.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 45 пациентов с фибрилляцией предсердий (средний возраст  $55,2 \pm 10,3$  лет, средняя продолжительность фибрилляции предсердий  $49,0 \pm 38,4$  месяцев) с различными её типами, запланированными для первоначальной абляции, и 15 здоровых добровольцев (средний возраст  $36,2 \pm 12,6$  лет) без симптомов сердечно-сосудистых заболеваний на момент исследования или в анамнезе. Общий объем эпикардиальной жировой ткани, а также объем жировой ткани в области предсердий был получен при обработке данных КТ сердца с откорректированными пороговыми значениями для обнаружения жировой ткани.

**Результаты.** Средняя разница (95% CI) общего объема эпикардиальной жировой ткани между здоровыми людьми и пациентами с фибрилляцией предсердий составляла 103 мл (74, 132 мл;  $p < 0,01$ ) и 33,6 мл (24,8, 42,4 мл;  $p < 0,01$ ) для жировой ткани в области предсердий. Пациенты с персистирующей фибрилляцией предсердий имели немного больший общий объем эпикардиальной жировой ткани, но существенно не отличались от пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий или длительно стойкой фибрилляцией предсердий.

**Вывод.** КТ сердца позволяет достоверно количественно оценить объем эпикардиальной жировой ткани. Пациенты с фибрилляцией предсердий имеют значительно больший объем эпикардиальной жировой ткани по сравнению с людьми без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Нет существенной разницы в объемах и распределении эпикардиальной жировой ткани между пациентами с разными типами фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, эпикардиальный жир, фибрилляция предсердий, здоровые люди, компьютерная томография.

Контактный автор: Никитин Н., e-mail: n\_nikitin@outlook.com

Для цитирования: Никитин Н., Минин С., Лосик Д., Михеенко И., Романов А. Оценка распределения и объема эпикардиальной жировой ткани у больных с фибрилляцией предсердий по сравнению со здоровыми лицами на основе данных КТ сердца. REJR 2021; 11(2):122-129. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-122-129.

Статья получена: 30.03.21

Статья принята: 12.05.21

**A**trial fibrillation (AF) is the most common, sustained arrhythmia diagnosed in clinical practice. It has been proved that AF is associated with a 1.5-2-fold increased risk of mortality and development of major cardiovascular events, which makes it necessary to carry out a whole range of therapeutic and cost-effective measures in each case of the disease [1].

It seems very important to timely correct modifiable risk factors associated with AF. Excessive body weight and obesity are increasingly recognized as a major modifiable determinant of AF [2]. Although body mass index and other clinical measures are useful indications of general adiposity, much recent interest has focused on epicardial adipose tissue (EAT), a distinct adipose tissue

depot that can be readily assessed using non-invasive imaging techniques. The association between the presence of AF and an increased EAT volume has been established, linking a certain amount of probable and possible pathophysiologic mechanisms that could contribute to promoting arrhythmogenesis [3]. EAT has been also associated with AF recurrence in patients undergoing AF ablation [4]. Therefore, it seems reasonable to assume that EAT may subsequently become a new target and prognostic factor AF therapy, which will require an accurate and robust assessment of.

According to recent meta-analysis which analyzed the relationship between AF and EAT it has been shown that there is a relevant heterogeneity among studies in EAT volume measurements, which could be affected by acquisition and

quantification parameters [5, 6]. For instance, it was demonstrated that there is an overestimation of EAT volume on non-contrast CT as well as using identical thresholds for EAT volume quantification on contrast-enhanced CT that led to an underestimation of EAT volume.

In the present study, we aimed to assess EAT volumes on cardiac CT datasets, which is the most commonly used in routine clinical practice before ablation procedure of AF patients, with adjusted thresholds for fat detection. Additionally, we analyzed the association of EAT distribution and volume with the clinical presentation in AF patients in comparison with healthy individuals.

#### Materials and Methods.

This was a single-center, observational study. The study protocol conformed to the ethical guidelines of the 2008 Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee of Meshalkin National Medical Research Center. All patients and healthy individuals signed informed consent.

#### Patient Selection.

The study included 2 groups of subjects.

First group – 45 consecutive AF patients scheduled for an initial ablation for AF at our hospital.

The main inclusion criteria for AF patients were documented, symptomatic, drug resistant AF and indications for CA according consensus statement [8]. In the AF group, 15 patients had paroxysmal AF (PAF), 15 had persistent AF (Per-sAF) and 15 had long-standing persistent AF (LSPers AF). The burden of pre-existing AF was classified at the time of the index ablation procedure [3 categories: paroxysmal (at least 1 day of AF but <7 consecutive days of AF), persistent (at least 7 consecutive days with >23 h of AF, but less than 12 months) or long-standing persistent (>12 months of AF)]. The duration of AF was calculated in months since symptoms onset till operation.

In the healthy individuals group were enrolled 15 men and women, who were subjected to coronary angiography CT due to suspected coronary artery regression. Inclusion criteria were healthy men or women aged 18-75 years without history of heart disease. Exclusion criteria included any history of heart disease, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, neuropathy and any contraindication to iodinated contrast media.

Body mass index (BMI) was calculated for each patient using their documented height and weight at the time of the imaging using the Mosteller formula. 20 subjects were randomly selected for use in the intraobserver analysis.

#### Cardiac CT acquisition.

CT data acquisition was performed using a 320-row detector CT system. Images were acquired in volume acquisition mode with 120 kV

tube voltage, 0.35-second gantry rotation time and tube current from 40 to 580 mAs based on automatic tube current modulation. Iodinated contrast medium with a 350 mgI/ml iodine concentration was injected in an antecubital vein using the biphasic protocol (70-85 ml contrast agent followed by a 30-35 ml mixture consisting of 30% contrast agent and 70% normal saline respectively) at 5-6 ml/s rate. A prospectively ECG-triggered scan mode was applied when the heart rate was <65 bpm. All cardiac CT data sets were reconstructed in the mid-diastolic phase (70-80% R-R interval) with a section thickness of 1.0 mm (reconstruction increment, 1.0 mm) using an iterative reconstruction algorithm.

#### Quantification of epicardial adipose tissue volume.

Epicardial adipose tissue (EAT) volume measurements were performed on a dedicated workstation (GE Advantage 4.7) by a single observer with 5 years of experience in cardiac CT blinded to clinical data. EAT was defined as the fat between the visceral layer of the pericardium and the surface of the heart [7]. EAT was separated from pericardial fat by manually tracing pericardial contour every 5-10 slices below the start point and software automatically tracing out the segments in between selected slices (Fig. 1A). The start point for pericardial tracing was set at the bifurcation of the pulmonary trunk and the inferior point at the end of the pericardial sac. Adipose tissue voxels within the traced areas were identified using a threshold attenuation range from –190 to 0 Hounsfield units (HU) according to a previously published study [6]. The voxels in each slice were summed to determine the total EAT volume. Thereafter, the periatrial EAT volume was manually segmented from the total EAT, that was obtained by deleting EAT volume off the left ventricular side anterior to the mitral annulus and the right atrial side anterior to the right superior PV, and then from the lower side of the coronary sinus from the total EAT, leaving the EAT surrounding the LA (Fig. 1B) [8]. The periatrial to total EAT volume ratio (P/T) as well as total and periatrial EAT volumes indexed to body mass index (BMI) were obtained. As for the reproducibility of the total and periatrial EAT volumes measurements the intraobserver correlations were calculated.

#### Statistics.

Descriptive statistics are presented as median [interquartile range] for continuous variables and frequencies and percentages for categorical variables. Continuous variables between groups were assessed and compared using the Kruskal-Wallis test (in case of more than two groups) and by the T-test in the case of two groups. Intraobserver measurements were calculated with intra-

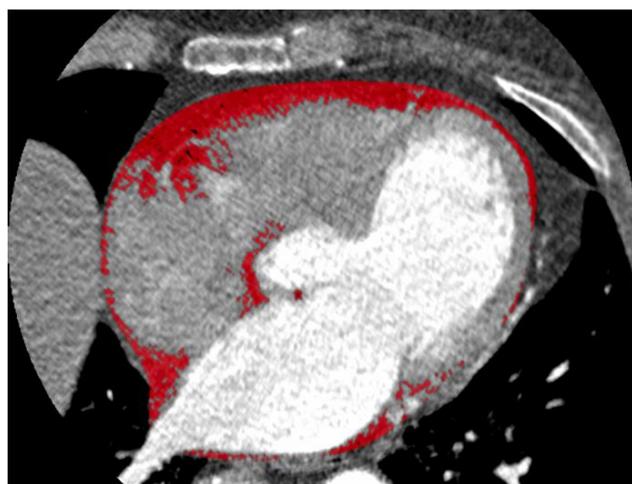


Fig. 1 а (Рис. 1 а)



Fig. 1 б (Рис. 1 б)

**Fig. 1. CT.**

Example of computed tomography slices depicting tracing areas of epicardial adipose tissue (EAT) depositions. Total EAT (A, shaded in red) and periatrial EAT (B, shaded in green).

**Рис. 1. КТ.**

Примеры компьютерных томограмм, демонстрирующих области отложения эпикардальной жировой ткани (EAT). Общий объём эпикардальной жировой ткани (А, заштрихован красным) и эпикардальной жировой ткани в области предсердия (В, заштрихован зеленым).

class correlation coefficients (ICC) with a confidence interval of 95 %. All analyses were done using R (R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). All p-values were based on a two-sided test and a p-value <0.05 was considered statistically significant.

**Results.**

The main characteristics of the study participants are presented in Table 1. Patients with AF were older, had higher BMI and higher values for most other cardiovascular risk factors in comparison with healthy individuals.

In comparison between groups of patients with different AF patterns, there were no significant differences in clinical variables (Table 2). Notably, there is no significant difference in duration of AF between patients' groups. Herewith, patients with PersAF had slightly more total EAT volume but did not significantly differ from patients with PAF or LSPers AF (Fig. 2).

Healthy individuals had significantly lower total and periatrial EAT volumes compared with AF patients. The mean difference (95% CI) of total EAT between healthy individuals and AF patients were 103 ml (74, 132 ml; p<0.01) and 33.6 ml (24.8, 42.4 ml; p<0.01) for periatrial EAT.

The intraobserver measurements for total EAT volume and periatrial EAT volume were highly reliable (ICC = 0.96, p<0.01 and 0.89, p<0.01, respectively).

The calculation of P/T EAT ratio, as well as indexation of total and periatrial, EAT volumes to BMI did not add any extra information in our research tasks.

**Discussion.**

The present study has found that there are not any significant differences in EAT volume and distribution between patients with different patterns of AF and comparable AF duration. In addition, we confirmed a known fact that patients with AF have significantly large EAT volume compared to individuals without a history of cardiovascular diseases. Further, we showed that the estimation of the total, as well as periatrial, EAT volumes using cardiac CT images and adjusted thresholds for fat detection is highly reliable.

For many years, AF is still the main heart rhythm disorder with an increasing number of patients due to population ageing. In the past 10 years, there has been an increased interest in EAT and its supposed role in the development of cardiovascular diseases. It was hypothesized that EAT plays an important role in the pathophysiology and natural history of AF. Previous studies have shown strong relationships between EAT volume and AF, in particular, the association of EAT volume with increased risk of AF as well as with AF recurrence after ablation [4, 9]. Consequently, that relationship between EAT and AF development should be inferred from a number of proposed pathophysiological mechanisms.

EAT may lead to AF via structural and elec-

**Table №1. Characteristics of study participants.**

Variable	Healthy Individuals (n = 15)	AF Patients (n = 45)	p-value
Age (years)	36.2 ± 12.6	55.2 ± 10.3	<0.001
Gender (% male)	8 (53.3)	25 (55.5)	0.881
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.1 ± 2.9	31.3 ± 4.7	<0.001
Smokers, n (%)	4 (26.7)	0 (0)	<0.001
Hypertension, n (%)	0 (0)	32 (71.1)	<0.001
Diabetes, n (%)	0 (0)	5 (11.1)	0.178
<b>Cardiac CT</b>			
Total EAT, ml	68.7 ± 22.7	171.8 ± 54.2	<0.001
Periatrial EAT, ml	17.3 ± 5.3	50.9 ± 16.6	<0.001
P/T EAT ratio, %	25.6 ± 4.4	30.0 ± 6.0	0.012
BMI indexed total EAT	2.81 ± 0.68	5.56 ± 1.68	<0.001
BMI indexed periatrial EAT	0.71 ± 0.16	1.65 ± 0.53	<0.001

AF – atrial fibrillation, BMI – body mass index, EAT – epicardial adipose tissue, P/T – periatrial-to-total EAT volumes ratio.

trical remodeling of the atria by both direct (e.g. by the infiltration of adipose tissue leading to altered atrial electrophysiological properties) and indirect mechanisms (e.g. by acting as a source for paracrine modulators of myocardial inflammation and oxidative stress) [3]. Also, it was demonstrated that EAT has a close relationship with cardiac autonomic nervous system functioning, directly modulating cardiac electrophysiological properties and is the target of exposure for the treatment of AF [10, 11].

The results of our study are in line with findings of Greif et al. who also demonstrated in their large cohort (943 patients with sinus rhythm and 354 patients with AF) that patients without a history of AF had significantly lower mean EAT volumes compared to patients with AF [12]. However, according to comparison with their data, it seems that there is a substantial underestimation of total EAT volume in our study. One reason for

this observation could be the discrepancy in EAT quantification methods. This fact is confirmed by a recent meta-analysis which showed a relevant heterogeneity in EAT volume among studies [5, 6]. The study results of Marwan et al. apparently demonstrated the influence of acquisition parameters and contrast enhancement on EAT volume quantification. It has been shown that there is a systematic overestimation of EAT volume in non-contrast data sets if a low-voltage acquisition protocol was performed and the upper threshold for fat detection was not adjusted. Moreover, it was found that quantification of EAT volume in contrast-enhanced data sets underestimates EAT volume compared to non-contrast scans. As a result, for a good accuracy for CT based assessment of EAT volume, Marwan et al. recommended using an upper threshold of -40 HU for 100 kV non-contrast images and 0 HU for contrast-enhanced data sets. It should be noted that the mean total

**Table №2. Characteristics of study subjects stratified by the atrial fibrillation pattern. Characteristics of study subjects stratified by the atrial fibrillation pattern.**

Variable	All AF patients (n = 45)	PAF (n = 15)	PersAF (n = 15)	LSPersAF (n = 15)	p-value
N	45	15	15	15	NA
Age (years)	55.2 ± 10.3	57.5 ± 11.6	55.7 ± 8.8	52.5 ± 10.3	0.45
Gender, n (% male)	25 (55.6)	6 (40)	10 (66.7)	9 (60)	0.34
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.3 ± 4.7	31.6 ± 4.1	31.8 ± 4.9	30.5 ± 5.2	0.74
Smokers, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Hypertension, n (%)	32 (71)	11 (73.3)	12 (80)	9 (60)	0.51
Diabetes, n (%)	5 (11)	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	0.78
AF duration, month	49.0 ± 38.4	63.9 ± 45.4	36.2 ± 18.4	46.7 ± 42.7	0.10
EAT					
Total EAT, ml	172 ± 54.2	159.6 ± 42.2	187.6 ± 62.1	168.2 ± 56.3	0.37
Periatrial EAT, ml	50.9 ± 16.6	45.5 ± 11.8	54.3 ± 17.7	52.8 ± 19.3	0.23
P/T EAT ratio, %	30.0 ± 6.1	29.2 ± 6.7	29.3 ± 4.9	31.5 ± 6.5	0.54
BMI indexed total EAT	5.56 ± 1.68	5.07 ± 1.24	5.98 ± 1.78	5.63 ± 1.94	0.27
BMI indexed periatrial EAT	1.65 ± 0.54	1.45 ± 0.37	1.75 ± 0.59	1.76 ± 0.59	0.13

AF – atrial fibrillation, PAF – paroxysmal atrial fibrillation, PersAF – persistent atrial fibrillation, LSPersAF – longstanding persistent atrial fibrillation, BMI – body mass index, EAT – epicardial adipose tissue, P/T – periatrial-to-total EAT volumes ratio.

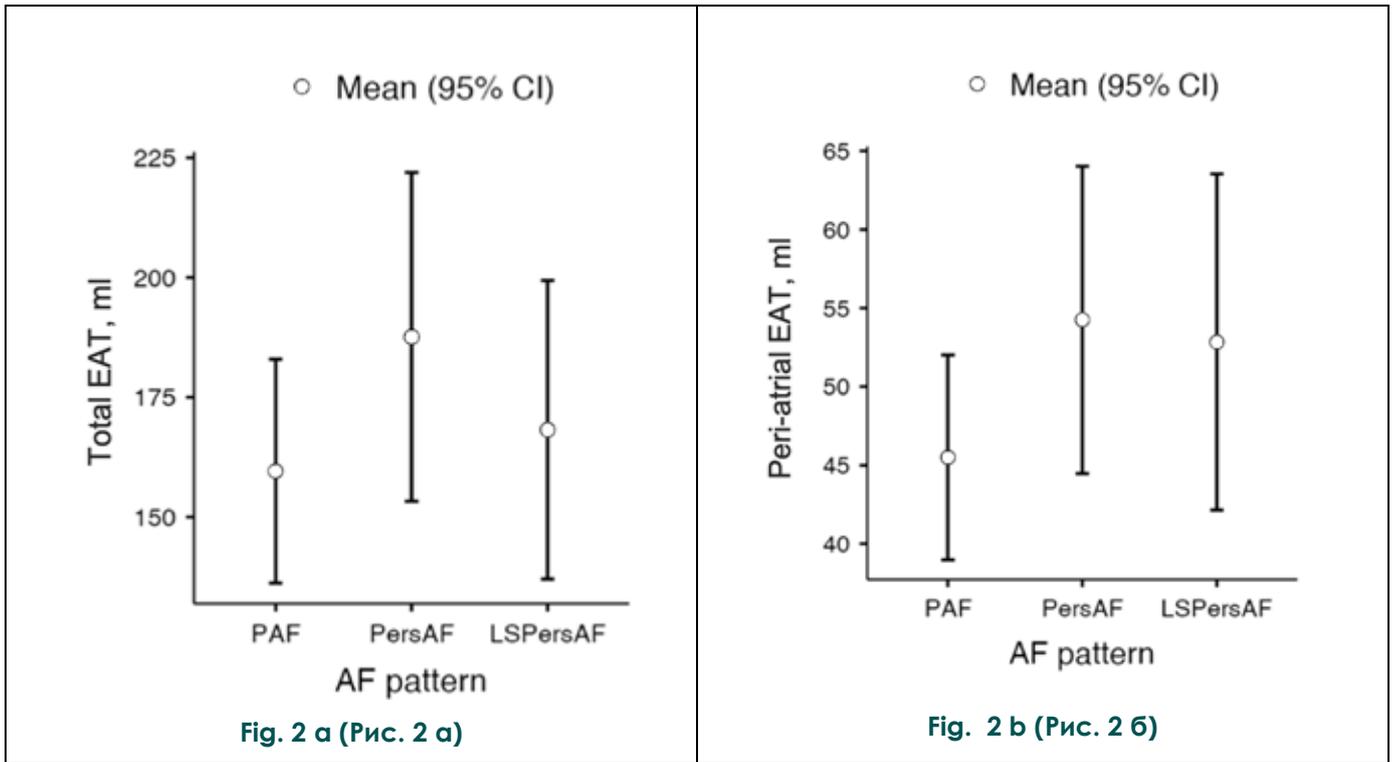
EAT volume in our study subjects was comparable to data of Marwan’s study, which was calculated with the same acquisition parameters and thresholds settings. This observation again confirms the need to use a standardized methodology of EAT volume calculation in order to increase the reproducibility of results and application in clinical trials.

The present study did not demonstrate the significant difference in total EAT volume as well as in periatrial EAT volume between patients with different patterns of AF. One reason for this is a small sample size of study participants. Another

explanation has to be found into the intrinsic limitation of AF classification. Despite the difference in AF burden, there was no significant difference in AF duration between patients with different patterns of AF.

Besides that, all groups of patients with different patterns of AF were overweight mostly and did not differ significantly in BMI. This fact also supports the absence of significant differences in BMI-indexed fat volumes.

We found a slight increase in the volume of EAT in patients with PersAF compared to patients with both PAF and LSPersAF. Herewith in a recent



**Fig. 2. Diagrams.**

a – Comparison of the mean total EAT volume between groups of patients with different patterns of AF.

b – Comparison of the mean periatrial EAT volume between groups of patients with different patterns of AF. AF – atrial fibrillation, PAF – paroxysmal atrial fibrillation, PersAF – persistent atrial fibrillation, LSPersAF – longstanding persistent atrial fibrillation, EAT – epicardial adipose tissue.

**Рис. 2. Диаграммы.**

а – Сравнение среднего общего объема эпикардиальной жировой ткани между группами пациентов с различными типами фибрилляции предсердий.

б – Сравнение среднего объема эпикардиальной жировой ткани в области предсердий между группами пациентов с различными типами фибрилляции предсердий. AF - фибрилляция предсердий, PAF - пароксизмальная фибрилляция предсердий, PersAF - стойкая фибрилляция предсердий, LSPersAF – длительная стойкая фибрилляция предсердий, EAT – эпикардиальная жировая ткань.

meta-analysis [5, 9] it has been found that there is the strongest EAT-AF relationship in patients with PersAF who showed an increased amount of EAT with respect to patients with PAF. The pathophysiological hypothesis reflects the reduced role of EAT in those patients with auto-limiting AF where triggers (gastro-oesophageal reflux and vagal hyper tone) plays a major role compared with modulators. Other explanations of that observation could be linked with cardiac autonomic nervous system (CANS) properties. In particular, ganglionated plexi are embedded within EAT, causing both parasympathetic and sympathetic stimulation and resulting in modulation of cardiac electrophysiological processes. It has been demonstrated that there are differences between patients with PAF and PersAF in sympathetic branch activity of CANS [13]. Thus, it becomes appropriate to assess the relationship between EAT and CANS in pa-

tients with AF.

**Conclusion.**

Cardiac CT allows to reliably quantify the volume as well as assess the distribution of EAT. Patients with AF have significantly large EAT volumes compared to individuals without a history of cardiovascular diseases. There is no significant difference in EAT volumes and distribution between patients with different patterns of AF.

**Declarations.**

**Funding.** This study was supported by grants from the Russian Science Foundation (project No. 17-75-20118).

**Conflicts of interest/Competing interests.** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Availability of data and material.** The datasets generated during the current study are available from the corresponding author on rea-

sonable request.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Local Medical Ethics Committee. Written informed consent, according to the declaration of Helsinki, was obtained from all participants.

#### Study Limitation.

The primary limitation of the present study is the relatively small number of subjects included, which might have influenced the statistical analysis. Another limitation that should be noted is the difference in BMI between patients and patients with AF which could have influenced the

difference in EAT volumes.

Consent for publication. Consent for publication of results was obtained through the informed consent form which was signed by each subject before any trial-related procedures were performed.

#### Authors' contributions.

The study design was set up by SM, DL and AR. Data collection and interpretation study was carried out by NN, SM and IM. AR was the principal investigator of this study. All authors read and approved the final manuscript.

#### References:

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962
2. Wong, C. X., Sullivan, T., Sun, M. T., Mahajan, R., Pathak, R. K., Middeldorp, M., Twomey, D., Ganesan, A. N., Rangnekar, G., Roberts-Thomson, K. C., Lau, D. H., & Sanders, P. (2015). Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: A meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015; 1 (3): 139-152. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004>
3. Wong, C. X., Ganesan, A. N., & Selvanayagam, J. B. Epicardial fat and atrial fibrillation: Current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *European Heart Journal*. 2017; 38 (17): 1294-1302. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw045>
4. Sepehri Shamloo, A., Dages, N., Dinov, B., Sommer, P., Huser-Bollmann, D., Bollmann, A., Hindricks, G., & Arya, A. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *IJC Heart & Vasculature*. 2019; 22: 132-138. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.01.003>
5. Gaeta, M., Bandera, F., Tassinari, F., Capasso, L., Cargnelutti, M., Pelissero, G., Malavazos, A. E., & Ricci, C. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *EP Europace*. 2017; 19 (5): 747-752. <https://doi.org/10.1093/europace/euw398>
6. Marwan M, Koenig S, Schreiber K, et al. Quantification of epicardial adipose tissue by cardiac CT: Influence of acquisition parameters and contrast enhancement. *Eur J Radiol*. 2019; 121. [doi:10.1016/j.ejrad.2019.108732](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108732)
7. Choi, T. Y., Ahmadi, N., Sourayanezhad, S., Zeb, I., & Budoff, M. J. Relation of vascular stiffness with epicardial and pericardial adipose tissues, and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013; 229 (1): 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.003>
8. Kawasaki M, Yamada T, Furukawa Y, et al. Are cardiac sympathetic nerve activity and epicardial adipose tissue associated with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients without heart failure? *Int J Cardiol*. 2020; 303: 41-48. [doi:10.1016/j.ijcard.2019.11.092](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.11.092)
9. Zhu, W., Zhang, H., Guo, L., & Hong, K. Relationship between epicardial adipose tissue volume and atrial fibrillation. *Herz*. 2016; 41 (5): 421-427. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4387-z>
10. A.S. Balcioglu, D. Çiçek, S. Akinci, et al., Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness, *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2015; 38: 99-106.
11. Romanov A.B., Shabanov V.V., Losik D.V., Elesin D.A., Stenin I.G., Minin S.M., Nikitin N.A., Mikheenko I.L., Pokushalov E.A. Visualisation and Radiofrequency Ablation of Sympathetic Innervation Loci in the Left Atrium in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Kardiologiya*. 2019; 59 (4): 33-38 <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10249> (in Russian).
12. Greif, M., Von Ziegler, F., Wakili, R., Tittus, J., Becker, C., Helbig, S., Laubender, R. P., Schwarz, W., D'Anastasi, M., Schenzle, J., Leber, A. W., & Becker, A. Increased pericardial adipose tissue is correlated with atrial fibrillation and left atrial dilatation. *Clinical Research in Cardiology*. 2013; 102 (8): 555-562. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0566-1>
13. Minin S.M., Nikitin N.A., Pokushalov E.A., Romanov A.B. Possibilities of single-photon emission computed tomography for the assessment of cardiac global and regional sympathetic activity in patients with atrial fibrillation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2019; 23 (3): 57-54. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-57-64> (in Russian).

## ОСОБЕННОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ВНУТРИСЕРДЕЧНЫХ СТРУКТУР ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ КТ-ПРОТОКОЛОВ КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ АРИТМОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Каштанова Н.Ю.<sup>1</sup>, Кондратьев Е.В.<sup>1</sup>, Артюхина Е.А.<sup>1</sup>, Кармазановский Г.Г.<sup>1,2</sup>

1 – ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия.

2 – ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия.

**Цель исследования.** Оценить влияние методик контрастного усиления при компьютерной томографии на качество визуализации отделов сердца при планировании интервенционного лечения аритмий.

**Материалы и методы.** В исследование включено 100 пациентов с нарушениями ритма на этапе планирования интервенционного лечения. Для неинвазивной визуализации выполнялась КТ с внутривенным контрастным усилением (КУ). Деление пациентов на группы осуществлялось в зависимости от используемой технологии КУ: I группа монофазное, II группа «сплит-болюс», III группа «сплит-болюс» с введением предварительного болюса.

**Результаты.** Четкая дифференцировка эндокарда, патологических изменений левых камер определялись вне зависимости от технологии КУ. При монофазном КУ поступление неконтрастированной крови из НПВ снижало степень контрастирования правых отделов, получение диагностической информации было затруднено в 83% случаев. Протоколы дробного введения (группы II и III) за счет пролонгированного введения контрастного препарата улучшали визуализацию правых камер и увеличивали среднюю плотность контрастированной крови в ПЖ более чем в 2.5 раза по сравнению с монофазным протоколом, но повышали частоту артефактов в ВПВ за счет хвоста болюса. Гетерогенность КУ полости ПП во II группе за счет смешивания высокоплотного контрастного средства из ВПВ и крови низкой плотности из НПВ снижала точность дифференцировки границ эндокарда. Применение предварительного болюса в III группе повышало гомогенность контрастирования ПП и снижало частоту выраженных артефактов в ВПВ в 5,5 раз.

**Выводы.** Монофазное и дробное введение контрастного средства обеспечивает оптимальное контрастирование левых камер сердца. Применение преследователя болюса уменьшает вероятность артефактов в ВПВ, но снижает степень контрастного усиления правых отделов. Технологии контрастирования «сплит-болюс» и с введением предварительного болюса улучшают визуализацию правых камер сердца, частота возникновения артефактов в ВПВ при этом соизмерима. Технология КУ с предварительным болюсом предпочтительна при необходимости точной дифференцировки структур ПП.

Ключевые слова: компьютерная томография, контрастное усиление, катетерная абляция, сердце, аритмия.

Контактный автор: Каштанова Н.Ю., e-mail: nat.y.kashtanova@mail.ru

Для цитирования: Каштанова Н.Ю., Кондратьев Е.В., Артюхина Е.А., Кармазановский Г.Г. Особенности визуализации внутрисердечных структур при использовании разных КТ-протоколов контрастного усиления для планирования аритмологических операций. REJR 2021; 11(2):130-142. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-130-142.

Статья получена: 26.11.20

Статья принята: 25.03.21

**SPECIAL ASPECTS OF INTRACARDIAC STRUCTURES VISUALIZATION WITH DIFFERENT CONTRAST ENHANCEMENT CT-PROTOCOLS FOR PLANNING ARRHYTHMOLOGICAL OPERATIONS**Kashtanova N.Yu.<sup>1</sup>, Kondratyev E.V.<sup>1</sup>, Artyukhina E.A.<sup>1</sup>, Karmazanovsky G.G.<sup>1,2</sup>

1 - A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

2 - N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia.

**Purpose.** To assess the effect of CT-contrast enhancement (CE) techniques on the quality of cardiac imaging when planning intervention treatment of arrhythmias.

**Materials and methods.** The study included 100 patients with arrhythmias before operation. Cardiac CT with intravenous CE was performed for non-invasive imaging. Patients were divided into groups depending on CE technology: group I monophasic, group II split-bolus, group III split-bolus with the preliminary bolus.

**Results.** Clear differentiation of endocardium and pathology in left chambers were determined in all CE technologies. With monophasic CE, the unenhanced blood from IVC reduced density of right chambers, obtaining diagnostic information was difficult in 83% cases. Split-bolus protocols (groups II and III) improved imaging of right chambers and increased CT-density in RV by 2.5 times compared to the monophasic protocol by prolonged administration of contrast agent, but increased frequency of artifacts in SVC. The heterogeneity of RA cavity in group II due to the mixing of high-density contrast agent from SVC and low-density blood from IVC reduced the accuracy of endocardial contour differentiation. Using of preliminary bolus in group III increased the homogeneity of RA and reduced the frequency of significant artifacts in SVC by 5.5 times.

**Conclusion.** Monophasic and split-bolus CE technologies provide optimal contrast in left cardiac chambers. Using of saline chaser minimise frequency of artifacts in SVC, but reduces contrast enhancement of right chambers. Technologies split-bolus and with preliminary bolus improve visualization of right chambers with similar frequency artifacts in SVC. CE technology with preliminary bolus is preferred when it is necessary to accurately differentiate RA structures.

Keywords: computed tomography, contrast enhancement, radiofrequency ablation, heart, arrhythmia.

Corresponding author: Kashtanova N.Yu., e-mail: nat.y.kashtanova@mail.ru

For citation: Kashtanova N.Yu., Kondratyev E.V., Artyukhina E.A., Karmazanovsky G.G. Special aspects of intracardiac structures visualization with different contrast enhancement CT-protocols for planning arrhythmological operations. REJR 2021; 11(2):130-142. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-130-142.

Received: 26.11.20

Accepted: 25.03.21

Число пациентов, страдающих от фибрилляции предсердий (ФП), составляет в популяции более 33 миллионов человек, это самая распространенная форма нарушения ритма сердца [1]. Другие наджелудочковые аритмии встречаются реже (0,28-0,74% среди мужчин и 0,30-0,53% среди женщин), желудочковые – 0,19-0,22% [2]. Современные методики лечения позволяют устранить фокусы аритмогенной активности с применением минимально инвазивных методик, в частности, катетерных – радиочастотной и криоабляции [3, 4]. Важное значение для

безопасного проведения процедуры имеет предоперационная топическая диагностика источников аритмий с использованием методов лучевой диагностики [3, 5]. Высокая достоверность анатомических данных обеспечивается получением высокого качества компьютерных томограмм, напрямую зависящего от выбранной методики контрастного усиления.

В мировых научных данных представлено множество исследований о поиске наиболее оптимальной методики контрастного усиления для визуализации коронарных артерий, левого предсердия (ЛП) и легочных

вен, в меньшей степени отражена визуализация правого желудочка (ПЖ), единичные исследования оценивают контрастное усиление правого предсердия (ПП). Наше исследование направлено на комплексную оценку качества визуализации внутрисердечных структур, магистральных артериальных и венозных стволов, необходимых при планировании катетерной аблации источников аритмии, в зависимости от протокола контрастного усиления при компьютерной томографии (КТ) сердца.

**Цель исследования.**

Оценить влияние методик контрастного усиления при компьютерной томографии сердца (монофазного, сплит-болюс, с введением предварительного болюса) на качество визуализации правых и левых отделов сердца при планировании интервенционного лечения нарушений ритма сердца.

**Материалы и методы.**

Исследование выполнено на базе отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». Было обследовано 100 пациентов с нарушениями ритма сердца на этапе планирования интервенционного лечения аритмии, которые были разделены на группы в зависимости от используемой технологии контрастного усиления: в I группу вошло 40 пациентов, во II группу 32 пациента, в III группу – 28 пациентов. Среди всех пациентов преобладали мужчины (доля в I группе 72,5%, во II – 37,5%, в III – 57,1%), средний возраст пациентов составил  $55,5 \pm 13,5$  лет (от 18 до 80 лет). По данным клинико-инструментального обследования в большинстве случаев отмечались предсердные аритмии, встречаемость по группам: в I – 86,0%, во II – 72,2%, в III – 67,9%. Преобладали пациенты с повышенной массой тела: среднее значение индекса массы тела составило  $28,6 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>. Все пациенты имели нормальную фракцию выброса (средние значения  $65 \pm 8\%$ , по группам: в I –  $63 \pm 8\%$ , во II –  $68 \pm 6\%$ , в III –  $65 \pm 7\%$ ).

Для неинвазивной визуализации камер сердца и магистральных сосудов выполнялась компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением (КУ) и трехмерное моделирование с помощью стандартного программного обеспечения КТ – Philips Intellispace Portal (томографы Philips Brilliance 64 и Philips Ingenuity 64). Во всех случаях выполнялось двухфазное сканирование: артериальная фаза для получения анатомических данных и отсроченная фаза для исключения внутрисердечного тромбоза, с

ретроспективной ЭКГ-синхронизацией. Средняя частота сердечных сокращений на момент КТ-исследования среди всех пациентов составила  $61 \pm 24$  уд/мин.

Для внутривенного контрастирования применялось неионное КС с концентрацией йода в растворе 350 мг/мл, скорость инфузии 3,5-4 мл/сек. Объем основного болюса контрастного средства во всех группах определялся из расчета 1 мл на 1 кг веса пациента; при массе тела 100 кг и более – 100 мл. Применялись три методики КУ: в I группе монофазное – непрерывное введение контрастного средства (КС); во II группе – методика «сплит-болюс»: 1 фаза – введение 2/3 объема КС, затем 2 фаза – введение 1/3 КС в разведении с физиологическим раствором (ФР) в соотношении 50%:50%; в III группе – введение предварительного болюса в объеме 50 мл, далее через 50 сек – основного объема КС по параметрам аналогично II группе. Параметры начала сканирования во всех группах были одинаковые: минимальная задержка начала сканирования от достижения порога для артериальной фазы (старт режима «слежения за болюсом» одновременно со стартом введения основной порции КС; уровень слежения за болюсом – на восходящей аорте, порог 150 HU); отсроченная фаза – через 90 сек.

Качественную оценку результатов компьютерной томографии проводили путем визуальной оценки однородности контрастирования камер сердца, магистральных сосудов и возможности проведения структурного анализа, выявления патологических изменений. Отдельно оценивались потоковые артефакты в верхней полой вене (ВПВ) по шкале от 1 до 3 баллов, где 1 балл – отсутствие артефактов, 2 балла – незначимые артефакты, не влияющие на идентификацию ВПВ и прилежащих структур, 3 балла – выраженные артефакты, затрудняющие визуализацию контуров и точное измерение плотности ВПВ и прилежащих структурах (правой легочной артерии, правой верхней легочной вене, аорте). Измерение количественных параметров в камерах сердца проводилось путем обведения внутреннего контура на трех уровнях с вычислением средних величин для каждой камеры, для сосудистых структур (восходящей аорты, нижней полой вены (НПВ), коронарного синуса) и межжелудочковой перегородки – с помощью круглой метки ROI (рис. 1).

Для количественной оценки контрастности крови в желудочках на фоне КУ вычислялось вентрикуло-миокардиальное отношение контрастирования (VM-RV и VM-LV

для правого и левого желудочка соответственно) по формуле:

$$VM = \frac{HU_{Жел} - HU_{Мио}}{HU_{аорта}}$$

,где  $HU_{Жел}$  – средняя плотность крови в желудочке,  $HU_{Мио}$  – средняя плотность миокарда МЖП,  $HU_{аорта}$  – средняя плотность крови в восходящей аорте [6].

контрастное усиление правого предсердия и желудочка варьирует в широких пределах: поступление неконтрастированной крови из НПВ и растягивание хвоста болюса КС в верхней полой вене приводит к гетерогенности содержимого правых отделов сердца и низкой контрастности крови по отношению к миокарду, к тому же значительная часть КС к моменту старта сканирования успевает

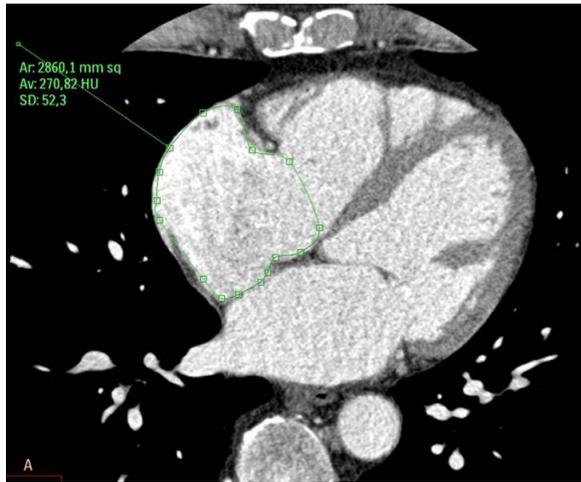


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

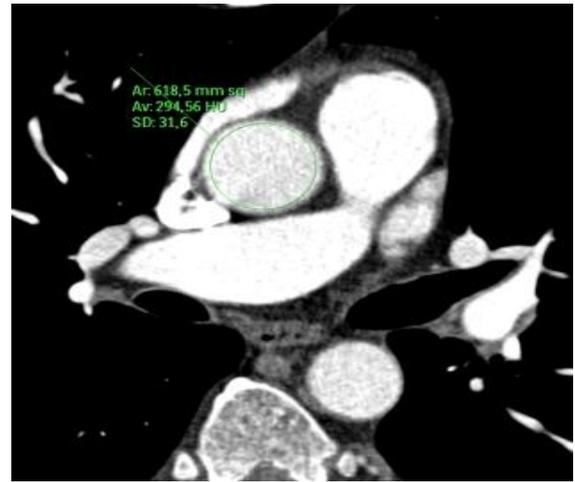


Рис. 1 б (Fig. 1 б)

**Рис. 1. КТ, аксиальные реконструкции.**

Пример измерения плотности камер сердца: а – обведение по внутреннему контуру камеры, и плотности сосудов, б – с помощью круглой метки ROI.

**Fig. 1. CT, axial reconstruction.**

Example of measuring the CT-density of the heart chambers: а – circling the inner contour of the chamber; and the CT-density of the vessels, б –using a round ROI mark.

**Результаты и обсуждение.**

Высокая степень контрастного усиления камер сердца необходима при планировании катетерной аблации источников аритмий. При этом, в зависимости от типа аритмии, важно одновременно получить достаточное и однородное контрастирование полостей обоих предсердий или желудочков, так как зоны аритмогенной активности могут быть расположены в любом отделе миокарда, что требует особого подхода к технологии контрастного усиления [3, 7].

Монофазный протокол контрастного усиления предполагает введение только КС в одну фазу, либо добавление фазы введения ФР, и является самым распространенным при КТ-исследовании сердца [8]. Исследователи отмечают оптимальное контрастирование левого предсердия и желудочка, коронарных артерий с возможностью оценки фракционного резерва кровотока, аорты, легочных артерий и вен [9-13]. В то же время

покинуть правые отделы [12].

Cademartiri с соавт. отметил, что использование преследователя болюса в виде физиологического раствора для минимизации линейных артефактов от высококонтрастированной крови в ВПВ и подключичной вене, сопутствующие ему снижение объема вводимого КС и изменение времени сканирования во многих случаях приводят к более быстрому вымыванию КС из правых отделов и снижению плотности контрастирования камер [9]. Это значительно затрудняет прослеживание контуров эндокарда, анализ анатомии и патологических изменений правого предсердия и желудочка, что было подтверждено более поздними исследованиями [6, 12, 13]. Kerl с соавт. и Lu также отметили, что пролонгирование времени поступления КС для поддержания контрастирования всего сердца в течение сканирования путем увеличения количества и уменьшения скорости введения КС не позволяет получить до-

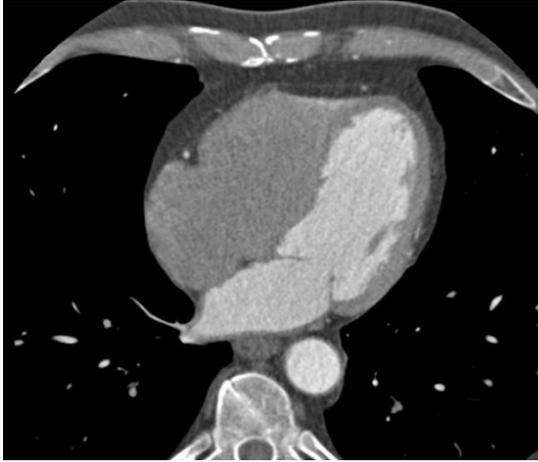


Рис. 2 а (Fig. 2 a)

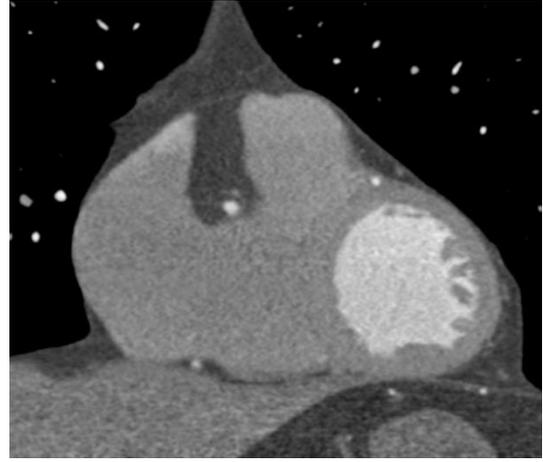


Рис. 2 б (Fig. 2 b)



Рис. 2 в (Fig. 2 c)

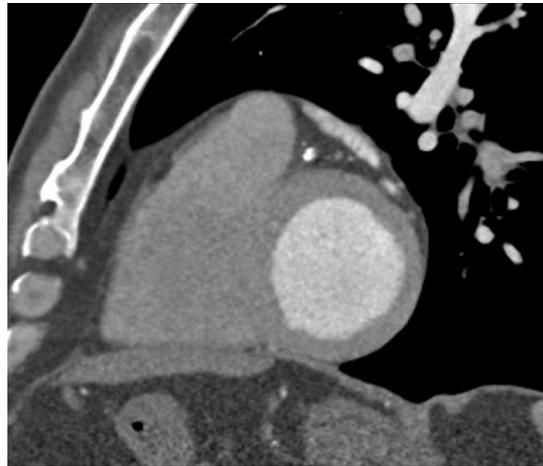


Рис. 2 г (Fig. 2 d)

**Рис. 2.** Пример КТ сердца пациента из I группы (монофазное контрастное усиление), артериальная фаза: а – аксиальная реконструкция, б – коронарная реконструкция, в, г – мультипланарные реконструкции на уровне предсердий и желудочков, соответственно.

Отмечается достаточное для получения диагностической информации контрастирование левых отделов сердца и субтотальное вымывание КС из правых отделов.

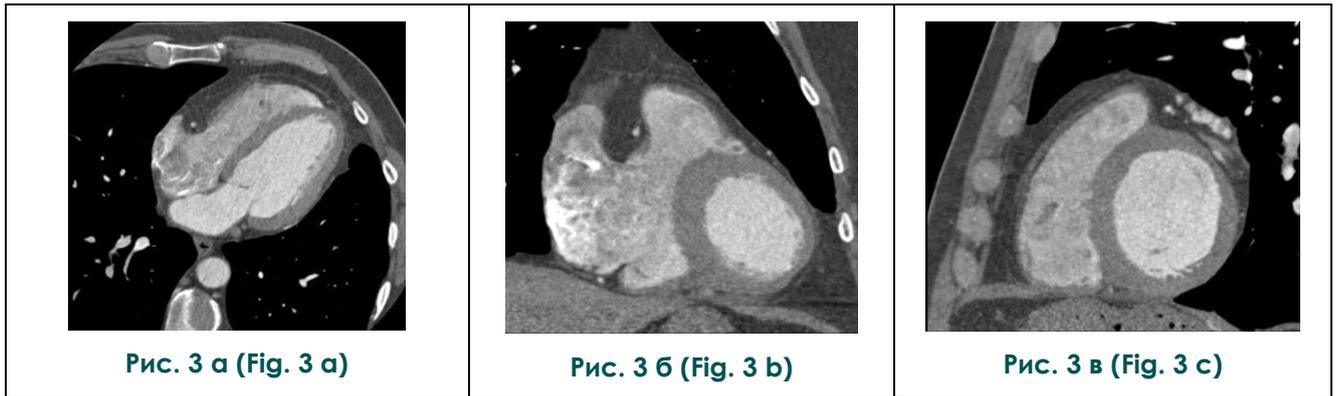
**Fig. 2.** Cardiac CT of a patient from I group (monophasic contrast enhancement), arterial phase: а – axial reconstruction, б – coronal reconstruction, в, г – multiplanar reconstruction at atrial and ventricular levels, respectively.

Optimal for diagnostic evaluation contrast enhancement of left chambers. Right chambers are unenhanced because of contrast agent's washing out.

статочное гомогенное контрастирование правых отделов сердца ввиду повышения частоты линейных артефактов от крови высокой плотности в ВПВ, затеняющим прилежащие структуры и искажающим трехмерные реконструкции [12, 13].

По результатам нашего исследования, гомогенное контрастирование и четкая дифференцировка контуров эндокарда левого предсердия и желудочка, аортального и митрального клапанов, папиллярных мышц,

тромботических масс и атеросклеротических изменений стенок коронарных артерий и аорты определялись вне зависимости от технологии КУ (рис. 2). Средняя плотность контрастированной крови в левом предсердии составляла по группам: в I –  $305,1 \pm 76,1$  HU, во II –  $285,2 \pm 78,4$  HU, в III –  $290,9 \pm 41,2$  HU ( $p=0.231$ ), в левом желудочке (ЛЖ)  $292,3 \pm 73,0$  HU,  $275,1 \pm 76,3$  HU и  $272,3 \pm 40,3$  HU соответственно ( $p=0.396$ ), в восходящей аорте  $316,4 \pm 77,0$  HU,  $292,9 \pm 76,4$  HU и  $278,3 \pm$



**Рис. 3.** Пример КТ сердца пациента из II группы (контрастное усиление по методике сплит-болюс), артериальная фаза: а – аксиальная реконструкция, б – коронарная реконструкция, в – сагиттальная реконструкция на уровне желудочков.

Высокая контрастность и гомогенность контрастирования левых отделов сердца. Степень контрастирования правых камер выше, чем при монофазном КУ, но смешивание «хвоста» болюса из ВПВ и неконтрастированной крови из НПВ приводит к неравномерности заполнения контрастным средством, что более заметно на уровне ПП.

**Fig. 3.** Cardiac CT of a patient from II group (split-bolus contrast enhancement), arterial phase: a – axial reconstruction, b – coronal reconstruction, c – sagittal reconstruction at ventricular level.

High and homogeneous contrast enhancement of left chambers. Contrast enhancement of right cardiac chambers is better, than in I group, but mixing of high-density blood from superior vena cava and unenhanced blood from inferior vena cava leads to heterogeneity of right atrium cavity.

42,0 HU соответственно ( $p=0.075$ ). Вентрикуло-миокардиальное отношение VM-LV во всех исследуемых группах значимо не различалось и составляло в I группе  $0,63 \pm 0,13$ , во II –  $0,61 \pm 0,11$ , в III –  $0,60 \pm 0,12$  ( $p=0.487$ ). Данный параметр количественно отражает контрастность полости камеры по отношению к стенке: чем больше данный показатель, тем сильнее разница контрастирования между стенкой желудочка и кровью, заполняющей ее просвет.

Количественные показатели контрастного усиления правых отделов сердца при использовании монофазного протокола в группе I были низкими (средняя плотность крови в ПП  $149,5 \pm 48,9$  HU, в ПЖ  $149,4 \pm 41,9$  HU, VM-RV  $0,19 \pm 0,13$ , рис. 3), что подтверждает данные мировых исследований, приведенных выше. В результате, получение диагностической информации в указанных отделах сердца было затруднено в 83% случаев. Артефакты в ВПВ в I группе отмечались в 60% случаев с преобладанием незначимых (21 пациент из 24), что связано с применением преследователя болюса.

Таким образом, монофазное КУ ввиду высокой гетерогенности и низкой степени контрастирования правого желудочка и предсердия не оптимизировано под оценку патологии правых отделов. Для улучшения их визуализации необходим подбор других ме-

тодик контрастного усиления.

Для получения адекватного контрастного усиления правых отделов сердца на протяжении сканирования стал применяться протокол дробного введения контрастного средства – сплит-болюс. В настоящее время он включает следующие этапы: 1 – введение контрастного средства, 2 – введение смеси контрастное средство – физиологический раствор в различном соотношении, 3 – введение физиологического раствора (необязательный этап) [12, 15, 16].

Utsumomiya с соавт. использовали протокол сплит-болюс, включающий введение КС:ФР в соотношении 50%:50%, и сравнивали его с монофазным введением для визуализации камер сердца и коронарных артерий [6]. Исследователи отметили, что наибольшая плотность крови в полости ПЖ получалась при протоколе сплит-болюс ( $335,8 \pm 55,0$  HU), ниже при монофазном протоколе ( $265,1 \pm 87,4$  HU и  $288,1 \pm 71,4$  HU с преследователем болюса и без соответственно). Для сравнения контрастности миокарда по отношению к полости желудочков рассчитывался коэффициент CNR: для левого желудочка значения колебались от  $7,9 \pm 1,8$  (монофазное КУ с преследователем болюса) до  $10,1 \pm 3,6$  (сплит-болюс). Для правого желудочка минимальные значения CNR также отмечались в группе монофазного КУ с пре-

следователем болюса ( $5,5 \pm 2,5$ ), несколько выше при отсутствии фазы физиологического раствора ( $6,8 \pm 3,4$ ), а при применении протокола сплит-болюс были соизмеримы со значениями для ЛЖ ( $9,0 \pm 3,0$ ). Измерение плотности крови в просвете коронарных артерий не выявило значимых различий во всех группах, а диагностическая точность визуализации стенозов составила 91-93%, с максимальным значением в группе с преследователем болюса.

Kerl с соавт. применяли протокол сплит-болюс (соотношение КС:ФР во второй фазе 70%:30%) для ангиопульмонографии и оценки легочной перфузии, сравнение проводили с монофазным протоколом с преследователем болюса в объеме от 30 мл до 100 мл [17]. Одновременно оценивалась плотность крови в ВПВ, наличие артефактов и их влияние на визуализацию легочных сосудов. При повышении объема ФР во второй фазе КУ отмечалось снижение средней плотности крови в ВПВ с  $954 \pm 482$  HU до  $612 \pm 397$  HU, а при протоколе сплит-болюс – до  $350 \pm 217$  HU. Одновременно снижалась выраженность артефактов по шкале от 1 до 5 – с  $3,2 \pm 1,0$  (при меньшем объеме ФР) до  $1,9 \pm 0,8$  (при большем объеме ФР и меньшем – КС), и до  $1,1 \pm 0,3$  при протоколе сплит-болюс. При этом дробное введение КС не снижало качество перфузионных карт, сохранялась высокая степень контрастирования легочных артерий.

Эффективность методики сплит-болюс для улучшения контрастного усиления правых отделов сердца была доказана рядом исследований, однако не было единого мнения об оптимальной степени разведения КС во второй фазе, значения которой варьируют у разных исследователей от 10% до 70% [12, 15, 16]. С целью определения данного значения, Lu с соавт. сравнили между собой варианты протокола сплит-болюс с соотношением КС:ФР в смеси 30%:70%, 50%:50% и 70%:30%, а также с монофазным введением [14]. Исследователи отметили, что дробное введение КС приводит к более продолжительному контрастному усилению полости ПП, ПЖ и ЛП. Плотность крови в ПП и ПЖ при монофазном КУ не превышала 190 HU и 197 HU, соответственно. Дифференцировка анатомических структур правых камер была возможна при всех протоколах сплит-болюс. В зависимости от содержания КС во второй фазе показатель средней плотности крови составил для ПП и ПЖ: при 30% –  $202,7 \pm 85,0$  HU и  $230,6 \pm 68,6$  HU; при 50% –  $277,4 \pm 97,3$  HU и  $323,8 \pm 78,7$  HU; при 70% –  $306,6 \pm 108,8$  HU и  $367,0 \pm 83,3$  HU. Таким образом,

с повышением степени разведения КС во вторую фазу снижалась плотность контрастирования крови в правых камерах, тогда как плотность крови в ЛЖ, коронарных артериях и восходящей аорте существенно не отличалась. Что касается артефактов в ВПВ, то применение преследователя болюса в монофазном протоколе сводило их возникновение к минимуму (с 41,7% до 2,1%). При дробном введении КС артефакты возникали в 12,5-23% случаев, и их частота значимо не зависела от степени разведения КС.

Обобщая вышеописанные и ряд других исследований, Goralan отметил, что для оптимизации контрастного усиления правого желудочка необходимо использование технологии КУ сплит-болюс [18]. При этом если необходимо одновременное контрастирование легочного ствола, введение преследователя болюса рекомендовано отменить. Необходимо использовать КС с высокой концентрацией йода (320-370 мг/мл) для получения целевого артериального усиления, а также установить высокую скорость введения (около 5 мл/сек) в течение всего периода инфузии для снижения эффекта венозного возврата из НПВ.

Еще одной методикой, появившейся сравнительно недавно, является модифицированная технология сплит-болюс с введением предварительного болюса. Изначально она нашла применение для повышения точности дифференцировки эффекта замедленного контрастирования и тромбоза ушка левого предсердия без добавления отсроченной фазы сканирования [19]. При повышенной трабекулярности ушка ЛП или на фоне нарушения сократимости предсердий при ФП, приводящей к неполному перемешиванию поступившего в левое предсердие контрастного средства, возникающие в раннюю артериальную фазу псевдодефекты наполнения трудно дифференцировать от истинных тромботических масс [20, 21]. Добавление в протокол КТ-исследования сердца отсроченной фазы сканирования повышает диагностическую точность КТ и делает её соизмеримой с чреспищеводной ЭхоКГ, однако повышает лучевую нагрузку на пациента [22]. При введении предварительного болюса, а затем, после паузы, введения основного болюса КС и выполнении сканирования на его фоне, за один цикл стало возможным получить артериальную фазу для визуализации полости ЛП и устьев легочных вен и отсроченную – для ушка ЛП [19, 21].

Scialpi с соавт. применяли модифицированную методику сплит-болюс для обследования пациентов с подозрением на тром-

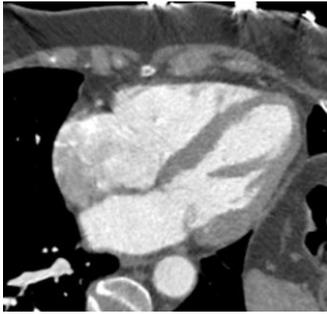


Рис. 4 а (Fig. 4 а)

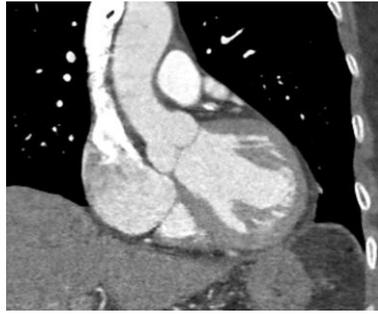


Рис. 4 б (Fig. 4 б)



Рис. 4 в (Fig. 4 с)

**Рис. 4.** Пример КТ сердца пациента из II группы (контрастное усиление по методике сплит-болюс), артериальная фаза: а – аксиальная реконструкция, б – коронарная реконструкция, в – мультипланарная реконструкция на уровне предсердий.

Гетерогенность контрастного усиления полости ПП за счет смешивания высококонтрастированной крови из ВПВ и низкой плотности – из НПВ. Высокая контрастность и гомогенность контрастирования левых отделов сердца, правого желудочка.

**Fig. 4.** Cardiac CT of a patient from II group (split-bolus contrast enhancement), arterial phase: a – axial reconstruction, b – coronal reconstruction, c – multiplanar reconstruction at atrial level.

Contrast enhancement heterogeneity of right atrium due to mixing of high-density blood from superior vena cava and low-density blood from inferior vena cava. High contrast and homogeneity of left cardiac chambers, right ventricle.

боэмболию легочных артерий [23]. При этом предварительный болюс включал в себя введение КС из расчета 1,2 мл на кг веса, с последующим введением 20 мл ФР (скорость 1,5-2 мл/сек) для адекватного контрастного усиления легочных вен, далее основной болюс – введение 60 мл КС и 20 мл ФР со скоростью 3,5 мл/сек для контрастирования легочных артерий. Исследователи отметили достаточно высокое контрастирование легочного ствола и легочных артерий (более 330 HU) и таргетных легочных вен (более 250 HU), что позволило подтвердить наличие тромбов в ветвях легочной артерии у 22 из 40 пациентов. Измерение плотности крови в камерах сердца, за исключением левого предсердия, не проводилось. Линейные артефакты от ВПВ визуализировались в 4 случаях, и не мешали интерпретации состояния правой легочной артерии. Авторы отметили, что в исследовании участвовали пациенты с массой тела от 55 до 71 кг, соответственно максимальный объем введенного КС составил 150 мл, а при повышении веса вырастет требуемое количество КС. Из этого следует вывод, что данный протокол необходимо корректировать для пациентов с повышенной массой тела, которая часто ассоциирована с коморбидностью по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Представленные наблюдения показывают высокую точность применения предва-

рительного болюса контрастного средства для диагностики тромбоза ушка левого предсердия при снижении суммарной лучевой нагрузки на пациента, а также атеросклеротического поражения коронарных артерий. Однако ни в одном из исследований не оценивалось влияние данной методики контрастного усиления на качество визуализации всех камер сердца, поэтому мы поставили перед собой данную цель.

В нашем исследовании дробное введение КС применялось у пациентов во II группе – «классический» сплит-болюс (рис. 3, 4), и III группе – с введением предварительного болюса (рис. 5, 6). Плотность контрастированной крови в ПЖ во II группе составила  $241,2 \pm 72,3$  HU, в III группе  $258,7 \pm 64,8$  HU ( $p < 0.001$ ), гомогенность контрастного усиления была сходной, значение VM-RV составило во II группе  $0,52 \pm 0,24$ , в III группе  $0,55 \pm 0,24$  ( $p < 0.001$ ), что более чем в 2,5 раза превышало значения для монофазного протокола. Это позволило улучшить визуализацию трикуспидального и клапана легочной артерии, папиллярных мышц, выделение контуров эндокарда.

Удлинение времени введения КС закономерно приводило к формированию артефактов в верхней полой вене за счет хвоста болюса, наблюдавшихся во II группе в 84% случаев, из них – 22% (6 пациентов) – выраженных, затрудняющих визуализацию при

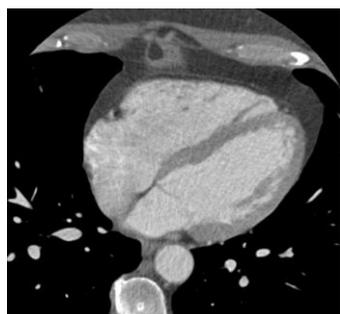


Рис. 5 а (Fig. 5 а)

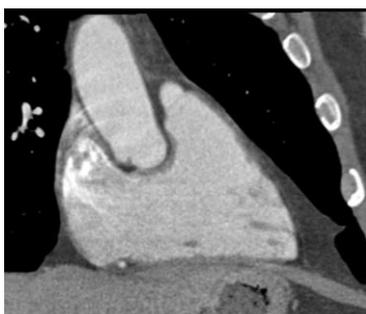


Рис. 5 б (Fig. 5 б)



Рис. 5 в (Fig. 5 с)

**Рис. 5.** Пример КТ сердца пациента из III группы (контрастное усиление по методике с предварительным болюсом): артериальная фаза: а – аксиальная реконструкция, б – коронарная реконструкция, в – мультипланарная реконструкция на уровне желудочков.

По сравнению с протоколом сплит-болюс, повышение гомогенности правых отделов сердца и меньшая выраженность артефактов в ВПВ.

**Fig. 5.** Cardiac CT of patient from III group (contrast enhancement with preliminary bolus), arterial phase: а – axial reconstruction, б – coronal reconstruction, с – multiplanar reconstruction at ventricular level.

It's determined an increasing in homogeneity of the right chambers and a lower intensity of artifacts in superior vena cava compared to the split-bolus protocol.



Рис. 6 а (Fig. 6 а)

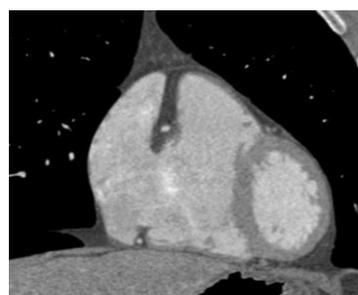


Рис. 6 б (Fig. 6 б)

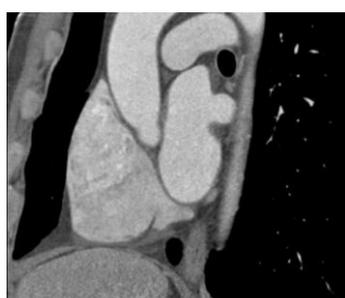


Рис. 6 в (Fig. 6 с)



Рис. 6 г (Fig. 6 д)

**Рис. 6.** Пример КТ сердца пациента из III группы (контрастное усиление по методике с предварительным болюсом): а – аксиальная реконструкция, б – коронарная реконструкция, в, г – мультипланарные реконструкции на уровне предсердий и желудочков соответственно.

Высокая степень и однородность контрастирования правых и левых отделов сердца.

**Fig. 6.** Cardiac CT of patient from III group (contrast enhancement with preliminary bolus), arterial phase: а – axial reconstruction, б – coronal reconstruction, с, д – multiplanar reconstruction at atrial and ventricular levels, respectively.

High and homogeneous contrast enhancement of right and left cardiac chambers.

лежащих структур. Гетерогенность контрастного усиления полости ПП во II группе за счет смешивания высокоплотного контрастного средства из ВПВ и неконтрастированной крови низкой плотности из НПВ также снижала точность дифференцировки границ эндокарда правого предсердия.

Для повышения плотности крови в НПВ мы применяли предварительный болюс в III группе пациентов. Эффективность предварительного болюса отражает средняя плотность крови в печеночном сегменте НПВ: в I и II группах средние значения составили  $73,5 \pm 18,4$  HU и  $80,4 \pm 34,3$  HU, тогда как в III группе –  $123,0 \pm 36,7$  HU ( $p < 0.001$ ). Также было отмечено повышение средней плотности коронарного синуса до  $175,3 \pm 49,0$  HU (при монофазном КУ составляло  $127,3 \pm 35,4$  HU, сплит-болюс –  $138,8 \pm 37,2$  HU,  $p < 0.001$ ). За счет смешивания в полости ПП контрастированной крови из обеих полых вен достигалось повышение гомогенности контрастного усиления правых отделов сердца, в частности предсердия (рис. 5, 6). В итоге мы отметили повышение средней плотности контрастированной крови в ПП с  $269,1 \pm 81,3$  HU во II группе до  $290,1 \pm 81,3$  HU в III группе ( $p < 0.001$ ). Частота артефактов в ВПВ в III группе оставалась на том же уровне (82%), однако частота выраженных снизилась до 4% (1 пациент).

**Заключение.**

Применявшиеся в данном исследовании протоколы контрастного усиления, как

монофазный, так и с дробным введением контрастного средства, обеспечивают достаточное и гомогенное контрастирование левого предсердия и желудочка, аорты, легочного ствола. Применение преследователя болюса уменьшает вероятность артефактов от верхней полой вены, в то же время снижает степень контрастного усиления правых отделов. Необходимость одномоментной визуализации правых и левых отделов сердца при планировании интервенционного лечения аритмий требует перехода от стандартного монофазного контрастного усиления к более сложным протоколам введения контрастного средства и физиологического раствора. В частности, технологии контрастирования сплит-болюс и с введением предварительного болюса значительно улучшают визуализацию правых отделов сердца. При этом частота возникновения артефактов существенно не отличается, однако при использовании технологии с введением предварительного болюса уменьшается частота выраженных. Для более точной дифференцировки эндокардиального контура правого предсердия предпочтительно использование технологии контрастного усиления с предварительным болюсом.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J., Gillum R.F., Kim Y.H., McAnulty J.H. Jr., Zheng Z.J., Forouzanfar M.H., Naghavi M., Mensah G.A., Ezzati M., Murray C.J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837-847. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Khurshid S., Choi S.H., Weng L.C., Wang E.Y., Trinquart L., Benjamin E.J., Ellinor P.T., Lubitz S.A. Frequency of Cardiac Rhythm Abnormalities in a Half Million Adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11(7): e006273. DOI:10.1161/CIRCEP.118.006273.
3. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L., Akar J.G., Badhwar V., Brugada J., Camm J., Chen P.S., Chen S.A., Chung M.K., Nielsen J.C., Curtis A.B., Davies D.W., Day J.D., d'Avila A., de Groot N.M.S.N., Di Biase L., Duytschaever M., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Ellinor P.T., Ernst S., Fenelon G., Gerstenfeld E.P., Haines D.E., Haissaguerre M., Helm R.H., Hylek E., Jackman W.M., Jalife J., Kalman J.M., Kautzner J., Kottkamp H., Kuck K.H., Kumagai K., Lee R., Lewalter T., Lindsay B.D., Macle L., Mansour M., Marchlinski F.E., Michaud G.F., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Okumura K., Packer D., Pokushalov E., Reynolds M.R., Sanders P., Scanavacca M., Schilling R., Tondo C., Tsao H.M., Verma A., Wilber D.J., Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018; 20 (1) :e1-e160. DOI: 10.1093/europace/eux274.
4. Рабочая группа Европейского Общества Кардиологов (ESC) по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти. При участии: Европейской Ассоциацией Детских кардиологов и Специалистов по лечению врожденных состояний в кардиологии (ЕАДС). Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015. *Российский кардиологический журнал* 2016, 7 (135): 5-86. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-7-5-86.
5. Imanli H., Bhatti S., Jeudy J., Ghzally Y., Ume K., Vunnam R., Itah R., Amit M., Duell J., See V., Shorofsky S., Dickfeld T.M. Validation of a novel CARTOSEG™ segmentation module software for contrast-enhanced computed tomography-guided radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation.

- Pacing Clin Electrophysiol.* 2017; 40 (11): 1206-1212. DOI:10.1111/pace.13189.
6. Utsunomiya D., Awai K., Sakamoto T., Nishiharu T., Urata J., Taniguchi A., Nakaura T., Yamashita Y. Cardiac 16-MDCT for anatomic and functional analysis: assessment of a biphasic contrast injection protocol. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187 (3): 638-44. DOI:10.2214/AJR.05.0612.
7. Cronin E.M., Bogun F.M., Maury P., Peichl P., Chen M., Namboodiri N., Aguinaga L., Leite L.R., Al-Khatib S.M., Anter E., Berruezo A., Callans D.J., Chung M.K., Cuculich P., d'Avila A., Deal B.J., Della Bella P., Deneke T., Dickfeld T.M., Hadid C., Haqqani H.M., Kay G.N., Latchamsetty R., Marchlinski F., Müller J.M., Nogami A., Patel A.R., Pathak R.K., Saenz Morales L.C., Santangeli P., Sapp J.L.Jr., Sarkozy A., Soejima K., Stevenson W.G., Tedrow U.B., Tzou W.S., Varma N., Zeppenfeld K. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRs expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Heart Rhythm.* 2019; pii: S1547-5271(19)30236-X. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.03.014.
8. Muhl C., Maas M., Turek J., Seehofnerova A., Leijenaar R.T., Kok M., Lobbes M.B., Wildberger J.E., Das M. Contrast media administration in coronary computed tomography angiography – a systematic review. *Fortschr Röntgenstr.* 2017; 189: 312–325. DOI:10.1055/s-0042-121609.
9. Cademartiri F., Mollet N., van der Lugt A., Nieman K., Pattynama P.M., de Feyter P.J., Krestin G.P. Non-invasive 16-row multislice CT coronary angiography: usefulness of saline chaser. *Eur Radiol.* 2004; 14: 178-183. DOI:10.1007/s00330-003-2188-x.
10. Setty B.N., Sahani D.V., Ouellette-Piazzo K., Hahn P.F., Shepard J.A. Comparison of enhancement, image quality, cost, and adverse reactions using 2 different contrast medium concentrations for routine chest CT on 16-slice MDCT. *J Comput Assist Tomogr.* 2006; 30 (5): 818-22. DOI:10.1097/01.rct.0000229999.30897.3b.
11. Funabashi N., Suzuki K., Terao M., Maeda F., Nakamura K., Mita Y., Asano M., Kudo M., Suzuki K., Kurokawa M., Komuro I. New acquisition method to exclusively enhance the left side of the heart by a small amount of contrast material achieved by multislice computed tomography with 64 data acquisition system. *Int J Cardiol.* 2007; 114: 265-269. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.11.066.
12. Kerl J.M., Ravenel J.G., Nguyen S.A., Suranyi P., Thilo C., Costello P., Bautz W., Schoepf U.J. Right heart: split-bolus injection of diluted contrast medium for visualization at coronary CT angiography. *Radiology.* 2008; 247 (2): 356-64. DOI:10.1148/radiol.2472070856.
13. Терновой С.К., Веселова Т.Н., Борисенко В.В., Благо-склонова Е.Р., Гаврилов А.В., Долотова Д.Д., Чеповский А.М., Серова Н.С. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока по данным компьютер-
- ной томографии коронарных артерий с использованием гидродинамических расчетов. *REJR.* 2020; 10 (2): 71-77. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-71-77.
14. Lu J.G., Lv B., Chen X.B., Tang X., Jiang S.L., Dai R.P. What is the best contrast injection protocol for 64-row multi-detector cardiac computed tomography? *Eur J Radiol.* 2010; 75: 159-65. DOI:10.1016/j.ejrad.2009.04.035.
15. Scholtz J.E., Ghoshhajra B. Advances in cardiac CT contrast injection and acquisition protocols. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7 (5): 439-451. DOI: 10.21037/cdt.2017.06.07.
16. Kondo M., Nagao M., Yonezawa M., Yamazaki Y., Shirasaka T., Nakamura Y., Honda H. Improvement of Automated Right Ventricular Segmentation Using Dual-Bolus Contrast Media Injection With 256-slice Coronary CT Angiography. *Acad Radiol.* 2014; 21 (5): 648-53. DOI: 10.1016/j.acra.2014.01.022.
17. Kerl J.M., Bauer R.W., Renker M., Weber E., Weisser P., Korkusuz H., Schell B., Larson M. C., Kromen W., Jacobi V., Vogl T.J. Triphasic contrast injection improves evaluation of dual energy lung perfusion in pulmonary CT angiography. *European journal of radiology.* 2011; 80 (3): 483-487. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.09.030>. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.09.030.
18. Gopalan D. Right heart on multidetector CT. *The British Journal of Radiology.* 2011; 84: 306-323. DOI: 10.1259/bjr/59278996.
19. Hur J., Kim Y.J., Lee H.J., Nam J.E., Hong Y.J., Kim H.Y., Lee J.W., Choi B.W. Cardioembolic stroke: dual-energy cardiac CT for differentiation of left atrial appendage thrombus and circulatory stasis. *Radiology.* 2012; 263 (3): 688-695. DOI:10.1148/radiol.12111691.
20. Wu X., Wang C., Zhang C., Zhang Y., Ding F., Yan J. Computed tomography for detecting left atrial thrombus: a meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2012; 8 (6): 943-51. DOI:10.5114/aoms.2012.32400.
21. Teunissen C., Habets J., Velthuis B.K., Cramer M.J., Loh P. Double-contrast, single-phase computed tomography angiography for ruling out left atrial appendage thrombus prior to atrial fibrillation ablation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017; 33 (1): 121-128. DOI:10.1007/s10554-016-0973-2.
22. Romero J., Husain S.A., Kelesidis I., Sanz J., Medina H.M., Garcia M.J. Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6: 185-94. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.000153.
23. Scialpi M., Rebonato A., Cagini L., Brunese L., Pisciolli I., Pierotti L., Bellantonio L., D'Andrea A., Rotondo A. Split-Bolus Single-Pass Multidetector-Row CT Protocol for Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. *Iran J Radiol.* 2016; 13 (1): e19844. DOI: 10.5812/iranradiol.19844.

## References:

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J., Gillum R.F., Kim Y.H., McAnulty J.H. Jr., Zheng Z.J., Forouzanfar M.H., Naghavi M., Mensah G.A., Ezzati M., Murray C.J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014; 129: 837-847. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Khurshid S., Choi S.H., Weng L.C., Wang E.Y., Trinquart L., Benjamin E.J., Ellinor P.T., Lubitz S.A. Frequency of Cardiac Rhythm Abnormalities in a Half Million Adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018; 11(7): e006273. DOI:10.1161/CIRCEP.118.006273.

3. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L., Akar J.G., Badhwar V., Brugada J., Camm J., Chen P.S., Chen S.A., Chung M.K., Nielsen J.C., Curtis A.B., Davies D.W., Day J.D., d'Avila A., de Groot N.M.S.N., Di Biase L., Duytschaever M., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Ellinor P.T., Ernst S., Fenelon G., Gerstenfeld E.P., Haines D.E., Haissaguerre M., Helm R.H., Hylek E., Jackman W.M., Jalife J., Kalman J.M., Kautzner J., Kottkamp H., Kuck K.H., Kumagai K., Lee R., Lewalter T., Lindsay B.D., Macle L., Mansour M., Marchlinski F.E., Michaud G.F., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Okumura K., Packer D., Pokushalov E., Reynolds M.R., Sanders P., Scanavacca M., Schilling R., Tondo C., Tsao H.M., Verma A., Wilber D.J., Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018; 20 (1): e1-e160. DOI: 10.1093/europace/eux274.
4. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Russ J Cardiol* 2016, 7 (135): 5-86. DOI:10.15829/1560-4071-2016-7-5-86 (in Russian).
5. Imanli H., Bhatti S., Jeudy J., Ghzally Y., Ume K., Vunnam R., Itah R., Amit M., Duell J., See V., Shorofsky S., Dickfeld T.M. Validation of a novel CARTOSEG™ segmentation module software for contrast-enhanced computed tomography-guided radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017; 40 (11): 1206-1212. DOI:10.1111/pace.13189.
6. Utsunomiya D., Awai K., Sakamoto T., Nishiharu T., Urata J., Taniguchi A., Nakaura T., Yamashita Y. Cardiac 16-MDCT for anatomic and functional analysis: assessment of a biphasic contrast injection protocol. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 187 (3): 638-44. DOI:10.2214/AJR.05.0612.
7. Cronin E.M., Bogun F.M., Maury P., Peichl P., Chen M., Namboodiri N., Aguinaga L., Leite L.R., Al-Khatib S.M., Anter E., Berruezo A., Callans D.J., Chung M.K., Cuculich P., d'Avila A., Deal B.J., Della Bella P., Deneke T., Dickfeld T.M., Hadid C., Haqqani H.M., Kay G.N., Latchamsetty R., Marchlinski F., Müller J.M., Nogami A., Patel A.R., Pathak R.K., Saenz Morales L.C., Santangeli P., Sapp J.L.Jr., Sarkozy A., Soejima K., Stevenson W.G., Tedrow U.B., Tzou W.S., Varma N., Zeppenfeld K. 2019 HRS/EHRA/APHS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2019; pii: S1547-5271(19)30236-X. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.03.014.
8. Mühl C., Maas M., Turek J., Seehofnerova A., Leijenaar R.T., Kok M., Lobbjes M.B., Wildberger J.E., Das M. Contrast media administration in coronary computed tomography angiography – a systematic review. *Fortschr Röntgenstr*. 2017; 189: 312–325. DOI:10.1055/s-0042-121609.
9. Cademartiri F., Mollet N., van der Lugt A., Nieman K., Pattynama P.M., de Feyter P.J., Krestin G.P. Non-invasive 16-row multislice CT coronary angiography: usefulness of saline chaser. *Eur Radiol*. 2004; 14: 178-183. DOI:10.1007/s00330-003-2188-x.
10. Setty B.N., Sahani D.V., Ouellette-Piazza K., Hahn P.F., Shepard J.A. Comparison of enhancement, image quality, cost, and adverse reactions using 2 different contrast medium concentrations for routine chest CT on 16-slice MDCT. *J Comput Assist Tomogr*. 2006; 30 (5): 818-22. DOI:10.1097/01.rct.0000229999.30897.3b.
11. Funabashi N., Suzuki K., Terao M., Maeda F., Nakamura K., Mita Y., Asano M., Kudo M., Suzuki K., Kurokawa M., Komuro I. New acquisition method to exclusively enhance the left side of the heart by a small amount of contrast material achieved by multislice computed tomography with 64 data acquisition system. *Int J Cardiol* 2007; 114: 265-269. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.11.066.
12. Kerl J.M., Ravenel J.G., Nguyen S.A., Suranyi P., Thilo C., Costello P., Bautz W., Schoepf U.J. Right heart: split-bolus injection of diluted contrast medium for visualization at coronary CT angiography. *Radiology*. 2008; 247 (2): 356-64. DOI:10.1148/radiol.2472070856.
13. Ternovoy S.K., Veselova T.N., Borisenko V.V., Blagoslonovalova E.R., Gavrillov A.V., Dolotova D.D., Chepovskiy A.M., Serova N.S. Noninvasive assessment of fractional flow reserve according to coronary computed tomography angiography using hydrodynamic calculations. *REJR*. 2020; 10(2):71-77. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-71-77 (in Russian).
14. Lu J.G., Lv B., Chen X.B., Tang X., Jiang S.L., Dai R.P. What is the best contrast injection protocol for 64-row multidetector cardiac computed tomography? *Eur J Radiol*. 2010; 75: 159-65. DOI:10.1016/j.ejrad.2009.04.035.
15. Scholtz J.E., Ghoshhajra B. Advances in cardiac CT contrast injection and acquisition protocols. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7 (5): 439-451. DOI: 10.21037/cdt.2017.06.07.
16. Kondo M., Nagao M., Yonezawa M., Yamazaki Y., Shirasaka T., Nakamura Y., Honda H. Improvement of Automated Right Ventricular Segmentation Using Dual-Bolus Contrast Media Injection With 256-slice Coronary CT Angiography. *Acad Radiol*. 2014; 21 (5): 648-53. DOI: 10.1016/j.acra.2014.01.022.
17. Kerl J.M., Bauer R.W., Renker M., Weber E., Weisser P., Korkusuz H., Schell B., Larson M. C., Kromen W., Jacobi V., Vogl T.J. Triphasic contrast injection improves evaluation of dual energy lung perfusion in pulmonary CT angiography. *European journal of radiology*. 2011; 80 (3): 483-487. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.09.030>. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.09.030.
18. Gopalan D. Right heart on multidetector CT. *The British Journal of Radiology*. 2011; 84: 306-323. DOI: 10.1259/bjr/59278996.
19. Hur J., Kim Y.J., Lee H.J., Nam J.E., Hong Y.J., Kim H.Y., Lee J.W., Choi B.W. Cardioembolic stroke: dual-energy cardiac CT for differentiation of left atrial appendage thrombus and circulatory stasis. *Radiology*. 2012; 263 (3): 688-695. DOI:10.1148/radiol.12111691.
20. Wu X., Wang C., Zhang C., Zhang Y., Ding F., Yan J. Computed tomography for detecting left atrial thrombus: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2012; 8 (6): 943-51. DOI:10.5114/aoms.2012.32400.
21. Teunissen C., Habets J., Velthuis B.K., Cramer M.J., Loh P. Double-contrast, single-phase computed tomography angi-

ography for ruling out left atrial appendage thrombus prior to atrial fibrillation ablation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33 (1): 121-128. DOI:10.1007/s10554-016-0973-2.

22. Romero J., Husain S.A., Kelesidis I., Sanz J., Medina H.M., Garcia M.J. Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:

185-94. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.000153.

23. Scialpi M., Rebonato A., Cagini L., Brunese L., Pisciole I., Pierotti L., Bellantonio L., D'Andrea A., Rotondo A. Split-Bolus Single-Pass Multidetector-Row CT Protocol for Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. *Iran J Radiol*. 2016; 13 (1): e19844. DOI: 10.5812/iranradiol.19844.

## ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Алексеева К.Б.<sup>1</sup>, Кручина Т.К.<sup>1,2</sup>, Малярова М.Ш.<sup>1,3</sup>, Новик Г.А.<sup>2</sup>

1 - СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», г. Санкт-Петербург, Россия.

2 - ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ. г. Санкт-Петербург, Россия.

3 - ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. г. Санкт-Петербург, Россия.

**Ж**елудочковая экстрасистолия (ЖЭС) приводит к нерегулярности сердечного ритма и снижению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), что может сопровождаться нежелательными гемодинамическими эффектами и развитием ЖЭС-индуцируемой кардиомиопатии.

**Цель исследования.** Изучить влияние ЖЭС на эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры у детей без структурной и воспалительной патологии сердца.

**Материалы и методы.** Обследовано 32 ребенка в возрасте  $11,6 \pm 5,1$  лет с идиопатической ЖЭС ( $13,4 \pm 9,8\%$  в сутки). Оценивались стандартные ЭхоКГ-показатели при нормальном сокращении (НС) сердца, во время экстрасистолического сокращения (ЭС) и в первом постэкстрасистолическом сокращении (ПЭС).

**Результаты.** На фоне ЭС у 71,9% детей отмечено снижение КДРАЖ и у 62,5% – увеличение КСРАЖ, что определяло снижение ФВ ЛЖ и УО ЛЖ практически у всех детей (96,8%). На фоне ПЭС у 62,5% детей отмечено снижение КДРАЖ, у 65,6% – снижение КСРАЖ, у 81,3% – повышение ФВ ЛЖ, а значения УО ЛЖ у половины детей (46,9%), включая всех детей с левожелудочковой ЖЭС, были меньше исходных параметров. У другой половины детей (53,1%) УО ЛЖ превышал исходные значения. Во время ЭС ФВ ЛЖ у детей с эпикардиальной локализацией ЖЭС была ниже, чем при эндокардиальной локализации ( $53,8 \pm 6,7\%$  по ср.  $62,0 \pm 10,7\%$ ;  $p=0,01$ ), что также отмечалось на фоне ПЭС ( $69,8 \pm 7,5\%$  по ср.  $75,6 \pm 7,0\%$ ;  $p=0,04$ ).

**Выводы.** ЖЭС приводит к снижению ФВ ЛЖ у детей за счет снижения КДР ЛЖ и увеличения КСР ЛЖ. На фоне постэкстрасистолического сокращения ЛЖ у большинства детей отмечается повышение ФВ ЛЖ, но у детей с левожелудочковой ЖЭС ударный объем ЛЖ не превышает исходных показателей. У пациентов с эпикардиальной ЖЭС ФВ ЛЖ на фоне экстрасистолического и постэкстрасистолического сокращений достоверно меньше, чем у детей с эндокардиальной ЖЭС.

Ключевые слова: дети, желудочковая экстрасистолия, эхокардиография, постэкстрасистолическое сокращение, эпикардиальная локализация.

Контактный автор: Новик Г.А., e-mail: ga\_novik@mail.ru

Для цитирования: Алексеева К.Б., Кручина Т.К., Малярова М.Ш., Новик Г.А. Гемодинамические эффекты желудочковой экстрасистолии у детей по данным эхокардиографии. REJR 2021; 11(2):143-152. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-143-152.

Статья получена: 04.03.21

Статья принята: 25.03.21

HEMODYNAMIC EFFECTS OF PREMATURE VENTRICULAR CONTRACTIONS IN CHILDREN

Alekseeva K.<sup>1</sup>, Kruchina T.<sup>1,2</sup>, Maliarova M.<sup>1</sup>, Novik G.<sup>2</sup>

1 - Children's city multidisciplinary clinical specialized center of high medical technologies.

2 - St-Petersburg State Pediatric Medical University. St-Petersburg, Russia.

Premature ventricular contractions (PVCs) lead to irregular heart rhythm and decreasing of left ventricular ejection fraction (LVEF), which may be accompanied with undesirable hemodynamic effects and the development of LV dysfunction.

**Purpose.** The aim of the study is to estimate effects of PVCs on echocardiographic (EchoCG) parameters in children without structural and inflammatory heart diseases.

**Material and methods.** 32 children aged  $11.6 \pm 5.1$  years with idiopathic PVCs ( $13.4 \pm 9.8\%$  per day) were examined. Standard echocardiographic parameters were assessed on normal contraction (NC) of the heart, on extrasystolic contraction (EC) and on the first post-extrasystolic contraction (PEC).

**Results:** Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) decreased in 71.9% of children and left ventricular end-systolic diameter LVESD increased in 62.5% of children on the EC, which determined decreasing LVEF and LV stroke volume (LVSV) among most of children (96.8%). LVEDD decreased in 62.5% of children and LVESD decreased in 65.6% of children, LVEF increased in 81.3% of children on the PEC, while values of LVSV were less in half of children (46.9%) than the initial parameters, including all children with left ventricular PVCs.

Values of LVEF were higher than the initial parameters in the other half of the children (53.1%).

LV ejection fraction in children with epicardial localization PVCs was lower than in children with endocardial localization during the EC ( $53.8 \pm 6.7\%$  versus  $62.0 \pm 10.7\%$ ;  $p = 0.01$ ), which was also noted on PEC ( $69.8 \pm 7.5\%$  on average  $75.6 \pm 7.0\%$ ;  $p = 0.05$ ).

**Conclusion.** PVCs lead to decreasing of LVEF in children by reducing of LVEDD and by increasing of LVESD. LVEF increased in most children during of postectopic LV contraction, but LV stroke volume did not exceed initial values in children with left ventricular PVCs. LVEF of patients with epicardial PVCs was significantly less than in children with endocardial PVCs on extrasystolic and post-extrasystolic contractions.

Keywords: children, premature ventricular contractions, echocardiography, post-extrasystolic contraction, hemodynamics, diagnostics.

Corresponding author: Novik G., e-mail: ga\_novik@mail.ru

For citation: Alekseeva K., Kruchina T., Maliarova M., Novik G. Hemodynamic effects of premature ventricular contractions in children. REJR 2021; 11(2):143-152. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-143-152.

Received: 04.03.21

Accepted: 25.03.21

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) является распространенным нарушением ритма сердца (НРС) у детей [1 - 5]. Принято считать, что при отсутствии структурных и воспалительных заболеваний сердца ЖЭС имеет доброкачественное течение, однако у некоторых пациентов развивается ЖЭС-индуцированная кардиомиопатия (КМП), причины и частота формирования которой у детей точно не установлены [6 - 9]. Известно, что у 5% взрослых пациентов с

частой ЖЭС развивается дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [10]. В качестве предрасполагающих факторов ЖЭС-индуцированной КМП рассматриваются такие, как большая представленность экстрасистолии в течение суток, эпикардальная локализация источника ЖЭС, определенная длительность интервалов сцепления, диссинхрония ЛЖ, ветрикуло-атриальное проведение, наличие клинических проявлений, а также постэкстрасистолическая потенциация (ПЭП) [11 - 14]. Эффект «постэкстрасистолической по-

тенциации» описан в литературе достаточно давно и характеризуется временным повышением сократимости ЛЖ после преждевременного сокращения. Механизмы данного эффекта остаются не совсем понятны. Предполагается, что более длительный период диастолического наполнения ЛЖ может способствовать «потенцированию» следующего сокращения, при этом изменение гомеостаза  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах приводит к увеличению сократимости ЛЖ [26 - 28].

Одним из возможных механизмов развития дисфункции ЛЖ у детей могут являться нежелательные гемодинамические эффекты, как преждевременного желудочкового сокращения сердца, так и следующего за ним постэкстрасистолического сокращения. Было продемонстрировано, что ЖЭС приводят к снижению фракции выброса ЛЖ и сердечного индекса во время экстрасистолического сокращения у детей [19, 29]. Однако в доступной литературе нами не было обнаружено публикаций об изучении изменений гемодинамики при постэкстрасистолическом сокращении сердца у детей с идиопатической ЖЭС.

**Цель исследования.**

Выявить эхокардиографические изменения во время экстрасистолического и постэкстрасистолического сокращений у детей с идиопатической желудочковой экстрасистолией.

**Материалы и методы.**

В исследование было включено 32 ребенка в возрасте до 18 лет, без воспалительных и структурных заболеваний сердца, а также без сопутствующих инфекционных заболеваний, гормональных и электролитных нарушений. Всем детям были выполнены общий и биохимический анализ крови с оценкой маркеров воспаления, электролитного и гормонального статуса, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).

ЭхоКГ с доплерометрией выполнено на аппаратах Hitachi Arietta V70, Hitachi 7000-NV. ЭхоКГ выполнялось по общепринятому протоколу в В- и М-режимах, режимах цветового, импульсного и постоянного доплеровского картирования с оценкой скоростных показателей кровотока, размеров камер и сосудов сердца. Оценивались следующие показатели: конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры левого желудочка, фракция выброса (ФВ), конечный диастолический (КДО), систолический (КСО) и ударный (УО) объемы левого желудочка. Все показатели измерялись при нормальном сокращении сердца (НС), во время следующего за ним экстрасистолического сокраще-

ния (ЭС) и в первом постэкстрасистолическом сокращении (ПЭС).

Расчет конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка выполнялся автоматически по формуле Teichholz в М-режиме. Расчетный показатель ударного объема ЛЖ определялся разницей КДО и КСО.

Источник ЖЭС определялся на основании алгоритма топической электрокардиографической диагностики желудочковых аритмий у детей (О.В. Елисеева, М.А. Школьников, 2017) [15]. Определение эпикардального или эндокардиального источника проводилось по алгоритму Namon D., 2016 [13].

Объем исследования утвержден Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 1/7 от 16.01.2020 г.)

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием Windows Excel, Statistica 10 for Windows. При описании данных использовалось среднее значение (М) и стандартное отклонение (М±SD). Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.**

В исследование было включено 32 ребенка с идиопатической ЖЭС: 18 мальчиков, 14 девочек (табл. №1). Средний возраст детей составил 11,6 лет±5,1 лет (6 мес. – 17 лет), длительность наблюдения составила 10 ±1,8 мес. (6 мес. – 2 года).

По данным СМЭКГ суточная представленность ЖЭС составила 13,2±10,0 тыс. (2,23-35,3 тыс.) или 13,4±9.8% (3-35%). На основании ЭКГ-алгоритма топической диагностики ЖЭС [13] была определена локализация очага ЖЭС: у 65,6% детей – ПЖ (53,1% выходной отдел ПЖ, 9,4% – верхушка ПЖ, 3,1% – область ПЖ под трикуспидальным клапаном); у 31,3% – левый синус Вальсальвы; у 3,1% – верхушка ЛЖ. По предложенному Namon D. [13] ЭКГ-алгоритму у 10 детей (31,3%) была определена эпикардальная локализация очага ЖЭС (рис. 1).

По данным ЭхоКГ у детей не было выявлено врожденных пороков сердца (ВПС) или изменений миокарда. На фоне нормального сокращения сердца все ЭхоКГ-параметры соответствовали росту-весовым и возрастным показателям. У одного 17-летнего подростка показатель ФВ составил 55%, что соответствует нижней границе нормы.

Таблица №1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=32).		
Показатель		n (%)
Мальчики		18 (56,2%)
Девочки		14 (43,8%)
Возраст (лет)		11,6 ±5,1
Суточная представленность ЖЭС (тыс., %)		13,2±10,0 тыс. (13,4±9.8)
Локализация источника ЖЭС		
ПЖ		21 (65,6%)
ЛЖ		11 (34,4%)
Эпикардальная локализация		10 (31,3%)
Жалобы		
Перебои, ощущение сердцебиения		5 (15,6%)
Обмороки, предобморочные состояния		2 (6,25%)
Снижение толерантности к ФН		2 (6,25%)
На фоне ЭС:		
ФВ	увеличение	1 (3,1%)
	уменьшение	31 (96,8%)
КДР	повышение	6 (18,8%)
	уменьшение	23 (71,9%)
	без изменений	3 (9,3%)
На фоне ПЭС:		
ФВ	увеличение	26 (81,3%)
	уменьшение	6 (18,8%)
КДР	повышение	10 (31,2%)
	уменьшение	20 (62,5%)
	без изменений	2 (6,3%)

На фоне экстрасистолического сокращения в общей группе детей отмечалось уменьшение КДР ЛЖ (39,4±1,3 мм по ср. 41,4±7,4 мм; p=0,04), ФВ ЛЖ (59,4±1,8% по ср. 69,6±6,6%; p=0,03), КДО ЛЖ (106,5±38,5 мл по ср. 117,1±40,3 мл; p=0,01), УО ЛЖ (55,1±18,4 мл по ср. 73,5±23,9 мл; p=0,01) и повышение КСО ЛЖ (51,4±4,4 мл по ср. 43,6±3,4 мл; p=0,02) (табл. №2), однако, гемодинамические изменения не были однотипными у всех детей.

Во время ЖЭС у 23 (71,9%) пациентов

отмечалось снижение КДРАЖ на 7,7±5,1% (1,7-17,3%), у 6 детей (18,8%) – увеличение КДРАЖ на 4,1±3,0% (1,1-9,6%), еще у 3 изменений не было. КСРАЖ у 20 детей (62,5%) увеличился на 14,7±11,6% (3,3-45,9%), у 9 детей (28,1%) уменьшился на 5,4±4,7% (1,0-15,5%), у 3 – без изменений. На фоне экстрасистолического сокращения, по сравнению с исходными параметрами, отмечено снижение ФВ ЛЖ у 31 (96,8%) ребенка на 10,5±8,9% (0,6-33,5%), только у одного ребенка – незначительное повышение ФВ ЛЖ на 0,3%.

КДО ЛЖ у 23 детей соответственно уменьшился на 14,9±9,4% (3,4-32,2%), у 6 – увеличился на 8,6±6,5% (2,2-20,7%), у 3 детей изменений не было. КСО ЛЖ увеличился у 20 детей на 33,2±28,7% (7,0-120%), у 9 детей уменьшился на 12,3±9,6% (2,1-30,5%), у 3 изменений не выявлено. Уменьшение УО ЛЖ на фоне ЖЭС отмечено у подавляющего большинства детей – 31 (96,8%), однако у 1 ребенка отмечалось повышение УО на 6,4% за счет увеличения КДР и КСР ЛЖ на фоне экстрасистолы.

На фоне ПЭС в общей группе детей, по сравнению с исходными параметрами, отмечалось снижение КДР ЛЖ (40,2±1,3 мм по ср. 41,4±7,4 мм; p=0,04), КСР ЛЖ (23,6±1,1 мм по ср. 25,4±5,6 мм; p=0,05), КДО ЛЖ (110,3±6,8 мл по ср. 117,1±40,3 мл; p=0,02) и УО ЛЖ (72,2±22,4 мл по ср. 73,5±23,9 мл; p=0,61) и повышение ФВ ЛЖ (73,8±1,3% по ср. 69,6±6,6%; p=0,04) (табл. №2).

По сравнению с исходными параметрами во время ПЭС у 20 детей (62,5%) отмечено снижение КДРАЖ на 6,5±3,6% (1,9-12,8%), у 10 человек (31,2%) увеличение на 4,5±2,2% (1,8-8,3%), у 2 детей изменений не было. КСРАЖ увеличился у 7 человек (21,9%) на 5,2±4,0% (1,9-13,8%), у 21 ребенка (65,6%) выявлено уменьшение КСРАЖ на 13,2±9,1% (3,4-36,7%), у 4 (12,5%) – изменений не было.

По сравнению с исходной ФВ ЛЖ, на фоне ПЭС у 26 детей (81,3%) отмечалось повышение ФВ ЛЖ в среднем на 5,7±4,5% (0,1-16,4%), у 6 (18,8%) – ФВ ЛЖ снизилась на 5,8±4,6% (1,1-13,6%). КДО ЛЖ увеличился у 20 (62,5%) детей на 12,8±6,7 (3,9-24,7%), уменьшился у 10 детей (31,2%) на 9,6±4,8 (3,7-17,9%), у 2 изменений не было. КСО ЛЖ уменьшился у 21 ребенка (65,6%) на 24,8±15,6% (6,8-61,5%), у 7 детей (21,9%) повысился на 11,2±8,9% (4,1-30,7%), у 4 детей (12,5%) изменений не было.

На фоне постэктопического сокращения у всех детей отмечалась нормальная фракция выброса ЛЖ (>60%). Однако прак-

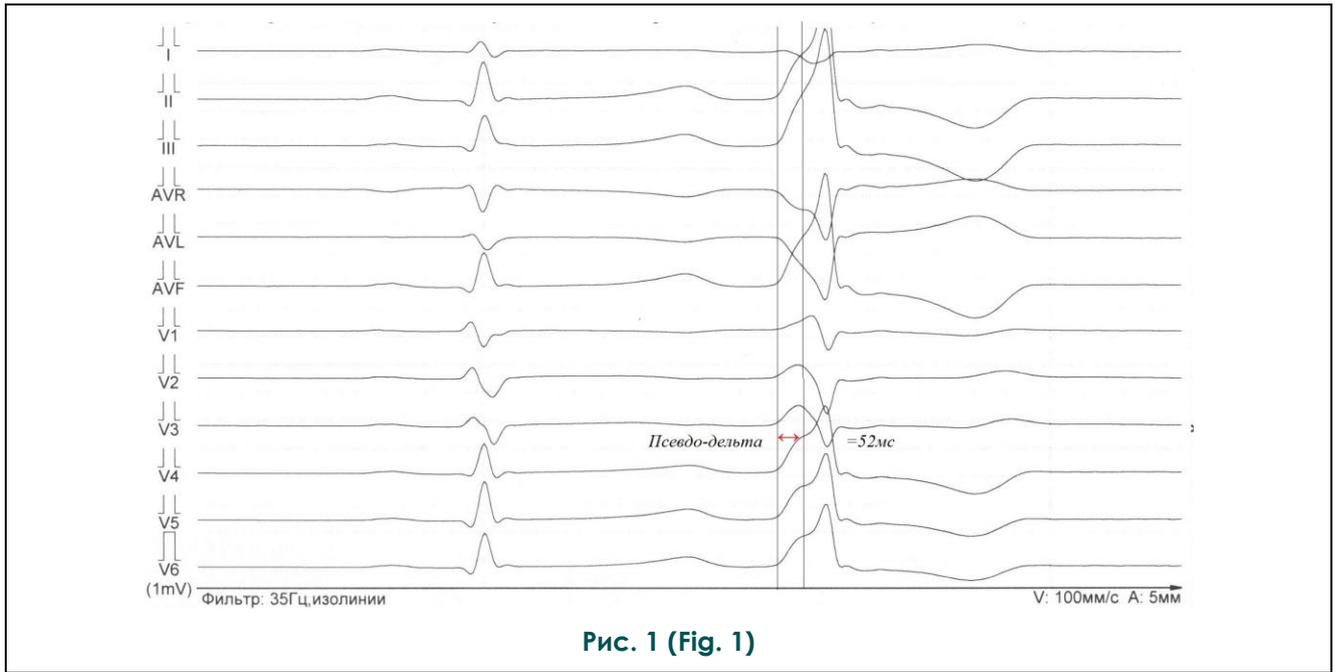


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. Фрагмент ЭКГ, мальчик А., 17 лет.**

На эпикардиальную локализацию ЖЭС указывает наличие псевдо-дельта волны >49 мс (по алгоритму Hamon D., 2016 [13]).

**Fig. 1. Fragment of ECG of a boy A., 17 y.o.**

Epicardial localization is indicated by the presence of a pseudo-delta wave > 49 ms (according to the algorithm of Hamon D., 2016 [13]).

**Таблица №2. Средние значения ЭхоКГ-показателей во время экстрасистолического (ЭС) и постэкстрасистолического (ПЭС) сокращений.**

	Исходно	ЭС	p-value	ПЭС	p-value
КДР ЛЖ, мм	41,4±7,4 (22,9-53,0)	39,4±1,3 (21,9-54,0)	0,04	40,2±1,3 (23,3-54,0)	0,04
КСР ЛЖ, мм	25,4±5,6 (13,3-37,0)	27,4±1,2 (39,6-42,0)	0,02	23,6±1,1 (11,1-37,0)	0,05
ФВ ЛЖ, %	69,6±6,6 (55-82,6)	59,4±1,8 (39,2-78,6)	0,03	73,8±1,3 (59,6-91,2)	0,04
КДО ЛЖ, мл	117,1±40,3 (33,2-188,1)	106,5±38,5 (30,3-195,4)	0,01	110,3±6,8 (34,4-195,4)	0,02
КСО ЛЖ, мл	43,6±3,4 (10,5-89,9)	51,4±4,4 (9,2-116,8)	0,02	38,1±3,6(7,1-89,9)	0,03
УО ЛЖ, мл	73,5±23,9 (22,7-18,5)	55,1±18,4 (18,7-78,6)	0,01	72,2±22,4 (27,4-108,7)	0,61

тически у половины детей (15 (46,9%) человек) расчетные значения УО ЛЖ после экстрасистолы были меньше исходных параметров в среднем на 14,7±10,5% (3,3-42,6%). В данную группу вошли все дети с ЖЭС из левых отделов сердца. У другой половины (17 (53,1%) детей) УО ЛЖ превышал исходные значения на 14,1±8,9% (0,73-28,5%).

На фоне НС средние значения ФВ ЛЖ в группах с эпикардиальным и эндокардиаль-

ным источником ЖЭС достоверно не различались. Но на фоне ЭС ФВ ЛЖ была значимо ниже при эпикардиальной локализации очага ЖЭС (53,8±6,7% по ср. 62,0±10,7%; p=0,01), чем при эндокардиальной. На фоне ПЭС также ФВ ЛЖ была ниже при эпикардиальной локализации источника ЖЭС (69,8±7,5% по ср. с 75,6±7,0%; p=0,04). Достоверных различий в значениях УО ЛЖ в зависимости от локализации ЖЭС получено

**Таблица №3. ЭхоКГ-параметры в зависимости от локализации ЖЭС.**

	Исходно		p-value	ЭС		p-value	ПЭС	
	эпи	эндо		эпи	эндо		эпи	эндо
ФВ (%)	67,3±7,5	70,7±6,0	0,23	53,8±6,7	62,0±10,7	0,01	69,8±7,5	75,6±7,0
УО (мл)	82,6±24,0	69,4 ± 23,2	0,16	58,3±17,7	53,6± 18,9	0,5	77,9±20,8	69,6± 23,0

Эпи – эпикардиальная локализация; Эндо – эндокардиальная локализация; ЭС – экстрасистолическое сокращение ЛЖ; ПЭС – постэкстрасистолическое сокращение ЛЖ.

не было (табл. №3).

**Обсуждение.**

Проведенное исследование показало, что желудочковая экстрасистолия приводит к изменениям систолического и диастолического размеров левого желудочка и, соответственно, КДО и КСО ЛЖ во время эктопического и постэктопического сокращения, что может обуславливать гемодинамические нарушения. У подавляющего большинства детей во время желудочковой экстрасистолы отмечалось снижение систолической функции ЛЖ: фракция выброса ЛЖ значительно уменьшалась по сравнению с исходными показателями (59,4±1,8% по ср. 69,6±6,6%; p=0,03), как и ударный объем левого желудочка (55,1±18,4 мл по ср. 73,5±23,9 мл; p=0,01).

При оценке гемодинамических параметров ЛЖ на фоне постэкстрасистолического сокращения было показано, что средние значения ФВ ЛЖ превышали исходные показатели (p=0,04). У половины детей (53,1%) расчетные значения УО ЛЖ превысили исходные значения, однако у другой половины (46,9%) УО на фоне постэктопического сокращения был меньше исходного, в среднем на 14,7%. Любопытно, что именно в группу с меньшими значениями УО ЛЖ на фоне постэктопического сокращения вошли все дети с левожелудочковой локализацией ЖЭС.

Нельзя исключить, что локализация источника ЖЭС может влиять на клиническое течение и прогноз заболевания, в том числе из-за того, что под понятием «идиопатическая» ЖЭС может скрываться различная труднодиагностируемая патология сердца, что подтверждает ряд исследований [20, 21]. По данным магнитно-резонансной томографии сердца была продемонстрирована разница в состоянии миокарда у взрослых пациентов с идиопатической желудочковой аритмией из разных отделов сердца [20]. При левожелудочковой ЖЭС чаще выявлялись

структурные аномалии миокарда (жировое замещение миокарда, отек, фиброз) по сравнению с пациентами с ЖЭС из правых отделов, что может ассоциироваться с худшим прогнозом заболевания [20]. Однако исследования, основанные на длительном наблюдении и ретроспективном анализе естественного течения ЖЭС у детей без структурных изменений сердца, показали, что ЖЭС из левых отделов с возрастом имеет тенденцию к уменьшению и самопроизвольному исчезновению [22, 23].

В настоящее время все больше появляется исследований, указывающих на клиническое значение эпикардиальной локализации ЖЭС [13, 16, 24]. Так, в экспериментальных исследованиях с моделированной желудочковой бигеминией было неоднократно подтверждено, что дисфункция ЛЖ более выражена при ЖЭС из эпикарда ЛЖ, что связано с более выраженной диссинхронией при сокращении сердца по сравнению с эндокардиальной локализацией [18, 25]. В представленном нами исследовании у 10 детей был определен эпикардиальный источник ЖЭС [13], у них же во время ЖЭС ФВ ЛЖ оказалась меньше по сравнению с группой пациентов с эндокардиальной ЖЭС (p=0,01), что также подтверждает результаты экспериментальных исследований [13, 24].

Одним из неблагоприятных факторов клинического течения ЖЭС и фактором риска развития ЖЭС-индуцированной КМП являются жалобы пациента, которые могут быть связаны с нежелательными гемодинамическими эффектами, вызванными ЖЭС. В недавнем исследовании Satoshi et al. [17] изучали показатели трансмитрального кровотока во время экстрасистолы, после нее и на синусовом сокращении. Было продемонстрировано, что снижение притока в ЛЖ в диастолической фазе в 35% случаях сопровождалось жалобами (сердцебиение, одышка, недомогание, обмороки), что авторы свя-

зали с недостаточным наполнением ЛЖ на фоне ЖЭС [17].

В нашем исследовании не было выявлено различий в гемодинамических изменениях во время ЖЭС и после нее у пациентов с жалобами и без них. Следует учитывать, что в педиатрической практике есть определенные трудности в изучении жалоб пациентов, особенно у детей младшего возраста, но в большинстве случаев дети не предъявляют никаких специфических жалоб, даже при наличии частой ЖЭС. В нашем исследовании 7 детей имели задокументированные жалобы: ощущения сердцебиения, «перебоев» в работе сердца, снижение толерантности к физической нагрузке, обморочные и предобморочные состояния. Как правило, это были пациенты подросткового возраста (ср. возраст 14,4 лет), у которых обморочные и предобморочные состояния возникали в предрасполагающих условиях (процесс забора крови, душное помещение). Следует отметить, что в группу пациентов с жалобами вошли пациенты с ЖЭС как из правых (4 ребенка (12,5%)), так и из левых отделов сердца (3 детей (9,4%)).

Имеются экспериментальные и клинические данные о корреляции систолической дисфункции левого желудочка и представленности экстрасистол в течение суток [11, 12, 18]. Так, у взрослых пациентов без структурных и органических заболеваний сердца снижение ФВ ЛЖ чаще наблюдается в группе пациентов с ЖЭС более 20% в сутки [18]. Экспериментальные модели ЖЭС демонстрируют выраженные изменения при длительной непрерывной желудочковой бигеминии: увеличение размеров и снижение фракции выброса ЛЖ, но также и обратимость нежелательных эффектов аритмии после купирования ЖЭС [12].

У детей без заболеваний сердца, как правило, не происходит развития дисфункции ЛЖ, даже при длительном существовании частой ЖЭС [19]. В нашем исследовании средняя представленность ЖЭС составила 13 тыс./сут. (в ср. 13,4%), однако дисфункции ЛЖ не наблюдалось даже у детей с длительным существованием экстрасистолии представленностью более чем 20% в сутки. Также следует отметить, что ЖЭС у детей не имеет стойкого, регулярного характера и чаще всего лабильна в течение суток, при активности и во сне. Однако это не исключает нежелательных гемодинамических эффектов ЖЭС.

Так, было показано, что у детей с частой идиопатической ЖЭС отмечалось снижение ударного объема ЛЖ, в то время как показатели гемодинамики у пациентов с

ЖЭС менее 10% не отличались от контрольной группы [29]. Результаты оценки ЭхоКГ-параметров во время экстрасистолического сокращения у бессимптомных детей демонстрируют отрицательное влияния ЖЭС на фракцию выброса ЛЖ и сердечный индекс [19, 29]. В нашем исследовании по данным ЭхоКГ отмечено достоверное снижение фракции выброса и ударного объема ЛЖ во время экстрасистолического сокращения.

В литературе говорится о постэкстрасистолической потенциации, как о возможном триггере развития ЖЭС-индуцированной КМП [12, 28]. Большинство авторов сходится во мнении, что постэктопическая потенциация и, соответственно, нерегулярность ритма и диссинхрония ЛЖ имеют ограниченную роль в развитии ЖЭС-индуцированной КМП [12]. Однако недавнее экспериментальное исследование демонстрирует, что оценка гемодинамических свойств ЛЖ (в частности, ФВ ЛЖ) именно во время постэктопического сокращения ЛЖ имеет важное прогностическое значение. Было продемонстрировано, что во время постэктопического сокращения у здоровых собак функция ЛЖ была повышенной (> 70%), в то время как у животных с ЖЭС-индуцированной КМП на ранней стадии – в пределах нормальных значений (ФВ ЛЖ 50-60%). Более низкая степень ФВ при постэктопическом сокращении ЛЖ позволяла идентифицировать животных с риском развития более тяжелой КМП через 12 недель эксперимента. Данные авторов свидетельствуют о необходимости эхокардиографического анализа функции ЛЖ на фоне постэктопического сокращения, поскольку это может помочь в идентификации пациентов с риском развития ЖЭС-индуцированной КМП и, соответственно, проводить своевременное лечение [28].

В нашем исследовании было продемонстрировано, что на фоне постэктопического сокращения у детей не отмечалось снижения фракции выброса левого желудочка. Средние значения фракции выброса левого желудочка были выше, чем на фоне нормального желудочкового сокращения (73,8% по ср. 69,6%;  $p=0,04$ ), в то же время ударный объем не превышал исходных показателей (72,2±22,4 мл по ср. 73,5±23,9 мл;  $p=0,6$ ), хотя и был значительно выше, чем на фоне экстрасистолического сокращения (72,2±22,4 мл по ср. 55,1±18,4 мл;  $p=0,01$ ). При этом у детей с правожелудочковой экстрасистолией УО ЛЖ превышал исходные значения, в то время как у детей с левожелудочковой ЖЭС УО ЛЖ на фоне ПЭС был меньше исходных

параметров, что свидетельствует о влиянии локализации ЖЭС на ЭхоКГ-параметры.

**Заключение.**

Эхокардиография – простой и доступный неинвазивный метод, позволяющий оценить структурные изменения сердца и гемодинамические показатели у пациентов с желудочковой аритмией, выявить признаки дисфункции левого желудочка и оценить динамику заболевания. Преждевременные желудочковые сокращения приводят к снижению фракции выброса ЛЖ у детей за счет снижения конечного диастолического или увеличения конечного систолического размеров ЛЖ. На фоне постэктопического сокращения сердца у большинства детей отмечалось повышение фракции выброса ЛЖ, в то время как расчетные показатели ударного объема в среднем были меньше исходных. Только у половины детей отмечался эффект постэктопической потенциации в виде повышения ударного объема левого желудочка

после ЖЭС, в то время как у другой половины УО не превышал исходных показателей, именно в эту группу входили пациенты с ЖЭС из левого желудочка. При этом у пациентов с эпикардиальной локализацией ЖЭС фракция выброса ЛЖ была достоверно меньше без значимого изменения ударного объема левого желудочка, в сравнении с детьми с эндокардиальной ЖЭС. Таким образом, локализация источника ЖЭС играет значимую роль в изменении гемодинамических параметров во время экстрасистолического и постэкстрасистолического сокращений у детей с идиопатической желудочковой экстрасистолией.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы). Вестник аритмологии. 2003; (31): 60-71.
2. Макаров А.М. Холтеровское мониторирование (3-е издание). Медпрактика-М; 2008. 456 с.
3. Воробьев А.С. Электрокардиография. СПб, СпецЛит, 2011. 454 с.
4. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии (под редакцией Школьниковой М.А., проф. Алексеевой Е.А.). Москва; 2011. 503с.
5. Alexander M. E., Berul C. I. Ventricular arrhythmias: when to worry. *Pediatr Cardiol.* 2000; 21 (6): 532-41. doi: 10.1007/s002460010131.
6. Yabek SM. Ventricular arrhythmias in children with apparently normal heart. *J Ped* 1991; (119): 1–11. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81030-3.
7. Çağdaş D., Celiker A, Ozer S. Premature ventricular contractions in normal children. *Pediatr* 2008; 50(3):260-4.
8. Tsuji A., Nagashima M., Hasegawa S. et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular arrhythmias in otherwise normal children. *Jpn Circ J* 1995; 59 (10): 654-62. doi: 10.1253/jcj.59.654.
9. Jacobsen J.R., Garson A. Jr., Gillette P.C. et al. Premature ventricular contractions in normal children. *J Pediatr.* 1978; 92 (1): 36-8. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80066-3.
10. Niwano S., Wakisaka Y., Niwano H. et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart.* 2009; 95: 1230-7. doi: 10.1136/hrt.2008.159558.
11. Del Carpio Munoz F., Syed F.F., Noheria A. Yong-Mei Cha et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22 (7): 791-8. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02021.x.
12. Huizar J.F., Kaszala K., Potfay J. et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4 (4): 543-9. doi:10.1161/CIRCEP.111.962381.
13. Hamon D., Sadron Blaye-Felice M., Sacher F. et al. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: related clinical and electrophysiologic parameters. *Heart Rhythm.* 2016; 13 (1): 103-10. doi:10.1016/j.hrthm.2015.08.025
14. Potfay J., Kaszala K., Tan A.Y. et al. Abnormal left ventricular mechanics of ventricular ectopic beats: Insights into origin and coupling interval in premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; (8): 1194-1200. doi:10.1161/CIRCEP.115.003047
15. Елисеева О.В., Школьников М.А., Березницкая В.В. и др. Алгоритм топической электрокардиографической диагностики желудочковых аритмий у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр.* 2017; 62: (1): 60–68
16. Sharma N., Cortez D., Imundo J.R. High burden of premature ventricular contractions in structurally normal hearts: To worry or not in pediatric patients? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 24 (6): e12663. doi: 10.1111/anec.12663
17. Takahashi S., Mine T., Ashida K. et al. Left Ventricular Inflow Velocity Pattern in Patients With Symptomatic Premature Ventricular Contraction. *Circ J.* 2019; 84 (1): 26-32. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0605.
18. Yokokawa M., Kim H.M., Good E. et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2012; 9 (9): 1460-4. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.036
19. Sun Y., Blom N.A., Yu Y. et al. The influence of premature ventricular contractions on left ventricular function in asymp-

tomatic children without structural heart disease: an echocardiographic evaluation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003; (19): 295-9. doi: 10.1023/a:1025418531853.

20. Nucifora G., Muser D., Masci P.G. et al. Prevalence and prognostic value of concealed structural abnormalities in patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias of left versus right ventricular origin: a magnetic resonance imaging study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; (7): 456-462. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001172

21. Saurav A., Smer A., Abuzaaid A. et al. Premature Ventricular Contraction-Induced Cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2015; 38 (4): 251-258. doi: 10.1002/clc.22371

22. Jiang J., Yuee He, Qiu H. et al. Analysis of Morphological Characteristics and Origins of Idiopathic Premature Ventricular Contractions Under a 12-Lead Electrocardiogram in Children with Structurally Normal Hearts. *Int Heart J*. 2017; 58 (5): 714-719. doi: 10.1536/ihj.16-418.

23. Beaufort-Krol G.C., Dijkstra S.S., Bink-Boelkens M.T. Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? *Europace*. 2008; (10): 998-1003. doi: 10.1093/europace/eun121.

24. Huizar J.F., Ellenbogen K.A., Tan A.Y. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J*

*Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (18): 2328-2344. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.045.

25. Walters T.E., Rahmutula D., Szilagyi J. Left ventricular dyssynchrony predicts the cardiomyopathy associated with premature ventricular contractions. *J Am Coll Cardiol*. 2018; (72): 2870-2882. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.059.

26. Cooper M.W. Postextrasystolic potentiation: do we really know what it means and how to use it? *Circulation*. 1993; (88): 2962-71. doi: 10.1161/01.cir.88.6.2962

27. Krishnan B., Sankar A., Anand I. et al. Post-Extrasystolic Potentiation as a Predictor of Recovery of Left Ventricular Dysfunction After Radiofrequency Catheter Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017; 3 (11): 1283-1291. doi: 10.1016/j.jacep.2017.05.017.

28. Kowlgi G.N., Ramirez R.J., Kaszala K. et al. Post-extrasystolic potentiation as a predictor of premature ventricular contraction-cardiomyopathy in an animal model. *Europace*. 2020; 22 (5): 813-820. doi: 10.1093/europace/eaab025.

29. Чернышев А.А. Идиопатические желудочковые аритмии у детей и подростков: клинико-функциональная характеристика и результаты лечения. Канд. Дисс. Томск, 2011.

## References:

1. Parmon E.V., Treshkur T.V., Shljahto E.V. Idiopathic ventricular rhythm disorders (problem analysis). *Journal of arrhythmology*. 2003; (31): 60-71 (in Russian).
2. Makarov L.M. *Holterovskoe monitorirovanie* (3rd ed.). Medpraktika-M, 2008. 456 p. (in Russian)
3. Vorob'ev A.S. *Electrocardiography*. SPb, SpecLit, 2011. 54 p. (in Russian)
4. Shkol'nikova M.A., Alekseeva E.A. *Clinical recommendation for pediatric cardiology and rheumatology*. Moscow, 2011. 503 p. (in Russian)
5. Alexander M. E., Berul C. I. Ventricular arrhythmias: when to worry. *Pediatr Cardiol* 2000; 21 (6): 532-41. doi: 10.1007/s002460010131.
6. Yabek SM. Ventricular arrhythmias in children with apparently normal heart. *J Ped* 1991; (119): 1-11. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81030-3.
7. Cağdaş D., Celiker A., Ozer S. Premature ventricular contractions in normal children. *Pediatr* 2008; 50 (3): 260-4.
8. Tsuji A., Nagashima M., Hasegawa S. et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular arrhythmias in otherwise normal children. *Jpn Circ J*. 1995; 59 (10): 654-62. doi: 10.1253/jcj.59.654.
9. Jacobsen J.R., Garson A. Jr., Gillette P.C. et al. Premature ventricular contractions in normal children. *J Pediatr*. 1978; 92 (1): 36-8. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80066-3.
10. Niwano S., Wakisaka Y., Niwano H. et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart*. 2009; 95: 1230-7. doi: 10.1136/hrt.2008.159558.
11. Del Carpio Munoz F., Syed F.F., Noheria A. Yong-Mei Cha et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22 (7): 791-8. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02021.x.
12. Huizar J.F., Kaszala K., Potfay J. et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4 (4): 543-9. doi:10.1161/CIRCEP.111.962381.
13. Hamon D., Sadron Blaye-Felice M., Sacher F. et al. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: related clinical and electrophysiologic parameters. *Heart Rhythm* 2016; 13 (1): 103-10. doi:10.1016/j.hrthm.2015.08.025
14. Potfay J., Kaszala K., Tan A.Y. et al. Abnormal left ventricular mechanics of ventricular ectopic beats: Insights into origin and coupling interval in premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; (8): 1194-1200. doi:10.1161/CIRCEP.115.003047
15. Eliseeva O.V., Shkol'nikova M.A., Bereznickaja V.V. et al. An algorithm for topical electrocardiographic diagnosis of ventricular arrhythmias in children. *Ros vestn perinatol i pediatr* 2017; 62 (1): 60-68. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-60-68 (in Russian).
16. Sharma N., Cortez D., Imundo J.R. High burden of premature ventricular contractions in structurally normal hearts: To worry or not in pediatric patients? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 24 (6): e12663. doi: 10.1111/anec.12663
17. Takahashi S., Mine T., Ashida K. et al. Left Ventricular Inflow Velocity Pattern in Patients With Symptomatic Premature Ventricular Contraction. *Circ J*. 2019; 84 (1): 26-32. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0605.
18. Yokokawa M., Kim H.M., Good E. et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (9):

1460-4. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.036

19. Sun Y., Blom N.A., Yu Y. et al. The influence of premature ventricular contractions on left ventricular function in asymptomatic children without structural heart disease: an echocardiographic evaluation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003; (19): 295-9. doi: 10.1023/a:1025418531853.

20. Nucifora G., Muser D., Masci P.G. et al. Prevalence and prognostic value of concealed structural abnormalities in patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias of left versus right ventricular origin: a magnetic resonance imaging study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; (7): 456-462. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001172

21. Saurav A., Smer A., Abuzaid A. et al. Premature Ventricular Contraction-Induced Cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2015; 38 (4): 251-258. doi: 10.1002/clc.22371

22. Jiang J., Yuee He, Qiu H. et al. Analysis of Morphological Characteristics and Origins of Idiopathic Premature Ventricular Contractions Under a 12-Lead Electrocardiogram in Children with Structurally Normal Hearts. *Int Heart J*. 2017; 58 (5): 714-719. doi: 10.1536/ihj.16-418.

23. Beaufort-Krol G.C., Dijkstra S.S., Bink-Boelkens M.T. Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? *Europace*. 2008; (10): 998-1003. doi: 10.1093/europace/eun121

24. Huizar J.F., Ellenbogen K.A., Tan A.Y. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (18): 2328-2344. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.045.

25. Walters T.E., Rahmutula D., Szilagyi J. Left ventricular dyssynchrony predicts the cardiomyopathy associated with premature ventricular contractions. *J Am Coll Cardiol*. 2018; (72): 2870-2882. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.059.

26. Cooper M.W. Postextrasystolic potentiation: do we really know what it means and how to use it? *Circulation*. 1993; (88): 2962-71. doi: 10.1161/01.cir.88.6.2962

27. Krishnan B., Sankar A., Anand I. et al. Post-Extrasystolic Potentiation as a Predictor of Recovery of Left Ventricular Dysfunction After Radiofrequency Catheter Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3 (11): 1283-1291. doi: 10.1016/j.jacep.2017.05.017.

28. Kowlgi G.N., Ramirez R.J., Kaszala K. et al. Post-extrasystolic potentiation as a predictor of premature ventricular contraction-cardiomyopathy in an animal model. *Europace*. 2020; 22 (5): 813-820. doi: 10.1093/europace/euaa025.

29. Chernyshjov A.A. Idiopathic ventricular arrhythmias in children and adolescents: clinical and functional characteristics and treatment results. *Cand. Diss. Tomsk*. 2011 (in Russian).

**МОНИТОРИНГ ПИКОВОЙ ДОЗЫ В КОЖЕ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ПРИ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ**

Кондрашин С.А.<sup>1</sup>, Сорокин В.Г.<sup>2,3</sup>, Рыжов С.А.<sup>2</sup>, Омельченко А.В.<sup>2</sup>,  
Толкачев К.В.<sup>2</sup>, Гарбузов В.В.<sup>3</sup>, Грановский А.П.<sup>4</sup>, Мухаматулина Э.<sup>3,4</sup>,  
Морозов С.П.<sup>2</sup>, Терновой С.К.<sup>1,5</sup>

1 - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. г. Москва, Россия.

2 - ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ». г. Москва, Россия.

3 - ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. г. Москва, Россия.

4 - RP Canon Medical Systems.

5 - ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. г. Москва, Россия.

**Ц**ель исследования. Оценить способность цветной графической системы мониторинга дозы облучения в режиме реального времени влиять на пиковую дозу в коже пациента и общую дозу облучения при выполнении рентгенэндоваскулярных вмешательств.

**Материалы и методы.** В ходе исследования проведено сравнение таких показателей, как пиковая кожная доза, время флюороскопии и время рентгенографии, при выполнении интервенционных вмешательств с использованием цветной графической системы мониторинга дозы облучения, а также без использования указанного функционала. 295 пациентов были подвергнуты различным эндоваскулярным вмешательствам: 83 ЧКВ, 8 ТБА Н, 22 ЦАГ, 5 кава-фильтров. При этом регистрировались антропометрические данные, тип вмешательства, параметры излучения, частота кадров и количество серий.

**Результаты.** Статистический анализ показал, что внедрение DTS привело к снижению пиковой кожной дозы на 17,9%. Это было наиболее выражено у пациентов, подвергнутых ЧКВ, но также наблюдалось в ряде подгрупп с высоким ИМТ. Достоверно установлено, что помимо уменьшения показателя пиковой дозы в коже, так же наблюдается снижение общего времени воздействия ионизирующего излучения на пациента.

**Обсуждение.** Отображение актуальной информации о пиковой дозе в реальном времени, обеспечиваемое DTS, привело не только к снижению пиковой дозы облучения кожи, но и к улучшению показателей общего времени облучения, а, следовательно, и к уменьшению DAP и air kerma. Основываясь на наших результатах, предполагается, что технология DTS может снизить частоту детерминированных радиационных эффектов и получить более широкое применение в рентгенохирургии. Включение пиковой дозы кожи и DAP в протокол операции и медицинскую карту предупредит врачей о развитии возможных осложнений.

**Заключение.** Установка специальной интегрированной системы отслеживания дозы в режиме реального времени уменьшила поглощённую дозу в коже пациента и общее время облучения во время интервенционных вмешательств, что позволяет рассматривать данную технологию как эффективный инструмент обеспечения радиационной безопасности.

Ключевые слова: интервенционные вмешательства, поглощённая доза, радиационная безопасность, радиационная защита, система мониторинга дозы облучения, пиковая доза в коже.

Контактный автор: Кондрашин С.А., e-mail: kondrashinsa@gmail.com

Для цитирования: Кондрашин С.А., Сорокин В.Г., Рыжов С.А., Омельченко А.В., Толкачев К.В., Гарбузов В.В., Грановский А.П., Мухаматулина Э.З., Морозов С.П., Терновой С.К. Мониторинг пиковой дозы в коже в режиме реального времени при рентгенэндоваскулярных вмешательствах. REJR 2021; 11(2):153-164. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-153-164.

Статья получена: 11.03.21

Статья принята: 12.05.21

## REAL-TIME MONITORING OF THE PEAK DOSE IN THE SKIN DURING X-RAY ENDOVASCULAR INTERVENTIONS

Kondrashin S.A.<sup>1</sup>, Sorokin V.G.<sup>2,3</sup>, Ryzhov S.A.<sup>2</sup>, Omelchenko A.V.<sup>2</sup>, Tolkachev K.V.<sup>2</sup>,  
Garbuzov V.V.<sup>3</sup>, Granovsky A.P.<sup>4</sup>, Mukhamatulina E.Z.<sup>4</sup>,  
Morozov S.P.<sup>2</sup>, Ternovoy S.K.<sup>1,5</sup>

1 - I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

2 - State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow. "Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies Department of Health of the City of Moscow».

3 - N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

4 - RP Canon Medical Systems.

5 - National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia.

**Purpose.** To assess the ability of a color graphic system for monitoring the radiation dose in real time to influence the peak dose in the patient's skin and the total radiation dose during X-ray endovascular interventions.

**Materials and methods.** In the course of the study, the indicators of peak skin dose, fluoroscopy time and radiography time were compared when performing interventional interventions using a color graphical system for monitoring the radiation dose in real time, as well as without using the specified functionality. In total, 295 patients were successively subjected to various endovascular interventions, of which 83 underwent PCI, 8 balloon angioplasty of the lower extremity arteries, 22 angiography of brachiocephalic arteries, 5 cava filter installation. The patient's anthropometric data, the type of intervention, radiation parameters, frame rate and the number of episodes were recorded.

**Results.** Statistical analysis showed that the introduction of a real-time skin dose recording system resulted in a 17.9% reduction in the peak skin dose. The reduction in radiation dose was most pronounced in patients with PCI, but was also observed in a number of subgroups with high BMI. It is reliably established that after the introduction of real-time radiation monitoring, in addition to reducing the peak dose in the skin, there is also a decrease in the total time of exposure to ionizing radiation on the patient.

**Conclusions.** The installation of a special integrated dose tracking system in real time reduced the absorbed dose in the patient's skin and the total exposure time during interventional interventions. This allows us to consider this technology as an effective tool for ensuring radiation safety.

**Keywords:** interventional medical procedures, absorbed dose, radiation safety, radiation protection, radiation dose monitoring system, peak skin dose.

Corresponding author: Kondrashin S.A., e-mail: kondrashinsa@gmail.com

*For citation: Kondrashin S.A., Sorokin V.G., Ryzhov S.A., Omelchenko A.V., Tolkachev K.V., Garbuzov V.V., Granovsky A.P., Mukhamatulina E.Z., Morozov S.P., Ternovoy S.K. Real-time monitoring of the peak dose in the skin during X-ray endovascular interventions. REJR 2021; 11(2):153-164. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-153-164.*

Received: 11.03.21

Accepted: 12.05.21

**К**оллективная доза облучения, используемая в медицинских исследованиях и при интервенционных вмешательствах, увеличилась в мире более чем в 7 раз между 1980 и 2006 годами [1]. В 29 европейских странах количество КАГ и ЧКВ за период с 1992 по 2001 год увеличилось на 264% и 416% соответственно [2]. В России в 2019 году было выполнено 527 472 КАГ и 254 368 ЧКВ, что на 9,9% и 14,8% больше, чем в 2018 году,

соответственно [3]. Несмотря на то, что интервенционные процедуры составляют лишь 12% от всех радиологических процедур, их вклад составляет 48% общей коллективной дозы среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4]. Радиационное облучение является важной проблемой не только для пациентов, но и для врачей, выполняющих вмешательство. По данным, опубликованным НКДАР ООН (2008), рентгеновское облучение интервенционных медработников является

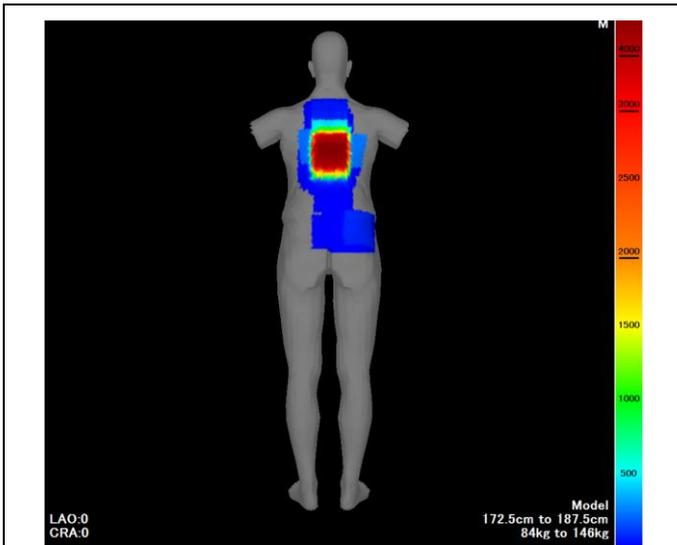


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. Система мониторинга пиковой дозы кожи в режиме реального времени.**

Система слежения за дозой (DTS) отображает в реальном времени графическое и численное значение для кумулятивной и пиковой дозы кожи. Полностью интегрированная система расположена рядом с рентгеноскопическим изображением и гемодинамическим мониторингом.

**Fig. 1. Real-time skin peak dose monitoring system.**

Dose Tracking System (DTS) displays real-time graphical and numerical values for cumulative and peak skin dose. The fully integrated system is located next to fluoroscopic imaging and hemodynamic monitoring.

наиболее значительным среди других специалистов, медицинская деятельность которых связана ионизирующим облучением [5]. Недавние исследования в интервенционной кардиологии выявили ряд существенных недостатков при проведении эндоваскулярных исследований, особое место среди которых занимают необоснованные уровни облучения [2].

Воздействие ионизирующего излучения во время эндоваскулярных процедур может привести к непосредственным детерминированным эффектам таким, как лучевые поражения кожи или развитие катаракты [6]. Увеличивается вероятность возникновения стохастических эффектов, например, риск возникновения злокачественных заболеваний [7]. В настоящее время на основе линейной беспороговой концепции воздействия ионизирующего излучения принято, что риск развития стохастических эффектов прямо пропорционально возрастает с увеличением

дозы облучения. Таким образом, считается, что любая доза облучения, даже минимальная, потенциально не безопасна [8], в связи с чем, необходимо приложить все усилия для минимизации дозы облучения пациентов и персонала рентгеноперационных [9].

При выполнении коронарографии существует ряд хорошо известных способов снижения лучевой нагрузки на пациента и персонал. К ним относится снижение частоты кадров флюороскопии, минимизация времени флюороскопии и рентгенографии, минимизация расстояния между пациентом и детектором изображения, увеличение расстояния между пациентом и рентгеновской трубкой, коллимация, использование программных средств снижения дозы [10, 11]. Также важно минимизировать дозу облучения оператора, используя все доступные экраны выше и ниже операционного стола в сочетании с ношением таких средств индивидуальной защиты, как фартуки, свинцовые очки и воротники [10]. Указанные меры доказали свою эффективность и должны применяться во всех случаях, когда это возможно.

В целях оценки контроля эффективности указанных выше инструментов снижения лучевой нагрузки в ходе проведения интервенционных исследований используют: время включения высокого напряжения, измерение воздушной кермы, дозы на площадь и/или входной дозы, однако их применение для исключения лучевых поражений кожи имеет ряд существенных ограничений. Время флюороскопии имеет ограничения в клинической пользе в качестве индикатора дозы облучения, поскольку оно не отражает размер пациента, угол наклона луча и частоту кадров в единицу времени [12]. Воздушная керма также имеет свои ограничения, так как это накопительное значение дозы, близкое к дозе, полученной кожей только при условии, что всё излучение было направлено в одно место, то при оценке радиационного воздействия также не учитывается угол наклона пучка, таким образом, при одинаковом значении воздушной кермы, входная кожная доза может существенно отличаться [12].

В последние годы получили распространение программы ретроспективной оценки кожной дозы, однако их практическое применение ограничено отсутствием возможности корректировки действий персонала в ходе проведения исследований.

Таким образом, для оценки кожной дозы необходимо использование систем, обеспечивающих графическую обратную связь в

**Таблица №1. Описательные статистики экспериментальной и контрольной групп пациентов.**

Показатель	Параметр	Группа пациентов		Различия групп, %	р-значение
		Контрольная	Экспериментальная		
Пол	Женщин	58	45	22,4	0,103
	Мужчин	89	106	-19,1	
Возраст, лет	N	149	153		
	Среднее (SE)	66,4 (0,88)	65,2 (0,95)	-2	0,375
	Медиана (IQR)	67(12)	66 (15)	-1	
	Размах	55	60	9	
Рост, см	N	149	155		
	Среднее (SE)	170,1 (0,8)	170,4 (1,3)	0	0,290
	Медиана (IQR)	170 (12)	171 (14)	1	
	Размах	42	49	17	
Вес, кг	N	149	154		
	Среднее (SE)	83,2 (1,5)	84,6 (1,3)	2	0,331
	Медиана (IQR)	80 (25)	85 (22)	6	
	Размах	81	90	11	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	N	149	154		
	Среднее (SE)	28,68 (0,4)	28,66 (0,3)	0	0,494
	Медиана (IQR)	27,7 (7,4)	27,6 (6,7)	0	
	Размах	28,8	24,9	-14	
Пиковая кожная доза, mGy	N	149	155		
	Среднее (SE)	712 (68,3)	584 (53,6)	-18	0,276
	Медиана (IQR)	368 (828)	306 (470)	-17	
	Размах	5854	3386	-42	
Время флюороскопии, мин.	N	149	155		
	Среднее (SE)	8,9 (0,67)	7,8 (0,61)	-12	0,240
	Медиана (IQR)	6,2 (10)	4,7 (8,1)	-24	
	Размах	36,6	43,1	18	
Время рентгенографии, мин.	N	149	155		
	Среднее (SE)	1,22 (0,08)	1,15 (0,06)	-6	0,923
	Медиана (IQR)	0,9 (1)	0,9 (0,75)	0	
	Размах	4,9	4,1	-16	

режиме реального времени (RT), что позволит изменить тактику оператора в ходе проведения исследования и, следовательно, снизить пиковую дозу облучения кожи. Однако эффективность применения подобного функционала до настоящего времени не ясна.

Цель настоящего исследования заключается в оценке эффективности использования системы мониторинга дозы для снижения пиковой кожной дозы, поглощенной дозы в коже и эффективной дозы, полученной

пациентом, во время выполнения эндоваскулярных вмешательств.

**Цель исследования.**

Оценить способность цветной графической системы мониторинга дозы облучения в режиме реального времени влиять на пиковую дозу в коже пациента и общую дозу облучения при выполнении рентгенэндоваскулярных вмешательств.

**Материалы и методы.**

*Исследуемая популяция.*

Исследование проводилось в Клиническом центре Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова в период с сентября 2019 по июль 2020 года. В исследование были включены все пациенты, которым выполнялись коронарография (КАГ), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), церебральная ангиография (ЦАГ), транслюминальная баллонная ангиопластика артерий нижних конечностей (ТБА НК) и имплантация кава-фильтра. Пациенты не были включены в исследование, если им были проведены имплантация кардиостимулятора или электрофизиологические исследования. Всем пациентам проводилась ангиография в ангиографическом комплексе Infinix VF-I (Toshiba Medical Systems, Япония).

*Устройство для регистрации кожной дозы в режиме реального времени.*

Ангиограф был оснащен полностью интегрированной системой отслеживания дозы (DTS) (Toshiba Medical Systems). DTS предоставляет собой графическое изображение RT, отображаемое на флюороскопическом мониторе (рис. 1). На дисплее отображается цветное распределение кумулятивной кожной дозы на модели пациента, а также пиковая кожная доза RT и значения кумулятивной кожной дозы при текущей проекции луча RT. Цвет в графической модели меняется на желтый, когда пиковая доза кожи достигает 2000 мГр, а затем на красный, когда она превышает 3000 мГр.

*Дизайн исследования.*

Дизайн исследования представлял собой нерандомизированную «до-после» серию всех случаев с пациентами, перенесшими рентгенэндоваскулярные вмешательства. Чтобы свести к минимуму предвзятость выборки из этого нерандомизированного дизайна, пациенты представляли последовательную серию случаев за 11 месяцев. Поскольку это была последовательная серия из всех пациентов, то каждый из них, включая пациентов, перенесших более одной операции в течение этого периода, были включены в исследуемую популяцию. DTS записывала информацию обо всех пациентах, включенных в исследование. Для сравнения последовательно оценивались две группы пациентов. Контрольная группа представляла собой стандартную клиническую практику, в которой DTS регистрировала все операционные переменные (включая пиковую кожную дозу) без визуальной обратной связи DTS, отображаемой для рентгенэндоваскулярного хирурга – группа «контроль». Это представляет собой группу «До» – часть дизайна между сен-

тябрем 2019 года и декабрем 2019 года. После того как был получен необходимый объем выборки в группе «До» (150 пациентов), была изучена вторая группа – «После», «группа DTS», с графической обратной связью DTS, отображаемой для интервенционного врача в период с января 2020 года по июль 2020 года (155 пациентов). Однако 10 пациентов были исключены из общей выборки, так как им были проведены имплантация кардиостимулятора или электрофизиологические исследования.

*Операционные характеристики.*

Рентгенэндоваскулярные вмешательства выполнялись 3 врачами по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, каждый из которых мог свободно выбирать все параметры визуализации, включая частоту кадров флюороскопии, коллимацию, фильтрацию, частоту кадров при съёмке изображения, угол наклона и высоту детектора изображения, увеличение и протокол проведения вмешательства.

*Определения конечных точек.*

Исследуемые переменные получаемого излучения в ходе выполнения вмешательств имели следующие определения: пиковая доза кожи – максимальная доза облучения в любой части кожи пациента, определяемая DTS; время рентгенографии – общая продолжительность записи – общая продолжительность графии за всю операцию; время флюороскопии – общая продолжительность флюороскопии, используемой в одном клиническом случае.

Значительная доза облучения, при превышении которой могут появиться детерминированные осложнения (поражение кожи), определялась как время флюороскопии >60 мин, пиковая доза кожи >3000 мГр [9]. Все интервенционные врачи использовали стандартные средства индивидуальной защиты от радиационного воздействия.

*Статистический анализ данных.*

Обработка данных проводилась с помощью языка программирования R в среде RStudio (Version 1.2.5042, RStudio, Inc.) [13]. Описательная статистика, тестирование статистических гипотез и линейное моделирование осуществлялись при помощи базового набора функций R. Первичная обработка и подготовка данных проводилась при помощи специализированных пакетов: для работы с Excel-файлами – «openxlsx» и «XLConnect», а также с помощью пакета для работы с регулярными выражениями «stringr». Форматирование данных проводилось с использованием пакетов: «reshape» и «tidyr». Визуализация данных осуществлялась при помощи па-

кетов «ggplot2» и «corrplot». В качестве статистического теста нормального распределения величин применялся тест Колмогорова-Смирнова в модификации Лиллиефорса. Для оценки однородности дисперсий величин использовался тест Флигнера-Килина и тест Барлетта. Определение выбросов осуществлялось с помощью теста Бонферрони. Соотношение полов в контрольной и экспериментальной группах пациентов сравнивалось с помощью теста Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса. Сравнительный анализ средних проводился односторонним и двусторонним тестом Манна-Уитни. Корреляция между переменными определялась с помощью коэффициента Спирмана. Для всех статистических тестов вероятность совершить ошибку первого рода принималась равной или меньшей 5%, а доверительные интервалы брались в диапазоне 95%.

Исследование было одобрено местным комитетом по исследованиям человека в области этики, и оно также соответствует руководящим принципам Хельсинкской декларации.

#### **Результаты.**

##### *Популяция пациентов.*

С сентября 2019 года по июль 2020 года тремя интервенционными хирургами было выполнено последовательно 305 вмешательств на 295 пациентах. В контрольной группе (далее – Контроль) было проведено 149 вмешательств, а в группе DTS (далее – Эксперимент) – 156 вмешательств. 5 пациентов подверглись более чем одному вмешательству (1,7%). Параметры описательной статистики групп пациентов представлены в таблице №1.

Все показатели популяции пациентов распределены не по нормальному закону ( $p$ -значение от 0,013 до  $1,8 \cdot 10^{-16}$ ) за исключением роста пациентов в контрольной группе ( $p = 0,4$ ) и веса пациентов в экспериментальной группе ( $p = 0,18$ ). Дисперсии роста и ИМТ в популяции пациентов не однородны для контрольной и экспериментальной групп ( $p$ -значение  $1,4 \cdot 10^{-12}$  и 0,004 соответственно) и однородны для веса ( $p = 0,65$ ) и возраста ( $p = 0,32$ ) пациентов. Демографические, поло-возрастные и анатомо-морфологические параметры в контрольной и экспериментальной группах пациентов статистически значимо не отличались ( $p$ -значение от 0,1 до 0,49).

*Эффект от DTS без поправки на искажающие факторы.*

На рисунках 1 – 3 приведены графики диаграмм размаха для пиковой дозы кожи, времени флюороскопии и времени рентгено-

графии соответственно для контрольной и экспериментальной групп в зависимости от типа вмешательства.

Как видно из представленных рисунков различия наблюдаются среди пациентов, которым проводили установку кава-фильтра, ТБА НК, ЦАГ и ЧВК. Однако дальнейшие исследования показали, что указанные различия статистически значимы лишь для отдельных групп пациентов. Также, статистически значимые различия по времени флюороскопии выявлены в группах пациентов, которым проводили транслюминальную баллонную ангиопластику артерий нижних конечностей (ТБА НК): в группе с использованием DTS среднее время процедуры составляло 16,8 ( $\pm 1,5$ ) минут, тогда как в контрольной группе это время равнялось 26,9 ( $\pm 2,8$ ) минутам ( $p = 0,0286$ ). Для остальных типов вмешательств непараметрический тест Манна-Уитни для сравнения независимых групп показал, что обнаруженные различия не являются статистически значимыми при данном размере выборок:  $p$ -значения варьировались от 0,2 до 0,9.

На рисунках 5 – 7 приведены графики диаграмм размаха для пиковой дозы кожи, времени флюороскопии и времени рентгенографии для контрольной и экспериментальной групп в зависимости от группы пациентов в соответствии с ИМТ.

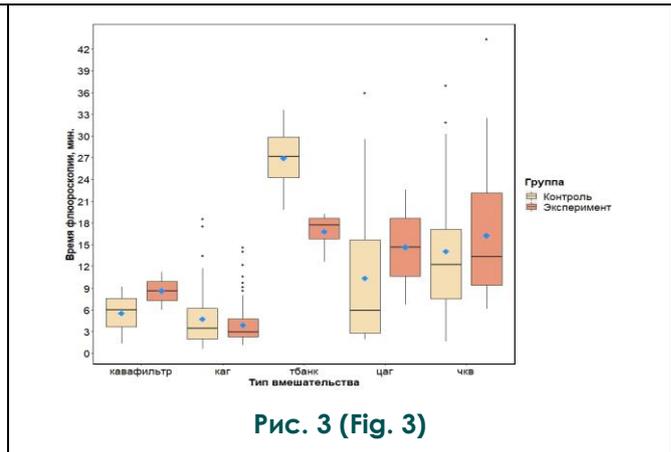
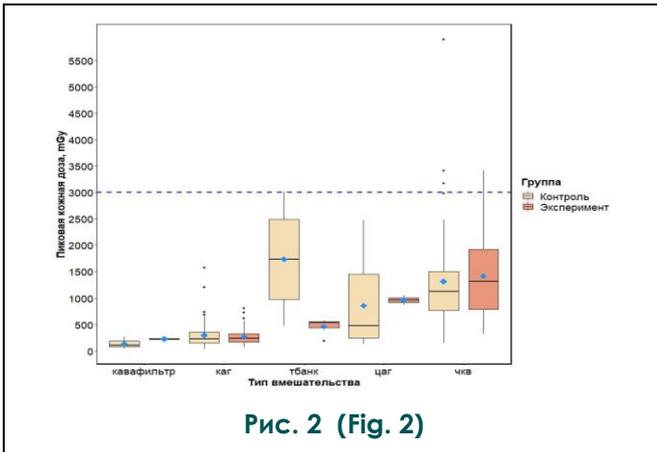
Для всех пациентов с любым ИМТ, как в контрольной, так и в экспериментальной группах, не наблюдалось статистически значимых отличий ( $p$ -значение варьировало от 0,075 до 0,879), кроме группы пациентов с ожирением третьей степени – для этой группы было зафиксировано статистически значимое отличие во времени проведения рентгенографии – односторонний тест Манна-Уитни показал, что присутствует положительная разница по этому показателю в экспериментальной группе (среднее = 0,25  $\pm$  0,25 мин.) и контрольной группе (среднее = 1,5  $\pm$  0,5) при  $p$ -значении равном 0,027.

Также были изучены различные формы корреляции между исследуемыми показателями. На рисунке 8 приведена корреляционная матрица, построенная на основании коэффициента Спирмана.

Как видно из представленного рисунка пиковая кожная доза, время флюороскопии и время рентгенографии положительно и сильно взаимно коррелируют друг с другом – все значения коэффициентов корреляции значимо отличаются от нуля с  $p \ll 0,00001$ .

**Корреляция со стандартными методами.**

*Пациенты с высоким радиационным*

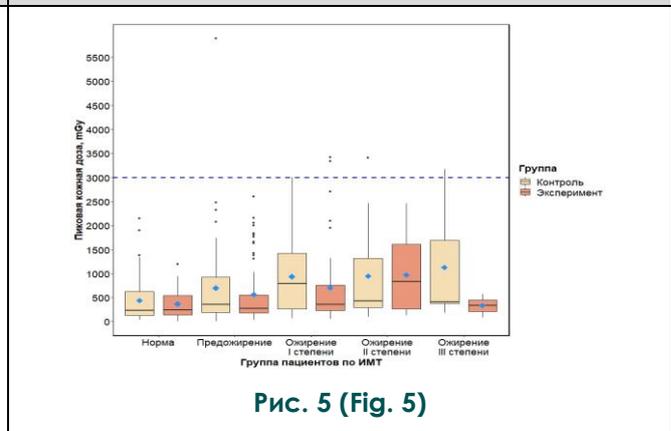
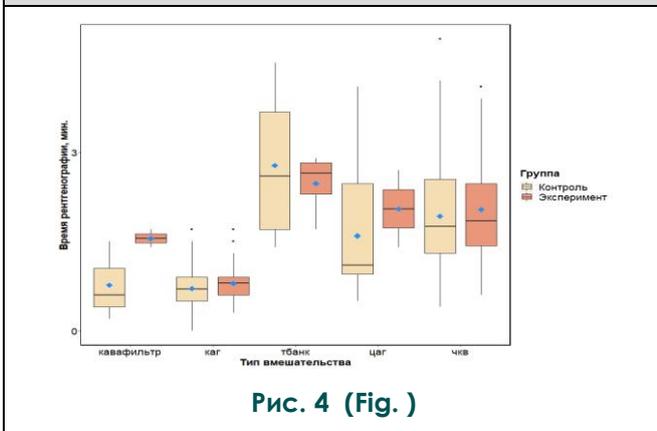


**Рис. 2. Диаграмма.**  
 Размахи пиковой дозы кожи в зависимости от типа вмешательства для контрольной и экспериментальной групп пациентов. Синяя пунктирная линия – граница критически высокого уровня дозы в 3000 mGy. Синими ромбами обозначены средние значения пиковой дозы кожи в группе.

**Fig. 2. Diagrama.**  
 Peak skin dose ranges depending on the type of intervention for the control and experimental groups of patients. The blue dotted line is the critical high dose limit of 3000 mGy. The blue diamonds represent the mean peak skin dose in the group.

**Рис. 3. Диаграмма.**  
 Размахи времени флюороскопии в зависимости от типа вмешательства для контрольной и экспериментальной групп пациентов. Синими ромбами обозначены средние значения пиковой дозы кожи в группе.

**Fig. 3. Diagrama.**  
 Fluoroscopy time ranges depending on the type of intervention for the control and experimental groups of patients. The blue diamonds represent the average peak skin dose in the group.

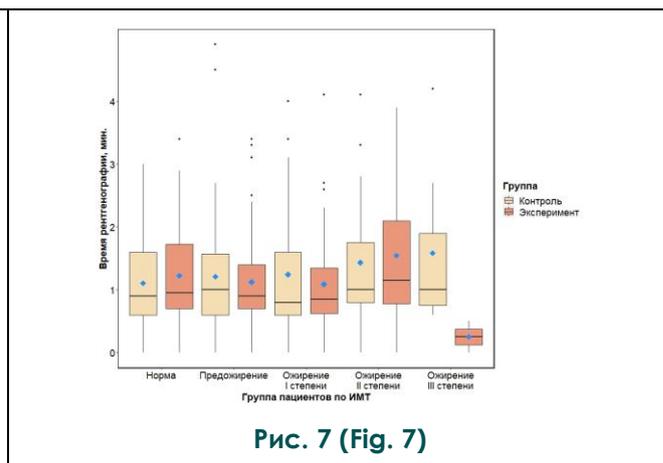
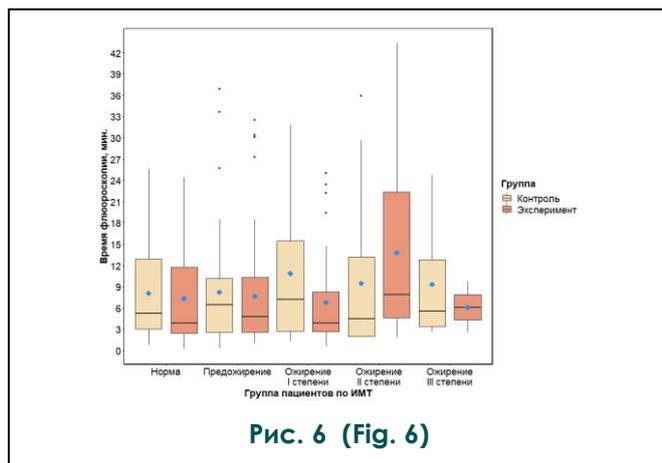


**Рис. 4. Диаграмма.**  
 Размахи времени рентгенографии в зависимости от типа вмешательства для контрольной и экспериментальной групп пациентов. Синими ромбами обозначены средние значения пиковой дозы кожи в группе.

**Fig. 4. Diagrama.**  
 X-ray time ranges depending on the type of intervention for the control and experimental groups of patients. The blue diamonds represent the mean peak skin dose in the group.

**Рис. 5. Диаграмма.**  
 Размахи пиковой дозы кожи в зависимости от группы пациентов по ИМТ для контрольной и экспериментальной групп пациентов. Синяя пунктирная линия – граница критически высокого уровня дозы в 3000 mGy. Синими ромбами обозначены средние значения пиковой дозы кожи в группе.

**Fig. 5. Diagrama.**  
 Peak skin dose ranges depending on the patient group by BMI for the control and experimental groups of patients. The blue dotted line is the critical high dose limit of 3000 mGy. The blue diamonds represent the mean peak skin dose in the group.



**Рис. 6. Диаграмма.**  
 Размахи времени флюороскопии в зависимости от группы пациентов по ИМТ для контрольной и экспериментальной групп. Синими ромбами обозначены средние значения пиковой дозы кожи в группе.

**Fig. 6. Diagrama.**  
 Fluoroscopy time ranges depending on the group of patients by BMI for the control and experimental groups. The blue diamonds represent the mean peak skin dose in the group.

**Рис. 7. Диаграмма.**  
 Размахи времени рентгенографии в зависимости от группы пациентов по ИМТ для контрольной и экспериментальной групп. Синими ромбами обозначены средние значения пиковой дозы кожи в группе.

**Fig. 7. Diagrama.**  
 Range of time of radiography depending on the group of patients by BMI for the control and experimental groups. The blue diamonds represent the mean peak skin dose in the group.

риском.

В общей сложности в 6 случаях было зарегистрировано достижение высокой дозы облучения во время вмешательства, на основе определения пиковой дозы кожи (>3000 мГр). Всего 4 пациента (3 мужчины и 1 женщина) в контрольной группе и 2 пациента – мужчины в экспериментальной группе получили высокую дозу облучения. В пяти случаях при этом выполнялось ЧКВ и в одном случае ТБА НК на подвздошных артериях. Все данные пациенты имели ИМТ более 30, кроме одного пациента из первой контрольной группы, который имел ИМТ 26,9. Факт значительного повышения пиковой кожной дозы у данных пациентов мы связываем с длительной работой оперирующего хирурга преимущественно в одной проекции С-дуги при вмешательствах на тучных пациентах. В ходе рутинного клинического наблюдения не поступало сообщений о радиационном поражении кожи.

Как непараметрический тест Манна-Уитни для оценки различий средних значений пиковой дозы кожи, времени флюорографии и рентгенографии между контрольной и экспериментальной группами (р-значения равны 0,8; 0,8 и 0,53 соответственно), так и точный тест Фишера (р =

0,44; 95% ДИ = 0,042 – 3,37) для таблицы сопряженности общего числа пациентов, получивших высокую дозу облучения показали статистически незначимые различия между группами пациентов, вероятно, обусловленные малым количеством этих групп.

По всей видимости, применение DTS может уменьшить число пациентов, выявляемых с высоким риском поражения кожи на основании пиковой кожной дозы, однако в нашем исследовании выявить данную зависимость не удалось, что может быть связано как с малым количеством групп, либо изначально высокой квалификацией персонала.

**Обсуждение.**

Коронарная ангиография и интервенционные вмешательства становятся все более значимым источником радиационного облучения [14]. Использование принципов радиационной безопасности включает в себя достижение технического успеха с максимально возможным низким радиационным облучением [15]. Пиковая кожная доза из DTS – это новая единица измерения, помогающая в прогнозировании детерминированных эффектов от воздействия ионизирующего излучения [16]. В этом исследовании DTS привела к снижению пиковой кожной дозы на 17,9% как при коронарографии, так

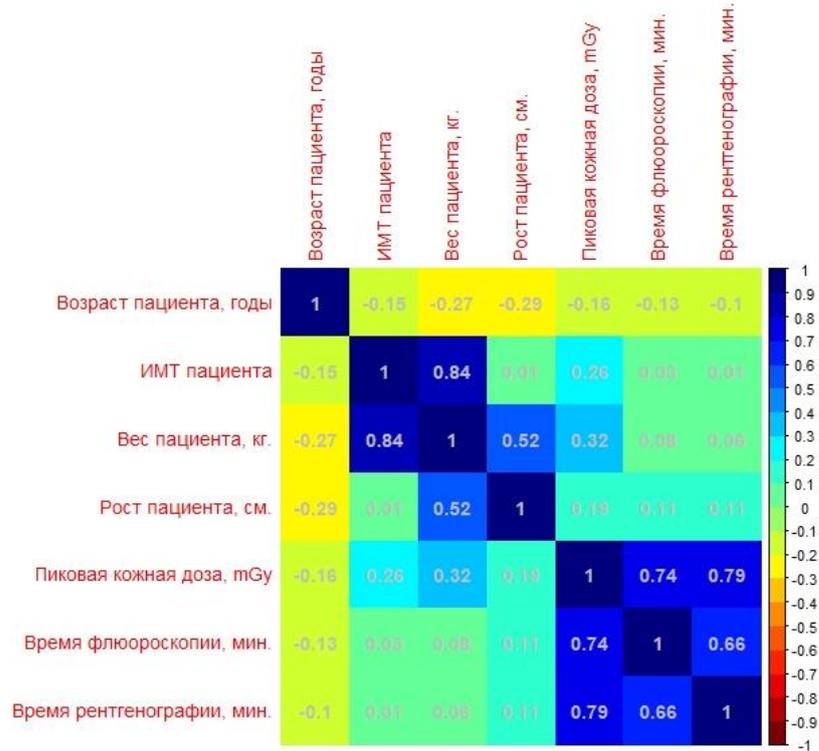


Рис. 8 (Fig. 8)

**Рис. 8. Корреляционная матрица на основании коэффициента Спирмена.**

В цветовой шкале от красного до синего показано значение коэффициента Спирмена от -1 до 1 соответственно.

**Fig. 8. Correlation matrix based on Spearman's coefficient.**

The color scale from red to blue shows the value of the Spearman coefficient from -1 to 1, respectively.

и при вмешательстве после учета смешивающих переменных. Преимущества DTS были особенно очевидны у пациентов, перенесших ЧКВ со стентированием, у которых наблюдалось снижение средней пиковой кожной дозы на 7,2%.

Отображение актуальной информации о пиковой дозе в реальном времени, обеспечиваемая DTS, привело не только к снижению пиковой дозы облучения кожи, но и к улучшению показателей общего времени облучения, а, следовательно, и к уменьшению DAP и air kerma. Таким образом, мы делаем вывод, что постоянная обратная связь RT положительно влияет на поведение рентгеноваскулярного хирурга в течение операции, способствуя снижению дозы облучения. Наиболее выражено данный эффект наблюдался у пациентов с избыточной массой тела, являющихся основной группой риска возможных лучевых кожных реакций. В этом исследовании отсутствует возможность под-

твердить точные изменения в поведении интервенциониста, которые привели к сокращениям дозы облучения. Предполагается, что знание пиковой дозы кожи побуждает работать врача в другом ракурсе, чтобы избежать перекрытия зоны проникновения рентгеновских лучей в тело пациента. Кроме этого, понимание хирургом того факта, что меньший угол наклона детектора приводит к меньшему количеству ионизирующего излучения, и, следовательно, уменьшает DAP и воздушную керму. Другие факторы включают повышенное внимание к хорошо известным, но часто игнорируемым методам уменьшения излучения таким, как применение коллимации, использование более низкой частоты кадров при флюороскопии, использование функции сохранения флюороскопии вместо записи графии. Ранее было показано, что обучение методам радиационной защиты приводит к снижению дозы облучения [17, 18]. Однако этот вывод не является универсальным, и в

одном из исследований без обратной связи в реальном времени данное обучение не привело к изменениям в дозе облучения [19].

Основное преимущество технологии DTS заключается в том, что она предоставляет графические и числовые данные, отображаемые в реальном времени, которые собираются в процессе процедуры [20]. Цель состоит в том, чтобы изменить тактику врача и уменьшить радиационное воздействие на пациента [21], давая возможность хирургу в ходе операции принимать меры для снижения дозы. Обычно эта информация представляется в виде DAP или воздушной кермы, которые дают ретроспективные оценки общей поглощенной дозы облучения, а не локальной.

В недавнем исследовании, где использовалась система звукового сопровождения, также наблюдалось снижение общей дозы облучения. Однако авторы отметили, что большее количество звуковых сигналов о превышении безопасной дозы облучения отвлекает оператора, поэтому маловероятно, что такая технология получит широкое распространение [22]. По сравнению с этим визуальная графика DTS гораздо меньше отвлекает доктора, тем самым, повышая безопасность выполнения интервенционного вмешательства.

Основываясь на наших выводах, предполагается, что технология DTS может снизить частоту детерминированных радиационных эффектов и получить более широкое применение в службе рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения. Рекомендовано, чтобы пациенты, подвергнутые значительной лучевой нагрузке во время интервенционных вмешательств, были проконсультированы перед выпиской. А медперсоналом были приняты соответствующие меры для последующего наблюдения и мониторинга за такими пациентами [12]. Включение пиковой дозы кожи и DAP в протокол операции и медицинскую карту предупредит врачей о развитии возможных осложнений. Кроме того, такая отчетность позволила бы осуществлять контроль качества с помощью анализа базы данных [23].

Использование DTS изменило тактику врача с целью снижения дозы облучения кожи пациента; однако влияние системы на рассеянное излучение и, следовательно, облучение персонала в данном исследовании не оценивалось. Персонал также подвержен риску детерминированных поражений [24 - 26] и, возможно, стохастических [27], что делает профессиональную вредность важной проблемой. При изменении угла наклона де-

тектора происходит уменьшение пиковой дозы облучения кожи пациента, но важно, чтобы врач знал информацию об угле наклона, большие отклонения которого от прямой проекции могут увеличить рассеянное излучение как для врача, выполняющего вмешательство, так и для других сотрудников. Имеющиеся в настоящее время такие показатели, как DAP, в большей степени отражают риск развития детерминированных и стохастических эффектов у пациентов, чем у персонала при проведении интервенций [28, 29]. В идеале внедрение DTS должно сопровождаться изучением пороговых значений безопасных доз, методов снижения общей экспозиции и количественным оценкам рассеянного излучения, оказывающего воздействие на рентгенэндоваскулярного хирурга и другой персонал рентгеноперационной. Полная система радиационной безопасности в рентгеноперационной может включать не только DTS, но и мониторинг в реальном времени рассеянной дозы облучения медицинских работников.

#### **Заключение.**

В исследовании было продемонстрировано, что система DTS проста в использовании и приводит к снижению важных показателей облучения при выполнении рентгенэндоваскулярных вмешательств, что наиболее выражено у пациентов с ожирением III степени при ЧКВ и в случае проведения транслюминальной баллонной ангиопластики артерий. Высокая пиковая кожная доза подвергает пациентов риску детерминированного повреждения кожи, и ее рутинное измерение и учёт, вероятно, уменьшат облучение пациентов. Вместе с тем, следует оговориться, что данные выводы являются предварительными и требуют дальнейшего обсуждения, что в первую очередь связано с чрезмерно высокой ролью врача, проводящего исследование, а также невозможностью полной стандартизации проводимых интервенционных процедур.

DTS прост в использовании и приводит к существенному снижению пиковой дозы облучения кожи пациента и общей дозы облучения. Наибольший выигрыш от DTS проявляется при ЧКВ, когда пациент подвергается самому высокому радиационному риску.

#### **Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Клинические рекомендации Министерства 1. Schauer D.A., Linton O.W., NCRP Report No. 160, Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States, Medical Exposure - Are We Doing Less with More, and Is There a Role for Health Physicists? *Health Physics*. 2009; 97(1): 1-5.
2. Togni M., Balmer F., Pfiffner D., Maier W., Zeiher A.M., Meier B., Percutaneous coronary interventions in Europe 1992-2001. *Eur Heart J*. 2004; 25 (14): 1208-13. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.04.024.
3. Алякян Б.Г. Эндovasкулярная хирургия. Москва, 2020; 7(2): 230. DOI: 10.24183/2409-4080.
4. Bedetti G., Botto N., Andreassi M.G., Traino C., Vano E., Picano E. Cumulative patient effective dose in cardiology. *Br J Radiol*. 2008; 81: 699-705.
5. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation, vol.1, UNSCEAR, 2008; Vol.2: 302-303.
6. Gerber T.C., Carr J.J., Arai A.E., Dixon R.L., Ferrari V.A., Gomes A.S., et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation*. 2009; 119: 1056-65.
7. Radiological Protection in Medicine. ICRP Publication 105. Ann. ICRP. 2007; 37: 1-64.
8. Picano E., Vano E. The radiation issue in cardiology: the time for action is now. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011; 9: 35.
9. Einstein A.J., Knuuti J. Cardiac imaging: does radiation matter? *Eur Heart J*. 2012; 33: 573-8.
10. Agarwal S., Parashar A., Ellis S.G., Heupler F.A. Jr, Lau E., Tuzcu E.M., et al. SR Measures to reduce radiation in a modern cardiac catheterization laboratory. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 447-55.
11. Chambers C.E., Fetterly K., Holzer R., Lin P.J., Blankenship J.C., Balter S., Laskey W.K. Radiation safety program for the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 77: 546-56.
12. Fazel R., Gerber T.C., Balter S., Brenner D.J., Carr J.J., Cerqueira M.D., et al. American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Approaches to enhancing radiation safety in cardiovascular imaging. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 130: 1730-48
13. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (2020). Available at: <https://www.R-project.org/>
14. Stecker M.S., Balter S., Towbin R.B., Miller D.L., Vano E., Bartal G., et al. Guidelines for patient radiation dose management. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20: 263-73.
15. Trianni A., Padovani R., Foti C., Cragnolini E., Chizzola G., Toh H., et al. Dose to cardiologists in haemodynamic and electrophysiology cardiac interventional procedures. *Radiat Prot Dosimetry*. 2005; 117: 111-5.
16. Vano E., Goicolea J., Galvan C., Gonzalez L., Meiggs L., Ten J.I., et al. Skin radiation injuries in patients following repeated coronary angioplasty procedures. *Br J Radiol*. 2001; 74: 1023-31.
17. Abatzoglou I., Koukourakis M., Konstantinides S. Reduction of the radiation dose received by interventional cardiologists following training in radiation protection. *Radiat Prot Dosimetry*. 2013; 155: 119-21.
18. Kuon E., Weitmann K., Hoffmann W., Dörr M., Reffelmann T., Hummel A., et al. Efficacy of a minicourse in radiation-reducing techniques in invasive cardiology. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 382-90.
19. Smith I.R., Cameron J., Brighthouse R.D., Ryan C.M., Foster K.A., River J.T. Impact of quantitative feedback and benchmark selection on radiation use by cardiologists performing coronary angiography. *Radiat Prot Dosimetry*. 2013; 155: 32-41.
20. Rana V.K, Rudin S., Bednarek D.R. Updates in the real-time Dose Tracking System (DTS) to improve accuracy in calculating the radiation dose to the patients skin during fluoroscopy procedures. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2013; 8668:86683Z.
21. Dine C.J., Gersh R.E., Leary M., Riegel B.J., Bellini L.M., Abella B.S. Improving cardiopulmonary resuscitation quality and resuscitation training by combining audiovisual feedback and debriefing. *Crit Care Med*. 2008; 36: 2817-22.
22. Christopoulos G., Papayannis A.C., Alomar M., Kotsia A., Michael T.T., Rangan B.V., et al. Effect of real-time radiation monitoring device on operator radiation exposure during cardiac catheterization: the radiation reduction during cardiac catheterization using real-time monitoring study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 744-50.
23. Chinnaiyan K.M., Peyser P., Goraya T., Ananthasubramanian K., Gallagher M., Depretris A., et al. Impact of a continuous quality improvement initiative on appropriate use of coronary computed tomography angiography: results from a multicenter, statewide registry, the Advanced Cardiovascular Imaging Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1185-91.
24. Rehani M.M. Training of interventional cardiologists in radiation protection – the IAEA’s initiatives. *Int J Cardiol*. 2007; 114: 256-60.
25. Faulkner K., Vano E. Deterministic effects in interventional radiology. *Radiat Prot Dosimetry*. 2001; 94: 95-8.
26. Hardell L., Mild K.H., Pahlson A., Hallquist A. Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10: 523-9.
27. Finkelstein M.M. Is brain cancer an occupational disease in cardiologists? *Can J Cardiol*. 1998; 14: 1385-8.
28. Tsapaki V., Kottou S., Vano E., Parviainen T., Padovani R., Dowling A., et al. Correlation of patient and staff doses in interventional cardiology. *Radiat Prot Dosimetry*. 2005; 117: 26-9.
29. Mohapatra A., Greenberg R.K., Mastracci T.M., Eagleton M.J., Thornsberry B. Radiation exposure to operating room personnel and patients during endovascular procedures. *J Vasc Surg*. 2013; 58: 702-9.

References:

1. Schauer D.A., Linton O.W., NCRP Report No. 160, *Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States, Medical Exposure - Are We Doing Less with More, and Is There a Role for Health Physicists?* *Health Physics*. 2009; 97 (1): 1-5
2. Togni M., Balmer F., Pfiffner D., Maier W., Zeiher A.M., Meier B., *Percutaneous coronary interventions in Europe 1992-2001*. *Eur Heart J*. 2004; 25 (14): 1208-13. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.04.024.
3. Alekyan B.G. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. Moscow, 2020; 7 (2): 230. DOI: 10.24183/2409-4080 (in Russian).
4. Bedetti G., Botto N., Andreassi M.G., Traino C., Vano E., Picano E. *Cumulative patient effective dose in cardiology*. *Br J Radiol*. 2008; 81: 699-705.
5. *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation, vol.1, UNSCEAR*. 2008; 2: 302-303.
6. Gerber T.C., Carr J.J., Arai A.E., Dixon R.L., Ferrari V.A., Gomes A.S., et al. *Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention*. *Circulation*. 2009; 119: 1056-65.
7. *Radiological Protection in Medicine. ICRP Publication 105*. Ann. ICRP. 2007; 37: 1-64.
8. Picano E., Vano E. *The radiation issue in cardiology: the time for action is now*. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011; 9: 35.
9. Einstein A.J., Knuuti J. *Cardiac imaging: does radiation matter?* *Eur Heart J*. 2012; 33: 573-8.
10. Agarwal S., Parashar A., Ellis S.G., Heupler F.A. Jr, Lau E., Tuzcu E.M., et al. *SR Measures to reduce radiation in a modern cardiac catheterization laboratory*. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 447-55.
11. Chambers C.E., Fetterly K., Holzer R., Lin P.J., Blankenship J.C., Balter S., Laskey W.K. *Radiation safety program for the cardiac catheterization laboratory*. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 77: 546-56.
12. Fazel R., Gerber T.C., Balter S., Brenner D.J., Carr J.J., Cerqueira M.D., et al. *American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Approaches to enhancing radiation safety in cardiovascular imaging. A scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*. 2014; 130: 1730-48
13. R Core Team (2020). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (2020). Available at: <https://www.R-project.org/>.
14. Stecker M.S., Balter S., Towbin R.B., Miller D.L., Vano E., Bartal G., et al. *Guidelines for patient radiation dose management*. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20: 263-73.
15. Trianni A., Padovani R., Foti C., Cragnolini E., Chizzola G., Toh H., et al. *Dose to cardiologists in haemodynamic and electrophysiology cardiac interventional procedures*. *Radiat Prot Dosimetry*. 2005; 117: 111-5.
16. Vano E., Goicolea J., Galvan C., Gonzalez L., Meiggs L., Ten J.I., et al. *Skin radiation injuries in patients following repeated coronary angioplasty procedures*. *Br J Radiol*. 2001; 74: 1023-31.
17. Abatzoglou I., Koukourakis M., Konstantinides S. *Reduction of the radiation dose received by interventional cardiologists following training in radiation protection*. *Radiat Prot Dosimetry*. 2013; 155: 119-21.
18. Kuon E., Weitmann K., Hoffmann W., Dörr M., Reffelmann T., Hummel A., et al. *Efficacy of a minicourse in radiation-reducing techniques in invasive cardiology*. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 382-90.
19. Smith I.R., Cameron J., Brighthouse R.D., Ryan C.M., Foster K.A., River J.T. *Impact of quantitative feedback and benchmark selection on radiation use by cardiologists performing coronary angiography*. *Radiat Prot Dosimetry*. 2013; 155: 32-41.
20. Rana V.K, Rudin S., Bednarek D.R. *Updates in the real-time Dose Tracking System (DTS) to improve accuracy in calculating the radiation dose to the patients skin during fluoroscopy procedures*. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2013; 8668:86683Z.
21. Dine C.J., Gersh R.E., Leary M., Riegel B.J., Bellini L.M., Abella B.S. *Improving cardiopulmonary resuscitation quality and resuscitation training by combining audiovisual feedback and debriefing*. *Crit Care Med*. 2008; 36: 2817-22.
22. Christopoulos G., Papayannis A.C., Alomar M., Kotsia A., Michael T.T., Rangan B.V., et al. *Effect of real-time radiation monitoring device on operator radiation exposure during cardiac catheterization: the radiation reduction during cardiac catheterization using real-time monitoring study*. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 744-50.
23. Chinnaiyan K.M., Peyser P., Goraya T., Ananthasubramanian K., Gallagher M., Depretris A., et al. *Impact of a continuous quality improvement initiative on appropriate use of coronary computed tomography angiography: results from a multicenter, statewide registry, the Advanced Cardiovascular Imaging Consortium*. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1185-91.
24. Rehani M.M. *Training of interventional cardiologists in radiation protection – the IAEA’s initiatives*. *Int J Cardiol*. 2007; 114: 256-60.
25. Faulkner K., Vano E. *Deterministic effects in interventional radiology*. *Radiat Prot Dosimetry*. 2001; 94: 95-8.
26. Hardell L., Mild K.H., Pahlson A., Hallquist A. *Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours*. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10: 523-9.
27. Finkelstein M.M. *Is brain cancer an occupational disease in cardiologists?* *Can J Cardiol*. 1998; 14: 1385-8.
28. Tsapaki V., Kottou S., Vano E., Parviainen T., Padovani R., Dowling A., et al. *Correlation of patient and staff doses in interventional cardiology*. *Radiat Prot Dosimetry*. 2005; 117: 26-9.
29. Mohapatra A., Greenberg R.K., Mastracci T.M., Eagleton M.J., Thornsberry B. *Radiation exposure to operating room personnel and patients during endovascular procedures*. *J Vasc Surg*. 2013; 58: 702-9.

## IMAGING DIFFERENTIATION OF MALIGNANT HEPATIC TUMORS: RADIOMICS AND METABOLIC FEATURES OF 18F-FDG PET/CT

Mahmoud M.A.<sup>1</sup>, Shihab M.<sup>2</sup>, Saad SS.<sup>2</sup>, Elhussiny F.<sup>2</sup>, Houseni M.<sup>1</sup>

1 – Department of Radiology, National Liver Institute, Menoufia University. Shibin El-Koum, Egypt.

2 – Department of Physics, Faculty of science, Tanta University. Tanta, Egypt.

**Purpose.** Different types of malignant hepatic lesions are difficult to diagnosis through imaging modalities depending on visual assessment. To study the potential of metabolic and radiomics parameters of 18F-fluorodeoxyglucose–positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in the classification of malignant hepatic lesions including hepatocellular carcinoma (HCC) and liver metastasis (LM) and cholangiocarcinoma (CC).

**Materials and methods.** Thirty-three primary tumors from 33 patients with HCC, 34 lesions of LM from 15 patients, and 13 lesions of cholangiocarcinoma from 9 patients were included in this study. The lesions have been segmented from the PET images after the CT correction, then 7 metabolic features, 2 shape indices feature, and 35 radiomics features were extracted from images through semiautomatic method in LIFEx package. Kruskal-Wallis test was used to determine the significant different features. Finally, the area under the curve (AUC) was calculated to find the features with high sensitivity to characterize the tumor types.

**Results.** According to Kruskal-Wallis test, 4 metabolic parameters, 1 shape indices features, and 22 radiomics features were significantly different among tumor types. The most differentiating radiomics and metabolic features were GLRLM-GLNU and shape compactiy. Most of the features show high sensitivity to distinguish (HCC/LM) and (HCC/CC) according to the area under the curve (AUC).

**Conclusions.** Radiomics features in addition to metabolic parameters and shape indices from FDG-PET/CT studies may be of value in characterizing different malignant hepatic tumors.

Keywords: FDG PET/CT, liver, radiomics, metabolic parameters.

Corresponding author: Menna Allah Mahmoud, e-mail: m.shehata@liver.menofia.edu.eg

*For citation:* Mahmoud M.A., Shihab M., Saad SS., Elhussiny F., Houseni M. *Imaging differentiation of malignant hepatic tumors: radiomics and metabolic features of 18F-FDG PET/CT. REJR 2021; 11(2):165-170. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-165-170.*

Received: 08.03.21

Accepted: 12.05.21

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ: ОСОБЕННОСТИ РАДИОМИКИ И МЕТАБОЛИЗМА 18F-ФДГ ПЭТ/КТ

Махмуд М.А.<sup>1</sup>, Шихаб М.<sup>2</sup>, Саад СС.<sup>2</sup>, Эльхуссини Ф.<sup>2</sup>, Хусени М.<sup>1</sup>

1 – Отделение лучевой диагностики. Национальный институт печени Университета Менуфия.

г. Шибин-Эль-Кум, Египет.

2 – Факультет физики, факультет естественных наук. Университет Танта. г. Танта, Египет.

**Цель исследования.** Различные типы злокачественных поражений печени трудно диагностировать с помощью методов визуализации, основываясь только на визуальных характеристиках. Изучить потенциал метаболических и радиомических параметров 18F-фтордезоксиглюкозо-позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ФДГ-ПЭТ/КТ) в классификации злокачественных поражений печени, вклю-

чая гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) и метастазы в печень (МП), а также холангиокарциному (ХК).

**Материалы и методы.** В исследование были включены тридцать три первичные опухоли у 33 пациентов с ГЦК, 34 поражения МП у 15 пациентов и 13 поражений по типу холангиокарциномы у 9 пациентов. Очаги поражения были сегментированы по ПЭТ-изображениям после КТ-коррекции, затем проведена оценка 7 метаболических признаков, 2 показателей формы и 35 радиомических признаков на изображениях полуавтоматическим методом в пакете LIFEX. Тест Крускала-Уоллиса использовался для определения значимых различий признаков. Площадь под кривой (AUC) была рассчитана для нахождения признаков с высокой чувствительностью, характеризующих типы опухолей.

**Результаты.** По данным теста Крускала-Уоллиса, 4 метаболических параметра, 1 характеристика показателей формы и 22 радиомических признака достоверно различались с учетом типа опухолей. Наиболее значимыми признаками радиомики и метаболическими особенностями были GLRLM-GLNU и shape compactness. Большинство признаков показывают высокую чувствительность к различиям (HCC/LM) и (HCC/CC) в зависимости от площади под кривой (AUC).

**Выводы.** Особенности радиомики вместе с метаболическими параметрами и индексом формы на основании ФДГ-ПЭТ/КТ могут иметь значение при характеристике различных злокачественных опухолей печени.

Ключевые слова: ФДГ ПЭТ/КТ, печень, радиомика, метаболические параметры.

Контактный автор: Махмуд М.А., e-mail: m.shehata@liver.menofia.edu.eg

Для цитирования: Махмуд М.А., Шихаб М., Саад СС., Эльхуссини Ф., Хусени М. Дифференциальная диагностика злокачественных опухолей печени: особенности радиомики и метаболизма 18F-ФДГ ПЭТ/КТ. REJR 2021; 11(2):165-170. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-165-170.

Статья получена: 08.03.21

Статья принята: 12.05.21

## Introduction.

Liver cancer consider to be one of the most fatal cancers types worldwide, it may be primary or secondary, the most known primary types are hepatocellular carcinoma (HCC) accounting 70 %[17] and Cholangiocarcinoma (CC) which is the second most known liver primary malignancies with approximately 10%-25% of all hepatic malignancies[33].

Secondary liver cancers including tumors metastatic to the liver are more known than primary cancers. The most common sites of the primary tumors are breast, lung, and colorectal cancer[1].

Accurate diagnosis of liver cancer is sometimes a hard process especially between HCC and ICC through biomarkers and radiological scans [18],[27].

Liver imaging is also done in patients with a history of cancer as the liver is the most frequently concerned organ by metastases. liver-imaging including ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and positron emission tomography (PET) ought to incorporate liver lesion characterization as a necessary goal[20].

FDG-PET may detect liver masses with good

power in these parathion of benign from malignant lesions and can be used to distinguish various liver masses, although certain lesions may be difficult to diagnose correctly (7,8,9,10).

Radiomics is a new branch that depends on extracting extra data from medical images using advanced quantitative techniques such as texture analysis to enhance cancer diagnosis, treatment planning, and assessment [13]. Recently, radiomics through Various modalities have shown a good impact in liver cancer studies, and some authors use radiomics to characterize different liver cancers:

Zhang et al. (2020) used CT radiomics to differentiate combined hepatocellular and cholangiocarcinoma (CHC) from intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) [32]. Li et al. (2017) studied radiomics through MRI to classify hepatic hemangioma (HH), hepatic metastases (HM), and hepatocellular carcinoma (HCC)[15].

Raman et al. (2015) used Computed tomography texture analysis (CTTA) to classify cases of focal nodular hyperplasia, hepatic adenomas, hepatocellular carcinomas, and cases of normal liver parenchyma using arterial phase scans(13). Duda et al. (2006) used texture analysis on CT to classify normal liver tissue from HCC and Cholan-

giocarcinoma [6]. Yoshida et al. (2003) used ultrasound (US) texture analysis to distinguish benign (hemangiomas) from malignant (hepatocellular carcinomas (HCCs) and metastases) focal liver lesions in B-mode ultrasound images[30].

According to our knowledge, this is the first time to differentiate liver tumors using a PET scan. So, the current work aims to use 18 F-FDG-PET/CT radiomics and metabolic parameters to characterize different liver tumors types.

**Materials and methods.**

*Patients.*

Thirty-three primary tumors from 33 patients with HCC with (29 males and 4 females with main age= 57.76) , 34 lesions of LM from 15 patients (6 females with breast cancer 3 females and 6 males with colon cancer, with main age = 56.4) and 13 lesions of cholangiocarcinoma from 9 patients (5 males and 4 females, main age =54.08) were included. Patients were referred to our department primarily to investigate the extra-hepatic disease before starting an adequate management plan. The hepatic lesions were diagnosed by histopathology. The study was approved by the institutional review board (IRB), and informed consent was waived.

The PET-CT scans for all patients have occurred at our Institute between January 2016 and April 2018.

*Imaging facilities.*

The study was carried out using a PET/CT scanner (Siemens Biograph 128\_mCT, Germany). Patients were situated in the PET/CT scanner up to 60 minutes after intravenous injection of FDG. The FDG dose was measured by 0.1 mCi or 3.7 MBq for each Kg based on their weight. A non-contrast CT scan was obtained from the base of the skull to the upper thigh and was used for attenuation correction. The size of the images was 200x200 pixels and the thickness of the slice was 1mm.

*Imaging processing and analysis.*

Lesions have been segmented from PET scans after CT correction using three-dimensional (3D) semiautomatic process after that thirty-five radiomics parameters, eight metabolic parameters, and two shape indices parameters were obtained using texture analysis of PET images using LIFEx software version 4.0.0 (<https://www.lifexsoft.org/>) [19]. Imaging interpretation and analysis were performed and revised by a qualified radiologist with experience in reading PET/CT for 15 years. Fig.1 shows the workflow of feature extraction in this study.

*Metabolic features.*

Metabolic parameters were extracted depending on the standardized uptake value (SUV) which is defined as the tissue concentration of tracer as measured by a PET scanner divided by

the activity injected and the body weight [11]. Many parameters related to SUV have been used in this study.

*SUVmax.*

Defined as maximum value of SUV in the area of interest, which is the commonly used SUV clinically.

*SUV mean.*

*The mean SUV value in the area of interest.*

*SUVmin.*

*The minimum SUV value in the region of interest.*

*SUVstd.*

*The standard deviation of SUV in the region of interest.*

*Metabolic tumor volume (MTV).*

Measures the active volume in ml

*Total Lesion Glycolysis (TLG).*

The product of SUV mean and MTV [14].

*SUVpeak.*

Reflects the SUV in a sphere with a volume of 1 mL and is located so that the average value in the volume of interest is maximum.

*Intra tumor heterogeneity SUV(std/mean).*

Using the coefficient of variation (COV), defined as the ratio between the standard deviation of SUV values and the mean SUV value within the delineated MTV value, the 18F-FDG uptake heterogeneity was estimated [8].

*Shape indices features.*

Sphericity and Compacity measure how spherical or compact a Volume of Interest, respectively.

*Radiomics features.*

Thirty-five radiomics features are studied. Histogram indices derived after determination of bin width, the gray level co-occurrence matrix (GLCM) takes under consideration the arrangements of pairs of voxels to calculate textural indices, the neighborhood gray-level different matrix (NGLDM) corresponds to the distinction of gray-level between one voxel and its twenty-six neighbors in three dimensions. The gray-level run length matrix (GLRLM) provides the scale of consistent runs for every gray-level. The gray-level zone length matrix (GLZLM) provides data on the scale of consistent zones for every gray-level in three dimensions. More details about the radiomics features used in this study can be found at:

([https://lifexsoft.org/index.php/resources/19-texture/radiomicfeatures?filter\\_tag \[0\]=](https://lifexsoft.org/index.php/resources/19-texture/radiomicfeatures?filter_tag [0]=))

*Statistical analysis.*

Kruskal-Wallis test was used to obtain the difference between the features included in this study through the three cancer groups in 3D mode. AUC (area under the curve) was obtained from ROC (Receiver Operating Characteristics) curve for the significant parameters. The significance value for the tests was 0.05. The tests oper-

ated using IBM-SPSS Statistics package (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

**Results.**

Kruskal-Wallis test was applied to the features of the three groups as shown in table 1. Regarding the metabolic parameters, 8 features were extracted from PET tumors images and 3 of them were statistically significantly different among the three groups, including SUVmin with  $H= 29.8$  and  $p < 0.0001$ , TLG 25.8 and  $p < 0.0001$  and MTV  $H=12.51$  and  $p < 0.002$ .

Regarding radiomics features, 22 features from a total of 35 were statistically different, the highest was gray-level non-uniformity for the run (GLRLM\_GLNU) with  $H=36.62$  and  $p < 0.0001$ . From the two shape indices parameters, compacity was highly statistically significant with  $H$  value  $=34.54$  and  $p < 0.0001$  while sphericity was statistically stable through the 3 groups.

The area under the curve (AUC) was derived from the receiver of characteristics (ROC) curve for the features with significant difference to obtain features that can distinguish between types of cancer, as shown in table 2. Most features were sensitive to classify HCC from LM and HCC from CC but no feature can differentiate between LM and CC. The highest significant radiomics features were GLRLM\_GLNU with  $AUC = 0.92(95\% CI: 0.87-0.98)$ ,  $0.83(95\%CI:0.7-0.96)$  in HCC/LM and (HCC/CC) respectively and NGLDM-Busyness with  $AUC = 0.86(95\% CI: 0.77-0.95)$  in case of (HCC/CC) and  $AUC= 0.86(95\%CI:0.74-0.9)$  in case of (HCC/LM).

Where all features could not differentiate (LM/CC) accurately, most of the features have AUC less than 0.6.

**Discussion.**

Radiomics may differentiate benign from malignant tumors and can identify primary from secondary cancer in cases with lung [12],[28],[3], brain [31], and breast[10] cancers.

According to the Kruskal-Wallis test, there were 3 metabolic parameters, 22 radiomics features, and one shape indices, with significant differences among different malignant hepatic tumor types. Fig 2,3,4 show display a PET scan for cases of HCC, liver metastasis, and cholangiocarcinoma respectively in PET 3D segmentation and fused images with significant values. Fig.5 shows a box plot of the tumor types in shape compacity and GLRLM\_GLNU. Furthermore, most of GLRLM and GLZLM features were significantly different.

From grey level co-occurrence matrix GLCM and histogram based features only correlation and kurtosis respectively were significantly different, Holli et al.(2010) found only MRI GLCM- features can differentiate breast cancer types using MRI[10], Kreinko et al. (2018) found that histogram based feature scan differentiate histological

stages and classify lesions as primary or metastatic, of lung cancer using PET scan [12].

To discover the ability of features to differentiate between each pair of tumors types, the area under the curve (AUC) was derived from the receiver of characteristics (ROC) curve. Most of the features show a high sensitivity to distinguish between (HCC/LM) and (HCC/CC).

Sarioglu1 et al.(2020) founded that GLRLM\_GLNU and NGLDM-Busyness can differentiate pediatric craniofacial rhabdomyosarcoma (RMS) from infantile hemangioma (IH) in MRI images [25]. Palumbo et al. (2020) reported that SUV min, NGLDM-Busyness, and contrast can differentiate between benign and malignant solitary pulmonary nodules using PET images[22]. Yang et al. (2019) founded that GLRLM\_GLNU can classify mucinous cystadenoma and serous cystadenoma in CT images [29].

Our et al. (2018) reported that TLG and NGLDM\_Contrast can distinguish between breast lymphoma and breast carcinoma in PET images with AUC higher than 0.7 [21] which agree with our findings.

In our study most features were sensitive to classify HCC from LM and HCC from CC. Duda et al. (2006) reported that first-order features, GLCM, GLRLM features can accurately classify HCC from CC and enhance diagnosis in different multiphase CT images[6]. Duda et al. (2013) reported that first order features, GLCM GLDM can classify HCC and CC from normal tissue and fibrosis[7]. Mala et al. (2007) used GLCM to classify HCC and CC with other liver cancer types in CT images [16].

Some authors reported using radiomics to classify between HCC and LM in different images phases of triphasic CT. Quatrehomme et al. (2013) used first order features [23]. Chei et al. (2013) used first order features, GLCM[4]. Where Li et al. (2017) used MRI to differentiate HCC and LM through GLCM and GLRLM [15].

**Study limitations.**

Limitations of our study may include the relatively small sample size especially in cholangiocarcinoma due its low incidence, and restricted number of features. Our research was taken from a single center and the extension of findings to the other centers would need to validate its reproducibility, which will be extended in our future works?

Another limitation is that the clinical courses of the disease and liver functions have not been compared with Radiomics. However, the focus of that investigation was to enhance the performance of FDG-PET/CT in classification various liver malignancies which gives promising results in this point as new tool to enhance liver cancer diagnosis.

**Conclusion.**

In conclusion, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and hepatic metastasis could

be differentiated by utilizing several radiomics features, metabolic parameters, and shape compacity

indecencies from FDG-PET/CT. The most sensitive radiomics feature is Gray-Level Non-Uniformity for run (GLRLM\_GLNU). The most sensitive metabolic parameter are TLG, MTV and SUVmin.

**References:**

1. Ananthakrishnan A., Gogineni V., Saeian K. *Epidemiology of Primary and Secondary Liver Cancers. Semin. Intervent. Radiol.* 2006; 23 (1): 047–063.
2. Böhm B., Voth M., Geoghegan J., Hellfritsch H., Petrovich A., Scheele J., Gottschild D. *Impact of positron emission tomography on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors, 2004.*
3. Chen C.H., Chang C.K., Tu C.Y., Liao W.C., Wu B.R., Chou K.T., Chiou Y.R., Yang S.N., Zhang G., Huang, T.C.: *Radiomic features analysis in computed tomography images of lung nodule classification, (2018)*
4. Chi Y., Zhou J., Venkatesh S.K., Tian Q., Liu J. *Content-based image retrieval of multiphase CT images for focal liver lesion characterization. Med. Phys.* 2013. 40 (10).
5. Delbeke D., Martin W.H., Sandler M.P., Chapman W.C., Wright J.K., Pinson C.W. *Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography, 1998.*
6. Duda D., Kretowski M., Bezy-Wendling J. *Texture characterization for hepatic tumor recognition in multiphase CT. Biocybern. Biomed. Eng.* 2006. 26 (4): 15.
7. Duda D., Kretowski M., Bézy-Wendling J. *A computer-aided diagnosis of liver tumors based on multi-image texture analysis of contrast-enhanced CT. Selection of the most appropriate texture features. Stud. Logic, Gramm. Rhetor.* 2013. 35 (48): 49–70.
8. Hatt M., Cheze-le Rest C., van Baardwijk A., Lambin P., Pradier O., Visvikis D. *Impact of Tumor Size and Tracer Uptake Heterogeneity in 18F-FDG PET and CT Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Delineation. J. Nucl. Med.*, 2011. 52 (11): 1690–1697.
9. He Y.X., Guo Q.Y. *Clinical applications and advances of positron emission tomography with fluorine-18- fluorodeoxyglucose (18F-FDG) in the diagnosis of liver neoplasms, 2008.*
10. Holli K., Lääperi A.L., Harrison L., Luukkaala T., Toivonen T., Ryymin P., Dastidar P., Soimakallio S., Eskola H. *Characterization of Breast Cancer Types by Texture Analysis of Magnetic Resonance Images. Acad. Radiol.* 2010. 17 (2): 135–141.
11. Keyes J.W. *SUV: standard uptake or silly useless value? J. Nucl. Med.* 1995. 36 (10): 1836–1839.
12. Kirienco, M., Cozzi, L., Rossi, A., Voulaz, E., Antunovic, L., Fogliata, A., Chiti, A., Sollini, M.: *Ability of FDG PET and CT radiomics features to differentiate between primary and metastatic lung lesions. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 45 (10), 1649–1660 (2018)
13. Lambin P., Rios-velazquez E., Leijenaar R. *Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. Eur. J. Cancer.* 2012. 48 (4): 441–446.
14. Larson S.M., Erdi Y., Akhurst T., Mazumdar M., Macapinlac H.A., Finn R.D., Casilla C., Fazzari M., Srivastava N., Yeung H.W.D., Humm J.L., Guillem J., Downey R., Karpeh M., Cohen A.E., Ginsberg R. *Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. Clin. Positron Imaging,* 1999. 2 (3):59–171.
15. Li Z. Mao Y., Huang W., Li H., Zhu J., Li W., Li B. *Texture-based classification of different single liver lesion based on SPAIR T2W MRI images. BMC Med. Imaging,* 2017. 17 (1).
16. Mala K., Sadasivam V. *Automatic segmentation and classification of diffused liver diseases using wavelet based texture analysis and neural network. Proc. INDICON 2005 An Int. Conf. IEEE India Counc. 2005.* 216–219.
17. Massarweh N.N., El-Serag H.B. *Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Cancer Control,* 2017. 24 (3): 1–11.
18. Murakami T., Tsurusaki M. *Hypervascular benign and malignant liver tumors that require differentiation from hepatocellular carcinoma: Key points of imaging diagnosis, 2014.*
19. Nioche C., Orhac F., Boughdad S., Reuze S., Goya-Outi J., Robert C., Pellot-Barakat C., Soussan M., Frouin F. *erique Buvat I. Lifex: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. Cancer Res,* 2018. 78 (16): 4786–4789.
20. Oliva M.R., Saini S. *Liver cancer imaging: Role of CT, MRI, US and PET. Cancer Imaging,* 2004. 4: 42–46.
21. Ou X., Wang J., Zhou R., Zhu S., Pang F., Zhou Y., Tian R., Ma X. *Ability of 18 F-FDG PET/CT radiomic features to distinguish breast carcinoma from breast lymphoma. Contrast Media Mol. Imaging.* 2019.
22. Palumbo B., Bianconi F., Palumbo I., Fravolini M.L., Minestrini M., Nuoli S., Stazza M.L., Rondini M., Spanu A. *Value of Shape and Texture Features from 18F-FDG PET/CT to Discriminate between Benign and Malignant Solitary Pulmonary Nodules: An Experimental Evaluation. Diagnostics,* 2020. 10 (9): 696.
23. Quatrehomme A., Millet I., Hoa D., Subsol G., Puech W. *Assessing the classification of liver focal lesions by using multiphase computer tomography scans. Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics).* 7723 LNCS 80–91.
24. Raman S.P., Schroeder J.L., Huang P., Chen Y., Coquia S.F., Kawamoto S., Fishman E.K. *Preliminary Data Using Computed Tomography Texture Analysis for the Classification of Hypervascular Liver Lesions, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25700222%0Ahttp://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004728-900000000-99760>, 2015.*
25. Sarioglu F.C., Sarioglu O., Guleryuz H., Ozer E., Ince D., Olgun H.N. *MRI-based texture analysis for differentiating pediatric craniofacial rhabdomyosarcoma from infantile hemangioma. Eur. Radiol.* 2020. 30 (10): 5227–5236.
26. Tan G.J.S., Berlangieri S.U., Lee S.T., Scott A.M. *FDG PET/CT in the liver: Lesions mimicking malignancies. Abdom. Imaging,* 2014. 39 (1): 187–195.

27. Venkatesh S.K., Chandan V., Roberts L.R. *Liver masses: A clinical, radiologic, and pathologic perspective. Clin. Gastroenterol. Hepatol*, 2014. 12 (9): 1414–1429.
28. Wu W., Parmar C., Grossmann P., Quackenbush J., Lambin P., Bussink J., Mak R., Aerts H.J.W.L. *Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology. Front. Oncol*, 2016. 1–11.
29. Yang J., Guo X., Zhang H., Zhang W., Song J., Xu H., Ma X. *Differential diagnosis of pancreatic serous cystadenoma and mucinous cystadenoma: Utility of textural features in combination with morphological characteristics*, 2019.
30. Yoshida H., Casalino D.D., Keserci B., Coskun A., Ozturk O., Savranlar A. *Wavelet-packet-based texture analysis for differentiation between benign and malignant liver tumours in ultrasound images*, 2003.
31. Zacharaki E.I., Wang S., Chawla S., Yoo D.S., Wolf R., Melhem E.R., Davatzikos C. *Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme*, 2009.
32. Zhang J., Huang Z., Cao L., Zhang Z., Wei Y., Zhang X., Song B. *Differentiation combined hepatocellular and cholangiocarcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma based on radiomics machine learning. Ann. Transl. Med*, 2020. 8 (4): 119–119.
33. *Risk factors for cholangiocarcinoma. Tyson*, 2011. Wiley Online Library.

## ПЕРФУЗИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ СТАДИРОВАНИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Трофимова Т.Н.<sup>1</sup>, Беликова М.Я.<sup>2</sup>, Друзина М.М.<sup>2</sup>, Яковлева Д.М.<sup>2</sup>

1 - ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». г. Санкт-Петербург, Россия. 2 - СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн». г. Санкт-Петербург, Россия.

**Цель исследования.** Изучить возможности перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) в выявлении и предоперационном стадировании аденокарциномы поджелудочной железы (ПЖ), определить и сравнить диагностическую эффективность компьютерной томографии, выполненной по стандартному протоколу и КТ-перфузии.

**Материалы и методы.** Обследован 161 пациент в возрасте от 28 до 96 лет ( $71,8 \pm 12,4$  года) с аденокарциномой поджелудочной железы, во всех случаях верифицированной при гистологическом исследовании. Панкреатодуоденальная резекция выполнена 32 больным (19,8%). Всем пациентам проведена компьютерная томография (КТ) по стандартному протоколу и с применением программы перфузии, рассчитаны числовые значения показателей перфузии в центральных и периферических отделах опухоли, выполнено построение и анализ цветных параметрических карт. Проведено сравнение диагностической эффективности КТ, выполненной по стандартному протоколу и КТ-перфузии в предоперационном стадировании аденокарциномы поджелудочной железы.

**Результаты.** Диагностическая эффективность перфузионной программы в сравнении со стандартным протоколом КТ оказалась выше в выявлении и оценке местного распространения опухолевого процесса, диагностике вторичного поражения регионарных лимфатических узлов.

**Заключение.** Применение перфузионной программы позволяет повысить диагностическую эффективность компьютерной томографии в выявлении и оценке резектабельности аденокарциномы поджелудочной железы, определить показания к выполнению панкреатодуоденальной резекции.

Ключевые слова: КТ-перфузия, поджелудочная железа, показатели тканевой перфузии, цветные параметрические карты, панкреатодуоденальная резекция.

Контактный автор: Беликова М.Я., e-mail: [belikova.mariya@mail.ru](mailto:belikova.mariya@mail.ru).

Для цитирования: Трофимова Т.Н., Беликова М.Я., Друзина М.М., Яковлева Д.М. Перфузионная компьютерная томография в предоперационном стадировании аденокарциномы поджелудочной железы. REJR 2021; 11(2):171-182. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-171-182.

Статья получена: 28.11.20

Статья принята: 25.03.21

## PANCREATIC ADENOCARCINOMA: PREOPERATIVE STAGING BY PERFUSION COMPUTED TOMOGRAPHY

Trofimova T.N.<sup>1</sup>, Belikova M.Ya.<sup>2</sup>, Druzina M.M.<sup>2</sup>, Yakovleva D.M.<sup>2</sup>

1 - Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

2 - Hospital for War Veterans, St. Petersburg, Russia

**Purpose.** To look into the possibilities of perfusion computer tomography (PCT) in detection and preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma, to determine and compare diagnostic effectiveness of computed tomography (CT) according to standart protocol and PCT.

**Materials and methods.** The study included 161 patients from 28 to 96 years old ( $71, 8 \pm 12,4$  yr), who had verified pancreatic adenocarcinomas. Pancreatoduodenectomy was performed in 32 (19,8%) patients. All patients underwent CT according to standart protocol and PCT. Numerical tissue perfusion parameters of central and peripheral parts of tumors were estimated, color-coded maps were plotted and analyzed. The diagnostic effectiveness of CT according to standart protocol and PCT in preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma were compared.

**Results.** The diagnostic effectiveness of the perfusion program in comparison with the standart CT protocol appears to be higher in the detection and assessment of the local tumor spread, in the diagnosis of secondary lesions of regional lymph nodes.

**Conclusion.** The perfusion program makes it possible to increase the diagnostic effectiveness of computed tomography in the detection and assessment of the resectability of pancreatic adenocarcinoma, to determine the indications for pancreatoduodenectomy.

Keywords: CT perfusion, pancreas, tissue perfusion parameters, color-coded maps, pancreatoduodenectomy.

Corresponding author: Belikova M.Ya., e-mail: [belikova.mariya@mail.ru](mailto:belikova.mariya@mail.ru).

For citation: Trofimova T.N., Belikova M.Ya, Druzina M.M., Yakovleva D.M. Pancreatic adenocarcinoma: preoperative staging by perfusion computed tomography. REJR 2021; 11(2):171-182. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-171-182.

Received: 28.11.20

Accepted: 25.03.21

**А**денокарцинома поджелудочной железы (ПЖ) – опухоль с биологически детерминированным агрессивным характером роста и неблагоприятным прогнозом. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза приходится на трудоспособный возраст 50 - 60 лет [1]. Несмотря на развитие технологий визуализации, появление новых гибридных методов, диагностика опухолей поджелудочной железы, особенно малых размеров, по-прежнему является проблемой, как в отношении выявления, так и дифференциального диагноза [2, 3]. По данным А.Д. Каприна и соавторов у 59,5% больных рак поджелудочной железы диагностируется несвоевременно, резектабельность опухолей на момент диагностики не превышает 15 - 20% [1, 4]. Во многом это связано со схожестью лучевой семиотики и сложностями дифференциальной диагностики псевдоопухолевых воспалительных заболеваний, доброкачественных и злокачественных новообразований, трудностями в оценке местного распространения процесса. Несмотря на то, что компьютерная томография признана «золотым стандартом» выявления и предоперационного стадирования аденокарциномы ПЖ, при стандартном протоколе от 14% до 27% опухолей не отличаются по плотности от паренхимы поджелу-

дочной железы во все фазы сканирования и оказываются не видны [2, 3]. Это создает значительные трудности и в ряде случаев делает невозможной дифференциальную диагностику гиперпластических форм хронического панкреатита и аденокарциномы ПЖ, не позволяет оценить размеры опухоли и ее взаимоотношения с магистральными висцеральными сосудами, что заставляет изучать и совершенствовать возможности дополнительных программ, одной из которых является перфузионная компьютерная томография [5, 6].

#### Цель исследования.

Изучить возможности перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) в выявлении и предоперационном стадировании аденокарциномы поджелудочной железы, определить и сравнить диагностическую эффективность компьютерной томографии, выполненной по стандартному протоколу и КТ-перфузии.

#### Материалы и методы.

В исследование включен 161 пациент, из них 94 мужчины (58,4%) и 67 женщины (41,6%) в возрасте от 28 до 96 лет ( $71,8 \pm 12,4$  года) с верифицированной при гистологическом исследовании аденокарциномой поджелудочной железы. Панкреатодуоденальная резекция выполнена 32 больным

(19,8%). Всем пациентам выполнена компьютерная томография на компьютерном томографе GE 64 Optima 660 по стандартному протоколу и с применением перфузионной программы. Стандартный протокол включал нативное исследование органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, трехфазное исследование органов брюшной полости и малого таза после внутривенного болюсного введения контрастного вещества (КВ) с концентрацией йода 350 мг/мл со скоростью 4-4,5 мл/с из расчета 1,5 мл/кг массы тела пациента, со сканированием в артериальную (на 25 с), панкреатическую (на 45 с) и портовенозную (на 75 с) фазы. Перфузионная компьютерная томография (ПКТ) выполнена вторым этапом на дополнительном внутривенном болюсном введении 40 мл контрастного вещества с концентрацией йода 350 мг/мл, со скоростью 4,5 мл/с и динамическим исследованием в течение 60 с на уровне поджелудочной железы с шириной рамки сканирования 8 см. Постпроцессорная обработка данных проведена на рабочей станции Advantage Workstation VS5 с использованием программного пакета CT Perfusion 4D Multi-Organ, заключалась в расчете показателей перфузии с использованием алгоритмов максимального наклона и деконволюции, построении цветных параметрических карт. Рассчитывались следующие показатели перфузии: скорость кровотока (BF – blood flow, мл/100г/мин), объемный кровоток (BV – blood volume, мл/100г), среднее время прохождения контрастного вещества (MTT – mean transit time, с), время достижения максимальной плотности кон-

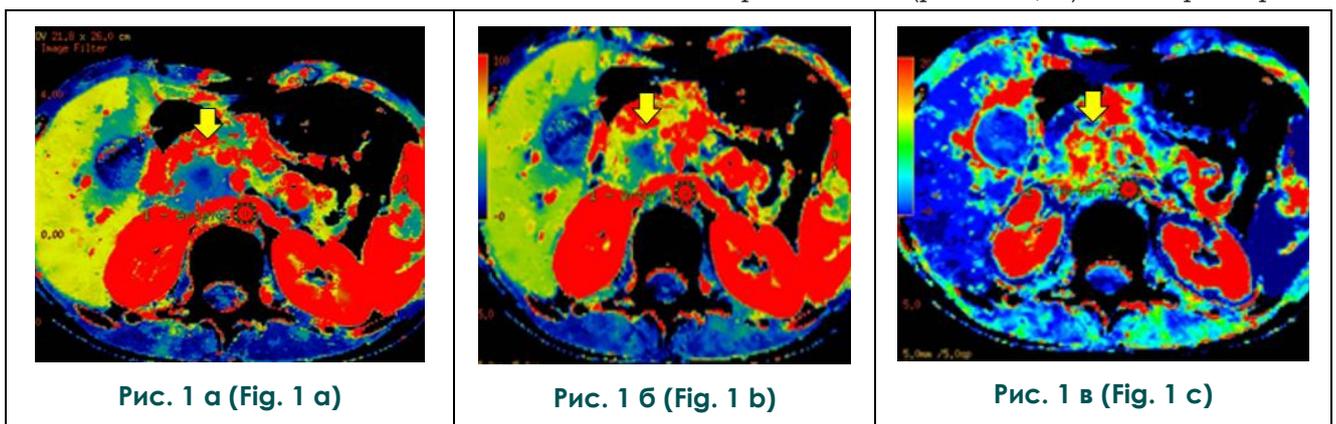
трастного вещества в ткани (TTP – time to peak, с), проницаемость стенок капилляров в интерстициальную фазу (PS – permeability surface-area product, мл/100г/мин). Точность, чувствительность и специфичность рассчитаны по стандартным формулам.

**Результаты.**

В большинстве случаев (n = 124, 77%) при стандартном протоколе КТ аденокарцинома поджелудочной железы в нативную фазу не отличалась по плотности от окружающей паренхимы, была изоденсной, у 37 пациентов (22,9%) – гиподенсной. В панкреатическую фазу у 123 пациентов (76,4%) опухоль проявилась очагом сниженного накопления контрастного вещества с нечеткими контурами, у 38 (24%) – не отличалась по интенсивности накопления контрастного вещества (КВ) и была не видна.

Косвенный симптом «двух протоков» при изоденсных опухолях присутствовал у 31 пациента (81,5%), у 7 (18,4%) отмечались только признаки билиарной гипертензии, что при стандартном протоколе затрудняло дифференциальную диагностику аденокарциномы ПЖ с хроническим псевдотуморозным панкреатитом.

При перфузионной компьютерной томографии у всех пациентов с гиподенсными и в 36 (94,7%) из 38 случаях с изоденсными опухолями (n = 159, 98,8%) при стандартном протоколе КТ на картах скорости кровотока (BF), объема кровотока (BV) и времени достижения максимальной плотности контрастного препарата в ткани (MSI) в поджелудочной железе был выявлен очаг синего окрашивания (рис. 1 а, б). На карте прони-



**Рис. 1. ПКТ. Аксиальная проекция. Головка поджелудочной железы.**

а – цветная карта BF; б – цветная карта BV; в – цветная карта PS. Опухоль в головке ПЖ характеризуется синим окрашиванием на картах BF, BV, красным на карте PS.

**Fig. 1. PCT. Axial view. Pancreatic head.**

а – color-coded BF map; б – color-coded BV map; в – color-coded PS map. Pancreatic head tumor is characterized by blue color on the BF, BV maps, and red color on the PS map.

цаемости стенок капилляров в интерстициальную фазу (PS) у 157 пациентов (97,5%) опухоли имели красное окрашивание (рис. 1 в).

На графике «время – плотность» кривая в аденокарциномах характеризовалась отсутствием подъема, крайне слабым постепенным накоплением КВ в диапазоне плотности от «0» до «50» (рис. 2).

Числовые значения показателей тканевой перфузии, рассчитанные в опухолях у обследованных пациентов, составили: в центральных отделах – BF -  $35,52 \pm 12,78$  мл/100г/мин; BV -  $5,21 \pm 3,15$  мл/100г; МТТ -  $11,49 \pm 4,37$  с; ТТР -  $42,64 \pm 7,55$  с; PS -  $13,65 \pm 7,28$  мл/100г/мин, в периферических – BF -  $47,10 \pm 12,47$  мл/100г/мин; BV -  $6,19 \pm 3$  мл/100г; МТТ -  $11,36 \pm 4,57$  с; ТТР -  $41,48 \pm 7,77$  с; PS -  $17,28 \pm 7,39$  мл/100г/мин.

Повышение проницаемости в аденокарциномах по всей площади отмечалось у 124 пациентов (78,9%), по периферии – у 33 (21,1%). Низкие показатели и синее окрашивание опухоли на карте проницаемости (PS) имело место у 4 пациентов (2,5%), во всех случаях подвергшихся химиотерапии.

Аденокарциноме ПЖ свойственны нечеткие наружные контуры, что отражает агрессивный инфильтративный рост, что обуславливает занижение размеров (критерий Т по классификации TNM), измеренных при стандартном протоколе исследования.

На цветной карте MSI при ПКТ наружные контуры опухоли в большинстве случаев 159 (98,7%) были видны четко, что позволило корректно измерить размеры, совпадающие с анатомическими на макропрепарате, точно определить критерий Т (рис. 3 а, б).

При стандартном протоколе КТ ложноотрицательные результаты имели место в 7 случаях, ложноположительные – в двух, диагностическая эффективность в выявлении аденокарциномы поджелудочной железы составила: чувствительность – 95,8%, специфичность – 98,7%, диагностическая точность – 94,7%. При ПКТ ложноотрицательные результаты имели место в двух случаях, ложноположительный – в одном, диагностическая эффективность оказалась выше: чувствительность – 98,7%, специфичность – 99,3%, диагностическая точность – 99%.

Местное распространение процесса оценивалось по следующим критериям: отсутствие/наличие инвазии парапанкреатической клетчатки, врастание в смежные клетчаточные пространства и органы (желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК), тол-

стая кишка), отсутствие/наличие инвазии портальных вен (воротная (ВВ) и верхняя брыжеечная вена (ВБВ)), магистральных артерий целиакомезентериального бассейна (чревный ствол (ЧС), верхняя брыжеечная артерия (ВБА), общая печеночная (ОПА) и собственная печеночная (СПА) артерии), периневральной инвазии. Инвазия гастродуоденальной артерии (ГДА) при наличии расстояния от устья 5 мм и более, врастание опухоли в стенку ДПК, инвазия ВВ и ВБВ противопоказаниями к выполнению ПДР не являлись.

У обследованных пациентов наиболее часто имела место инвазия парапанкреатической клетчатки (55,3%), ДПК (44%), вен портальной системы (65,2%) и ВБА (25,5%), что объясняется наиболее близким их расположением к головке ПЖ.

У радикально оперированных пациентов инвазия ДПК имела место у 65,2% больных, вен портальной системы в 25%, что не служило противопоказанием к выполнению операций, в 6 случаях (18,7%) выполнена краевая резекция портальных вен.

Критерием инвазии парапанкреатической клетчатки служило ее уплотнение и наличие тяжей. Отсутствие жировой прослойки между опухолью поджелудочной железы и стенками полых органов, не служили надежными признаками инвазии, только утолщение и аналогичная опухоли структура стенки желудка и ДПК рассматривались, как истинная инвазия. Нечеткость наружных контуров опухоли при стандартном протоколе КТ затрудняет оценку местного распространения процесса на окружающие органы и структуры. Четкая визуализация контуров аденокарциномы на картах MSI позволяла выявить и оценить протяженность инвазии (рис. 4 а, б).

Крайне важным в определении показаний к выполнению ПДР является выявление инвазии магистральных сосудов, определяющей резектабельность.

При стандартном протоколе наличие жировой прослойки и прослойки неизменной паренхимы поджелудочной железы между опухолью и заинтересованным сосудом рассматривался, как абсолютный признак отсутствия инвазии и резектабельности опухоли. Окутывание опухолью сосуда на 180 градусов (50%) окружности и более со стенозом, окклюзией или тромбозом просвета, узурацией контуров служат признаками инвазии и нерезектабельности опухоли, если вовлечена артерия или условной резектабельности, в случае вовлечения портальных вен.



Рис. 2 а (Fig. 2 а)

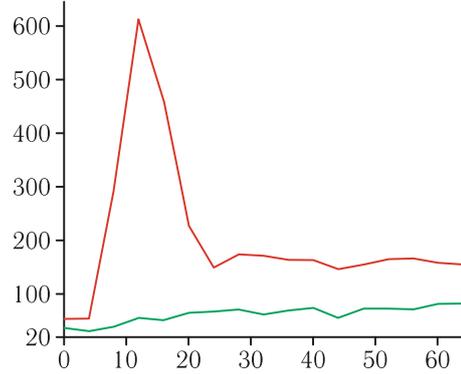


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

**Рис. 2. ПКТ. Поджелудочная железа.**

а – панкреатическая фаза. Аксиальная проекция. ROI 2 размещен в опухоли головки поджелудочной железы (стрелка); б – графики «время – плотность» в брюшной аорте (обозначен красным цветом №1), в опухоли (зеленым цветом №2). Кривая в опухоли характеризуется отсутствием подъема, крайне слабым постепенным накоплением КВ в диапазоне плотности от «0» до «50».

**Fig. 2. PCT. Pancreas.**

а – pancreatic phase. Axial view. ROI 2 is located in the pancreatic head tumor (arrow); б – time-density graph for the abdominal aorta (red color, №1), for the tumor (green color, №2). The tumor curve is characterized by the absence of a rise and very weak gradual enhancement in the density range from «0» to «50».

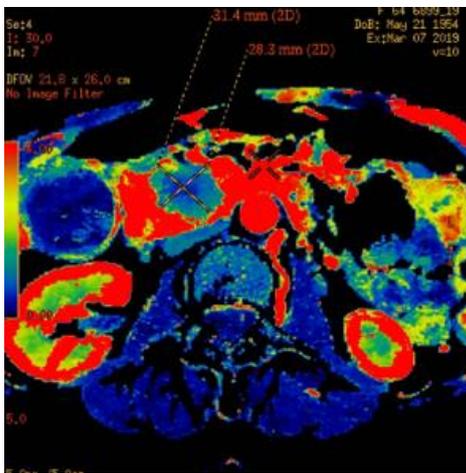


Рис. 3 а (Fig. а)



Рис. 3 б (Fig. 3 б)

**Рис. 3. ПКТ. Поджелудочная железа.**

а – Карта MSI. Опухоль в головке с типичным для аденокарциномы синим окрашиванием; четко видны наружные контуры опухоли, позволяющие корректно измерить размеры.

б – Фотография макропрепарата удаленной при ПДР головки головки поджелудочной железы. Размеры совпадают.

**Fig. 3. PCT. Pancreas.**

а – MSI map. The pancreatic head tumor has blue color (typical for adenocarcinoma). The outer contours are distinctly visible, which allows to correctly measure the size of the tumor.

б – photograph of a gross specimen of the pancreatic head removed during PDR. The sizes are the same.

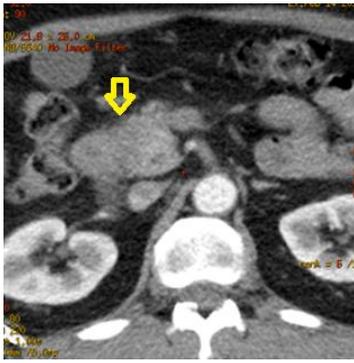


Рис. 4 а (Fig. 4 а)

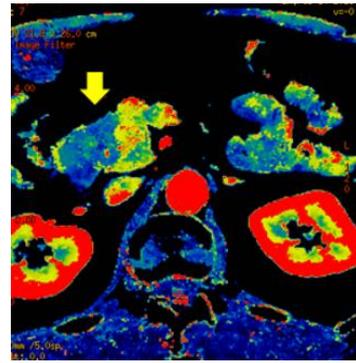


Рис. 4 б (Fig. 4 б)

**Рис. 4. ПКТ. Поджелудочная железа.**

а – Аксиальная проекция, панкреатическая фаза. В медиальных отделах головки поджелудочной железы слабо дифференцируется гиподенсная опухоль с нечеткими контурами, инфильтрирующая клетчатку панкреатодуоденальной борозды. Стенки ДПК на границе с головкой ПЖ циркулярно утолщены, оценка протяженности их вовлечения в опухолевых процесс затруднена; б – Карта MSI. Четко видны границы опухоли, циркулярно инфильтрирующей ДПК (стрелка).

**Fig. 4. PCT. Pancreas.**

а – axial view. Pancreatic phase. In the medial parts of the pancreatic head, a hypodense tumor with indistinct contours is poorly differentiated. It infiltrates the tissue of the pancreatoduodenal groove. The walls of the duodenum at the border with the pancreatic head are circularly thickened, the assessment of the extent of their involvement in the tumor spread is difficult; б – MSI map. The contours of the tumor circularly infiltrating the duodenum are distinctly visible (arrow).

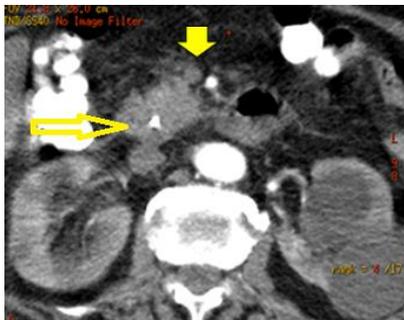


Рис. 5 а (Fig. 5 а)

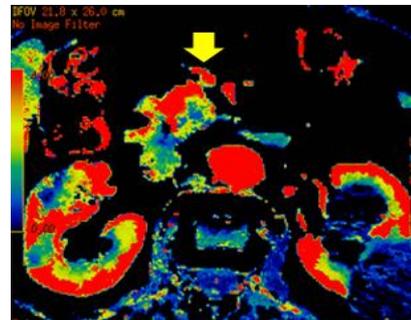


Рис. 5 б (Fig. 5 б)

**Рис. 5. ПКТ. Поджелудочная железа.**

а – Аксиальная проекция, панкреатическая фаза. Головки поджелудочной железы однородная. Стент в гепатохоledoхе (длинная стрелка). К передней поверхности головки интимно прилежит ВБВ без сохранения жировой прослойки (короткая стрелка), ВБА отделена жировой тканью.

б – Карта BF. В головке четко виден очаг синего окрашивания, соответствующий аденокарциноме, от ВБВ опухоль отделена прослойкой неизменной паренхимы поджелудочной железы (стрелка). Опухоль резектабельна, резекции вены при ПДР не потребовалось.

**Fig. 5. PCT. Pancreas.**

а – axial view. Pancreatic phase. The pancreatic head is homogeneous. Stent in the hepatocholedochus (long arrow). The SMV is intimately adjacent to the anterior surface of the head without preserving the fat layer (short arrow), the SMA is separated with fat tissue.

б – BF map. In the pancreatic head, a focus of blue color corresponding to adenocarcinoma is distinctly visible; the tumor is separated from the SMV with normal pancreatic parenchyma (arrow). The tumor is resectable; vein resection was not required during PDR.

По результатам анализа, когда опухоль резектабельна или нерезектабельна и все очевидно при стандартном протоколе исследования, необходимости в выполнении ПКТ не возникает, поскольку ее результаты не влияют на тактику ведения пациента.

Применение ПКТ обосновано в оценке взаимоотношений с магистральными сосудами изоденсных опухолей при стандартном протоколе КТ (рис. 5 а, б).

ПКТ продемонстрировала высокую диагностическую эффективность в выявлении условно резектабельных опухолей ПЖ (рис. 6 а, б).

В данном случае опухоль является условно-резектабельной, ПДР может быть выполнена в специализированном стационаре после курса неoadъювантной химиотерапии (ХТ) при соответствующей квалификации хирурга для достижения R0.

Перинеуральная инвазия (ПНИ) является неблагоприятным прогностическим фактором быстрого развития локорегионарного рецидива. При стандартном протоколе КТ признаками ПНИ являются тяжи и уплотнение жировой клетчатки с формированием мягкотканых муфт вокруг артерий, где сконцентрированы нервные сплетения.

ПКТ позволила у 9 радикально оперированных пациентов (28%) выявить гистологически подтвержденные минимальные признаки ПНИ в виде единичных тяжей к стенкам сосудов (рис. 7 а, б).

У радикально оперированных пациентов при стандартном протоколе в выявлении перинеуральной инвазии в 4 случаях имели место ложноположительные результаты, в трех ложноотрицательные. Диагностическая эффективность составила: чувствительность – 92,8%, специфичность – 95,1%, диагностическая точность – 91,7%. При ПКТ перинеуральная инвазия была недооценена у 2 пациентов (ложноотрицательный результат), переоценена у 1 (ложноположительный результат). Диагностическая эффективность составила: чувствительность – 95,1%, специфичность – 97,5%, диагностическая точность – 96,4%.

Пациентам с условно-резектабельными опухолями при вовлечении магистральной артерии проводилась неoadъювантная химиотерапия в специализированных онкологических центрах, с последующим выполнением там радикальных операций, что не позволило нам оценить диагностическую эффективность метода. В оценке условно-резектабельных опухолей по портальным венам при стандартном протоколе КТ ложноотрицательный результат имел место в 4 слу-

чаях, ложноположительный – в двух, диагностическая эффективность составила: чувствительность – 95,1%, специфичность – 97,5%, диагностическая точность – 96,4%. При ПКТ в одном случае инвазия была переоценена (при контакте опухоли со стенкой вены на 45% окружности), в одном – не переоценена (при 15%). Диагностическая эффективность ПКТ составила: чувствительность, специфичность и диагностическая точность – 97,5%.

При планировании радикального оперативного вмешательства для наглядного представления выполнялось построение 3D-реконструкций в артериальную фазу в алгоритме Volume rendering артерий целиакомезентериального бассейна, в протоколах описания обязательно указывались варианты анатомии по N. Michels, поскольку незнание хирургом о наличии абберантных и замещающих артерий на предоперационном этапе, может стать причиной фатальных интраоперационных осложнений. В нашем исследовании варианты анатомии целиакомезентериальных артерий встретились у 78 пациентов (29,8%) с аденокарциномой поджелудочной железы, из них радикально оперированы 11 пациентов (14%). Наиболее частым (n = 24, 30,7 %) вариантом был тип IV по N. Michels.

При стадировании опухолевого процесса следующим крайне важным этапом является оценка состояния регионарных и отдаленных лимфоузлов на предмет их вторичного поражения (критерий N).

Для определения числовых значений показателей перфузии и оценки окрашивания лимфатических узлов на цветных параметрических картах при ПКТ в норме исследовали показатели перфузии в 45 лимфоузлах 8, 12, 13, 14, 16, 17 групп у 30 пациентов контрольной группы с отсутствием анамнестических и клинико-лабораторных признаков заболеваний ГПДЗ. Средний размер лимфатических узлов по длинной оси составил  $13,6 \pm 4,8$  мм, все узлы имели вытянутую форму, четкие контуры, структура была однородной в 67% случаях, жировые ворота определялись в 33%.

В норме на графике «время – плотность» кривая в лимфоузлах характеризовалась появлением сглаженного пика на 25 с и быстрым вымыванием КВ с дополнительными пиками, придающими кривой изломанный вид (рис. 8 а, б).

Рассчитанные показатели перфузии в лимфоузлах по результатам статистического анализа данных (n = 45) составили: BF -  $103,3 \pm 28,6$  мл/100г/мин; BV -  $10,7 \pm 4,11$  мл/100г; MTT -  $9,58 \pm 3,52$  с; TTP -  $27,8 \pm 8,1$

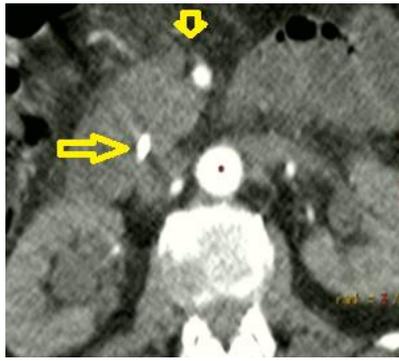


Рис. 6 а (Fig. 6 а)

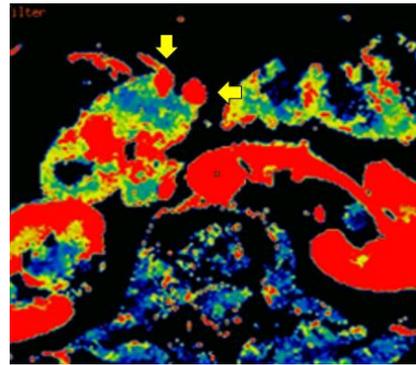


Рис. 6 б (Fig. 6 б)

**Рис. 6. ПКТ, головка поджелудочной железы.**

а – Аксиальная проекция, панкреатическая фаза. Стент в гепатохоledoхе (длинная стрелка). Головка однородной структуры, к ее поверхности интимно прилежат брыжеечные артерия и вена (короткая стрелка).

б – Карта MSI. Четко виден очаг гипоперфузии и его границы, соответствующий опухоли головки. Опухоль прилежит на 50% окружности к ВБА и 30% окружности к ВБВ.

**Fig. 6. PCT. Pancreatic head.**

a – axial view. Pancreatic phase. Stent in the hepatocholedochus (long arrow). The head is homogeneous, the mesenteric artery and vein (short arrow) are intimately adjacent to its surface;

b – MSI map. A focus of hypoperfusion and its borders corresponding to the pancreatic head tumor are clearly visible. The SMA and the SMV were surrounded by 50% and 30% of the vessel circumference by the tumor.



Рис. 7 а (Fig. 7 а)



Рис. 7 б (Fig. 7 б)

**Рис. 7. ПКТ, поджелудочная железа.**

а – Аксиальная проекция, панкреатическая фаза. Стент в гепатохоledoхе (длинная стрелка). Гиповаскулярная опухоль в головке с нечеткими контурами. Минимальное уплотнение клетчатки между краем опухоли и правой боковой стенкой ВБА (короткая стрелка). б – Карта MSI. Четко видны границы очага гипоперфузии, соответствующего опухоли в головке, от которой к правой боковой стенке ВБА тянется опухолевый тяж – признаки ПНИ (стрелка).

**Fig. 7. PCT. Pancreas.**

a – axial view. Pancreatic phase. Stent in hepatocholedochus (long arrow). Hypovascular tumor in the pancreatic head with indistinct contours. Minimal tissue induration between the edge of the tumor and the right side wall of the SMA (short arrow); b – MSI map. The focus of hypoperfusion (corresponding to the tumor in the head) has distinctly visible contours. The tumor cord stretches to the right side wall of the SMA – signs of perineural invasion (arrow).

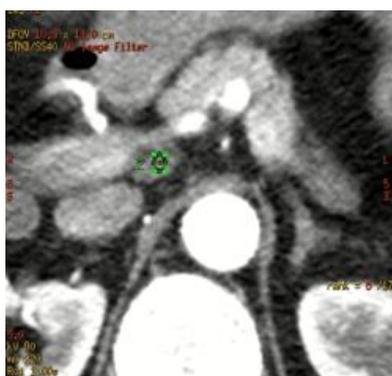


Рис. 8 а (Fig. 8 а)

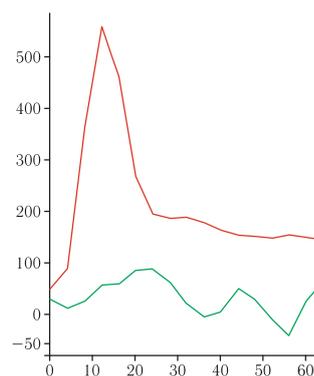


Рис. 8 б (Fig. 8 б)

**Рис. 8. ПКТ. Поджелудочная железа.**

а – Аксиальная проекция, панкреатическая фаза. ROI 2 установлен в лимфатическом узле 12р группы.

б – Графики «время – плотность» в брюшной аорте (обозначен красным цветом №1), в лимфоузле (зеленым цветом №2). Кривая №2 характеризуется появлением сглаженного пика на 25 с, быстрым снижением плотности КВ к 35 с, формированием дополнительных пиков на протяжении цикла сканирования.

**Fig. 8. PCT. Pancreas.**

а – axial view. Pancreatic phase. ROI 2 is located in the lymph node of the 12p group.

б – time-density graph for the abdominal aorta (red color, №1), for the lymph node (green color, №2). Curve № 2 is characterized by the appearance of a smoothed peak at 25 s, the rapid decrease in the density by 35 s, and the formation of additional peaks during the scanning cycle.

с; MSI -  $3,21 \pm 1,29$  ед. HU/с, PS -  $7,23 \pm 3,6$  мл/100г/мин.

На цветных картах неизменные лимфоузлы характеризовались красным окрашиванием на картах BF, BV и MSI, зеленым на картах TTP и MTT, синим на карте PS (рис. 9 а, б).

У пациентов с аденокарциномой оценивалось состояние всех лимфоузлов в зоне сканирования. Прицельно изучались регионарные лимфоузлы, которые подвергаются диссекции в ходе стандартной и радикальной ПДР: 8а, 8р, 9, 12b1, 12b2, 12с (лимфоузлы правой половины гепатодуоденальной связки), 13а, 13б, 14а, 14б, 16а2, 16б1, 17а, 17б групп.

При оценке состояния лимфатических узлов оценивались: количество в пределах каждой группы, размеры, форма, характер контуров, структура (наличие некроза), состояние окружающей клетчатки на предмет экстракапсулярного распространения, характер накопления КВ (равномерное/неравномерное). Гистологическая верификация проведена у 36 пациентов (22,3%), вторичное поражение подтверждено в 35 случаях (97,8%) при биопсии под контролем УЗИ и при аутопсии, в одном случае полученный материал оказался не информати-

вен. Средние размеры лимфоузлов с подтвержденным метастатическим поражением составили -  $16,76 \pm 7,25$  мм.

Критерием вторичного поражения лимфоузлов при стандартном протоколе КТ, которое было подтверждено при гистологическом исследовании, явилось наличие некроза.

Для изучения возможностей ПКТ в выявлении метастатического поражения лимфоузлов, были измерены показатели перфузии в 35 лимфоузлах (22,3%) без некроза с гистологическим подтверждением.

Рассчитанные показатели перфузии в метастатических лимфатических узлах по результатам статистического анализа данных (n = 35) составили: BF  $50,08 \pm 14,26$  мл/100г/мин; BV  $6,94 \pm 3,46$  мл/100г; MTT  $11,42 \pm 3,86$  с; TTP  $37,54 \pm 7,66$  с; MSI -  $1,77 \pm 0,44$  ед. HU/с, PS  $717,75 \pm 7,28$  мл/100г/мин. Все показатели достоверно отличались (p<0,005) от нормальных значений, достоверные отличия с аденокарциномой поджелудочной железы отсутствовали.

На цветных параметрических картах BF, BV и MSI метастатические узлы характеризовались синим окрашиванием, на карте PS – красным (рис. 10 а – в), аналогично опухоли в головке поджелудочной железы.

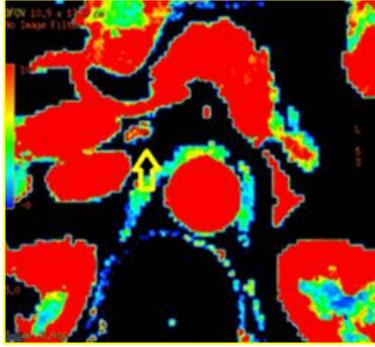


Рис. 9 а (Fig. 9 a)

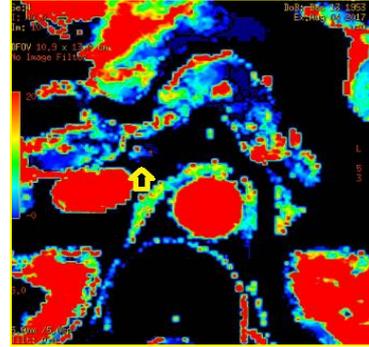


Рис. 9 б (Fig. 9 b)

**Рис. 9. ПКТ. Поджелудочная железа.**

а – Карта BF; б – карта PS. Лимфатический узел в норме (стрелки) характеризуется равномерным красным окрашиванием на карте BF, синим на карте PS.

**Fig. 9. PCT. Pancreas.**

а – BF map; б – PS map. The normal lymph node (arrows) is characterized by homogeneous red color on the BF map and blue on the PS map.

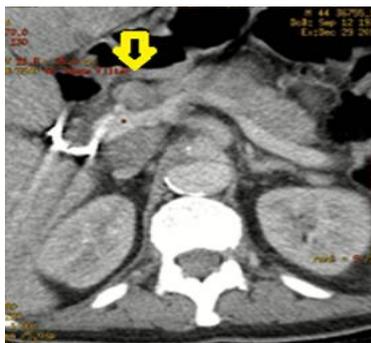


Рис. 10 а (Fig. 10 а)

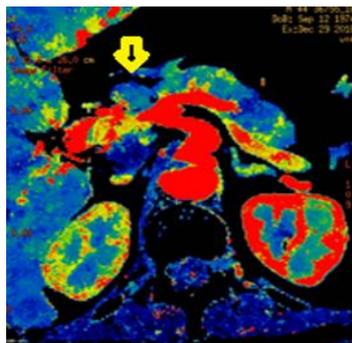


Рис. 10 б (Fig. 10 б)

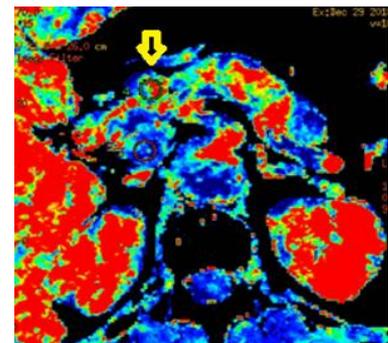


Рис. 10 в (Fig. 10 с)

**Рис. 10. ПКТ, поджелудочная железа.**

а – Аксиальная проекция, портовоенозная фаза. Лимфоузлы гепатодуоденальной связки увеличены. б – Карта MSI; в – карта PS. Лимфатический узел 8а группы характеризуется интенсивным синим окрашиванием на картах BF и MSI, красным на карте PS (стрелки).

**Fig. 10. PCT. Pancreas.**

а – axial view. Portal venous phase. Lymph nodes of the hepatoduodenal ligament are enlarged; б – MSI map; в – PS map. Group 8a lymph node is characterized by intense blue color on BF and MSI maps, red on PS map (arrows).

На графике «время – плотность» кривая в метастатических узлах характеризовалась отсутствием подъема и крайне слабым накоплением КВ (рис. 11).

На основании характерных признаков на цветных картах и числовых значений показателей тканевой перфузии у пациента с резектабельной опухолью при ПКТ был заподозрен метастаз в одиночном, не увеличенном и при стандартном протоколе внешне интактном лимфоузле (рис. 12).

В данном случае метастаз был подтвержден при гистологическом исследовании материала, взятого путем аспирационной биопсии под контролем ЭУС. Пациент перед ПДР прошел курс неoadьювантной химиотерапии и был успешно оперирован.

При стандартном протоколе КТ в 15 случаях в оценке вторичного поражения лимфатических узлов имели место ложноотрицательные результаты, в трех ложноположительные, диагностическая эффективность

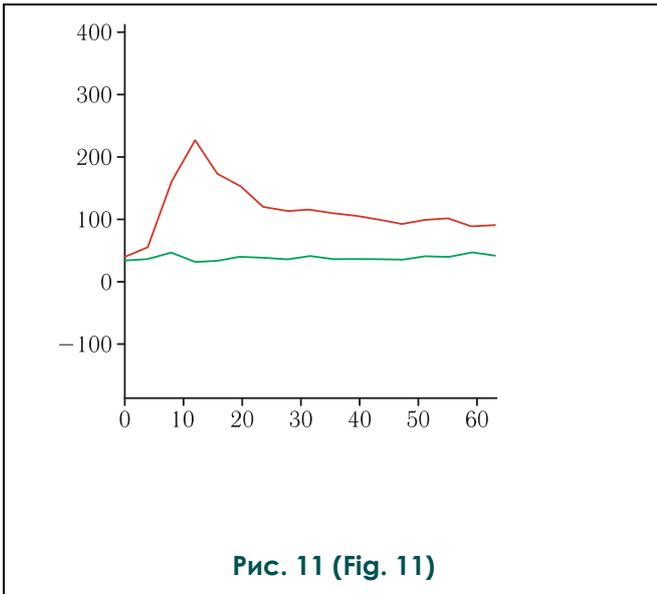


Рис. 11 (Fig. 11)

**Рис. 11. График «время – плотность».**

Кривая в брюшной аорте (№1), в метастатическом лимфоузле. Кривая №2 характеризуется отсутствием подъема, представлена практически прямой линией в диапазоне плотности от «0» до «50».

**Fig. 11. Time-density graph.**

The curve for the abdominal aorta (№1), for the metastatic lymph node (№2). Curve № 2 is characterized by the absence of a rise, and looks like an almost straight line in the density range from "0" to "50".

составила: чувствительность – 70,5%, специфичность – 92,3%, диагностическая точность

– 80%. При ПКТ ложноотрицательные результаты имели место в двух случаях, ложноположительный в одном, диагностическая эффективность оказалась выше и составила: чувствительность – 94,7%, специфичность – 97,2%, диагностическая точность – 96%.

**Обсуждение.**

На этапе предоперационного обследования для определения показаний к выполнению радикального оперативного вмешательства у пациентов с подозрением на аденокарциному поджелудочной железы для клиницистов является крайне важным дифференциальная диагностика с хроническим панкреатитом с подтверждением диагноза опухоли, определение операбельности и резектабельности. Возможности КТ, выполненной по стандартному протоколу, ограничены в выявлении изоденсных опухолей, на которые приходится от 14% до 27% всех аденокарцином ПЖ, оценке взаимоотношений с магистральными висцеральными сосудами и выявлении вторичного поражения лимфатических узлов. Включение в протокол ПКТ позволяет повысить диагностическую эффективность во всех этих случаях.

**Заключение.**

При ПКТ диагностическая эффективность в выявлении аденокарциномы поджелудочной железы составила: чувствительность – 98,7%, специфичность – 99,3%, диагностическая точность – 99%, в выявлении метастатического поражения лимфатических узлов: чувствительность – 94,7%, специфичность – 97,2%, диагностическая точность –

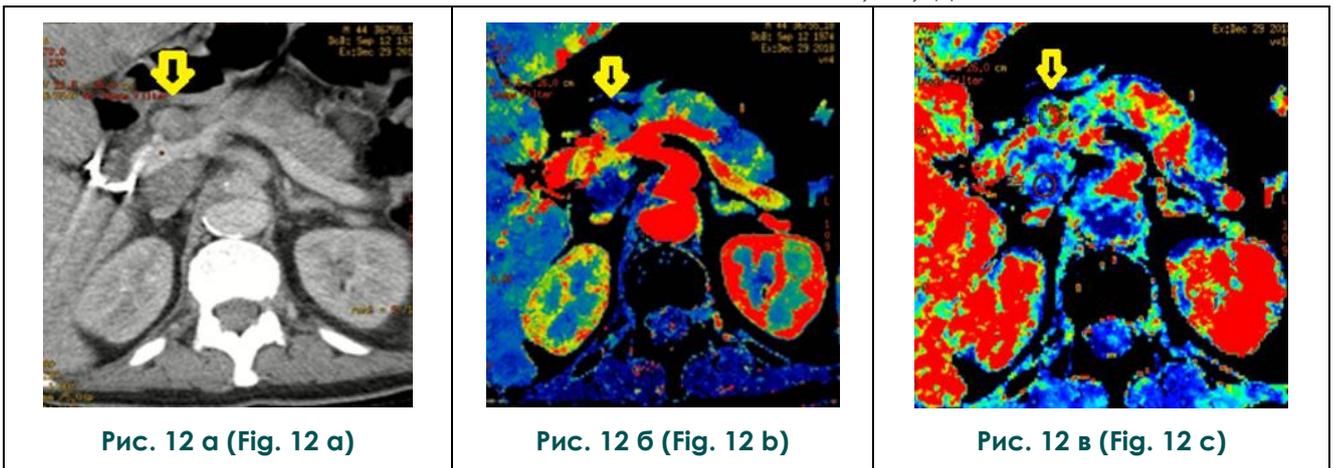


Рис. 12 а (Fig. 12 а)

Рис. 12 б (Fig. 12 б)

Рис. 12 в (Fig. 12 с)

**Рис. 12. ПКТ, поджелудочная железа.**

а – Карта MSI. Лимфатический узел 8p группы не увеличен, характеризуется синим окрашиванием (стрелка); б – карта PS. Красное окрашивание лимфоузла. в – График «время – плотность».

**Fig. 12. PCT. Pancreas.**

а – MSI map; б – PS map; в – time-density graph. Group 8a lymph node is characterized by intense blue color on MSI maps, red on PS map (arrows). The curve for the abdominal aorta (№1), for the metastatic lymph node (№2). Curve № 2 is characterized by the absence of a rise, and looks like an almost straight line in the density range from "0" to "50".

96%, оказалась выше в сравнении со стандартным протоколом КТ. Таким образом, перфузионная компьютерная томография является высокоинформативным методом выявления и предоперационного стадирования аденокарциномы поджелудочной железы, должна входить в алгоритм обследования при сомнительных данных стандартного

протокола КТ.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Кубышкин В.А. Рекомендации по обследованию и лечению больных протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы. Ассоц. гепатобилиарных хирургов стран СНГ. М., 2014. 44 с.
2. Кармазановский Г.Г. Дифференциальная диагностика и определение резектабельности рака поджелудочной железы с помощью МСКТ и МРТ. *Анналы хирургической гепатологии.* 2019; 24 (3): 22-35. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019322-35>
3. Шима В., Коэльблингер К. Аденокарцинома поджелудочной железы: выявление, определение стадии и дифференциальная диагностика. *Медицинская визуализация.* 2015; (5): 52-72.

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с.
5. Grözinger G., Grözinger A., Horger M. The role of volume perfusion CT in the diagnosis of pathologies of the pancreas. *Rofo.* 2014; 186 (12): 1082-93. doi: 10.1055/s-0034-1384876.
6. Нерестюк Я.И. КТ-перфузия при опухолях поджелудочной железы. *Медицинская визуализация.* 2015; (3): 57-67.

**References:**

1. Kubyshkin V.A. Recommendations for the examination and treatment of patients with ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Assoc. hepatobiliary surgeons of the CIS countries.* M., 2014. 44 p. (in Russian).
2. Karmazanovsky G.G. Differential diagnosis and analysis of pancreatic cancer resectability using CT and MRI. *Annals of HPB Surgery.* 2019; 24 (3): 22-35 <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019322-35> (in Russian).
3. Schima W., Koelblmger C. Pancreatic Adenocarcinoma: Detection, Staging and Differential Diagnosis. *Medical Visualization.* 2015; (5): 52-72 (in Russian).

4. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). *MNIOI im. P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIRC" of the Ministry of Health of Russia,* 2018. 250 p. (in Russian).
5. Grözinger G, Grözinger A, Horger M. The role of volume perfusion CT in the diagnosis of pathologies of the pancreas. *Rofo.* 2014; 186 (12): 1082-93. doi: 10.1055/s-0034-1384876.
6. Nerestyuk Y.I. CT Perfusion of Pancreatic Tumors. *Medical Visualization.* 2015; (3): 57-67 (in Russian).

**3D ЭНДОРЕКТАЛЬНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЯМОКИШЕЧНЫХ СВИЩЕЙ КРИПТОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С ОТСУТСТВУЮЩИМ ИЛИ ОБЛИТЕРИРОВАННЫМ НАРУЖНЫМ СВИЩЕВЫМ ОТВЕРСТИЕМ**

Киселев Д.О., Орлова Л.П., Зароднюк И.В., Аносов И.С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.  
г. Москва, Россия.

Оценить диагностическую информативность 3D ЭРУЗИ в диагностике свищей прямой кишки криптогенного происхождения при отсутствии или облитерации наружного свищевого отверстия.

**Материалы и методы.** Обследовано и прооперировано 111 больных свищами прямой кишки с отсутствующим или облитерированным наружным свищевым отверстием. Всем пациентам на предоперационном этапе выполнены 2D и 3D ЭРУЗИ, у 44 (67,7%) из них дважды – с целью динамического контроля. Данные 2D и 3D ЭРУЗИ сопоставлены с результатами интраоперационной ревизии.

**Результаты исследования.** При выявлении свищевого хода чувствительность 2D ЭРУЗИ составила 98,1%, 3D ЭРУЗИ – 100%. Обе методики продемонстрировали сходную диагностическую информативность при различных типах свищей ( $p>0,05$ ). Выявлена более высокая чувствительность 3D ЭРУЗИ в определении поражения подкожной порции наружного сфинктера (2D:70,5% vs 3D:100%  $p=0,002$ ). Частота правильного определения локализации внутреннего свищевого отверстия составила 95,4% при методике 3D и 86,9% при методике 2D, различия статистически значимы ( $p=0,025$ ). При интраоперационной ревизии диагностировано 97 затеков у 75 пациентов (67,6%), при 2D ЭРУЗИ – 90 затеков у 64 больных (57,6%), при 3D ЭРУЗИ – 101 гнойная полость у 72 больных (64,9%). Выявлены различия в чувствительности при выявлении затеков, рассчитанной на общее их количество (2D:82,5% vs 3D:96,9%;  $p=0,001$ ). Затеки были верно локализованы при 2D исследовании в 71 (88,8%) из 80 случаев, при 3D-исследовании – в 91 (96,8%) из 94 случаев (различия статистически значимы,  $p=0,037$ ).

**Выводы.** Эндоректальное ультразвуковое исследование с трехмерной реконструкцией изображения является наглядным методом предоперационной диагностики свищей прямой кишки, не имеет абсолютных противопоказаний, может выполняться неограниченное число раз, имеет высокую диагностическую эффективность и может быть рекомендовано к применению в диагностике прямокишечных свищей криптогенного происхождения, в том числе с отсутствующим или облитерированным наружным свищевым отверстием.

Ключевые слова: свищ прямой кишки, эндоректальное ультразвуковое исследование, хронический парапроктит, трехмерное эндоректальное ультразвуковое исследование.

Контактный автор: Киселев Д.О., e-mail: info@gnck.ru, dokiselev@yandex.ru

Для цитирования: Киселев Д.О., Орлова Л.П., Зароднюк И.В., Аносов И.С. 3D эндоректальная ультразвуковая диагностика прямокишечных свищей криптогенного происхождения с отсутствующим или облитерированным наружным свищевым отверстием. REJR 2021; 11(2):183-198. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-183-198.

Статья получена: 22.03.21

Статья принята: 12.05.21

3D ENDORECTAL ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF CRYPTOGENIC RECTAL FISTULAS WITH MISSING OR OBLITERATED EXTERNAL FISTULA OPENING

Kiselev D.O., Orlova L.P., Zarodnyuk I.V., Anosov I.S.

Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology. Moscow, Russia.

**Purpose.** To evaluate the diagnostic informativeness of 3D TRUS in the diagnosis of rectal fistulas of cryptogenic origin in the absence or obliteration of the external fistula opening. **Materials and methods.** 111 patients with rectal fistulas with missing or obliterated external fistulas were examined and operated on. All patients underwent 2D and 3D TRUS at the preoperative stage, and 44 (67.7%) of them were performed twice for the purpose of dynamic control. The 2D and 3D TRUS data were compared with the results of intraoperative revision.

**Results.** The detection of the fistulous 2D TRUS sensitivity was 98.1%, the 3D TRUS – 100%. Both methods demonstrated similar diagnostic information for different types of fistula ( $p>0.05$ ). A higher sensitivity of 3D TRUS was detected in determining the lesion of the subcutaneous portion of the external sphincter (2D:70.5% vs 3D: 100%  $p=0.002$ ). The frequency of correct determination of the localization of the internal fistula hole was 95.4% in 3D and 86.9% in 2D, the differences are statistically significant ( $p=0.025$ ). During the intraoperative revision, 97 occlusions were diagnosed in 75 (67.6%) patients, 90 occlusions in 64 (57.6%) patients with 2D TRUS, and 101 purulent cavities in 72 (64.9%) patients with 3D TRUS. Differences in the sensitivity of detection of abscesses, calculated for the total number of them (2D:82.5% vs 3D:96.9%;  $p=0.001$ ). Abscesses were correctly localized in a 2D study in 71(88.8%) of 80 cases, and in a 3D study in 91 (96.8%) of 94 cases (differences are statistically significant,  $p=0.037$ ).

**Conclusions.** Endorectal ultrasound with three-dimensional image reconstruction is a visual method for preoperative diagnosis of rectal fistulas, has no absolute contraindications, can be performed an unlimited number of times, has a high diagnostic efficiency and can be recommended for use in the diagnosis of rectal fistulas of cryptogenic origin, including those with a missing or obliterated external fistula opening.

Keywords: anal fistula, fistula in ANO, endorectal ultrasound examination, chronic paraproctitis, three-dimensional endorectal ultrasound examination.

Corresponding author: Kiselev D.O., e-mail: [info@gnck.ru](mailto:info@gnck.ru), [dokiselev@yandex.ru](mailto:dokiselev@yandex.ru).

For citation: Kiselev D.O., Orlova L.P., Zarodnyuk I.V., Anosov I.S. 3D endorectal ultrasound diagnostics of cryptogenic rectal fistulas with missing or obliterated external fistula opening. REJR 2021; 11(2):183-198. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-183-198.

Received: 22.03.21

Accepted: 12.05.21

Свищи прямой кишки криптогенного происхождения (свищи заднего прохода, хронический парапроктит) являются одним из наиболее часто встречающихся колопроктологических заболеваний. По данным литературы хроническим парапроктитом болеют до 40% всех колопроктологических больных [1 - 4]. Воспалительный процесс возникает в анальной крипте (внутреннее свищевое отверстие) и распространяясь на паракишечную клетчатку приводит к формированию свищевого хода, который может открываться наружным свищевым отверстием в области промежности (полные свищи) или оканчи-

ваться слепо (неполные внутренние свищи). Особое место занимают свищи прямой кишки с отсутствием или облитерацией наружного свищевого отверстия. В этих случаях дистальная часть свищевого хода может слепо заканчиваться, замещаться рубцовыми тканями или переходить в слепо заканчивающуюся полость, расположенную в клетчаточных пространствах [1, 3]. Так как хирургическое вмешательство является единственным радикальным способом лечения свищей прямой кишки, то проведение детальной предоперационной диагностики с применением современных инструментальных методов (ЭРУЗИ, МРТ) имеет решающее значение. И,

в первую очередь, это касается прямокишечных свищей с отсутствующим или облитерированным наружным свищевым отверстием, так как выполнение таких стандартных процедур, как зондирование свищевого хода, проба с красителем, в этих случаях крайне затруднено или невозможно вовсе. Применение инструментальных методов диагностики свищей прямой кишки может кардинально повлиять на выбор тактики хирургического лечения, что в последующем позволит предупредить такие осложнения, как рецидив свища и анальная инконтиненция [1, 5 - 8]. Большое количество публикаций посвящено диагностике прямокишечных свищей с помощью ЭРУЗИ в В-режиме (далее 2D) [4, 5, 6, 8, 9, 10]. Вопросы диагностических возможностей трехмерного эндоректального ультразвукового исследования (далее 3D) при свищах прямой кишки, освещены в меньшей степени [11, 12, 13], что и послужило поводом для проведения специального исследования.

**Цель исследования.**

Оценить диагностическую информативность 3D ЭРУЗИ в диагностике свищей прямой кишки криптогенного происхождения при отсутствии или облитерации наружного свищевого отверстия.

**Материалы и методы.**

В исследование включено 111 пациентов, обследованных и пролеченных в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России за период с ноября 2017 года по февраль 2019 года по поводу прямокишечных свищей криптогенного происхождения с отсутствующим или облитерированным наружным свищевым отверстием. Среди больных было 40 женщин (36%) и 71 мужчина (64%); средний возраст пациентов составил 40,3± 19,4 года. Ранее 62 пациентам (55,8%) производилось хирургическое вскрытие острого парапроктита в сроки от 14 до 55 дней до настоящей госпитализации. Отбор пациентов в исследование проводился в соответствии со следующими критериями.

**Критерии включения:**

1. Свищи криптогенного происхождения с отсутствующим или облитерированным наружным свищевым отверстием.
2. Возможность проведения УЗИ с применением двух- и трехмерного эндоректального ультразвукового исследования.
3. Письменное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии не включения:**

1. Свищи прямой кишки не криптогенного происхождения.
2. Полные криптогенные свищи прямой

кишки.

**Критерии исключения:**

1. Пациенты с прямокишечными свищами криптогенного происхождения, которым не выполнялось хирургическое вмешательство в «НМИЦ колопроктологии».
2. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялись 2D ЭРУЗИ и 3D ЭРУЗИ исследования. Подготовка пациентов включала однократную очистительную клизму утром в день исследования готовым препаратом на основе натрия гидрофосфата гептагидрата и натрия дигидрофосфата моногидрата в объеме 120 миллилитров. Исследование проводилось в коленно-локтевом положении и редко – лежа на левом боку. 2D ЭРУЗИ выполнялось в режиме реального времени с использованием линейного ригидного датчика частотой 9-11МГц, на приборе Hi Vision Preuris Hitachi (Япония). На датчик предварительно герметично надевался одноразовый резиновый баллон, с последующим введением его в просвет прямой кишки на глубину до 10 см от края анального канала и заполнением баллона дистиллированной водой. Линейный эндоректальный датчик позволял расположить сканирующую поверхность непосредственно на анатомических структурах стенки прямой кишки и анального канала, обеспечивая тем самым высокое пространственное разрешение. Последовательное исследование анатомических структур проводилось с помощью прокручивания датчика по всей окружности анального канала и прямой кишки. Средняя продолжительность сканирования составила 10 минут. Далее этому же пациенту проводилось 3D ультразвуковое исследование радиальным механическим датчиком частотой 13-16 МГц, на приборе Profocus (производство фирмы BK Medical, Дания). На датчик предварительно надевался резиновый баллон, заполненный ультразвуковым гелем. Датчик вводился в просвет прямой кишки на глубину до 10 см от края анального канала и выполнялась циркулярная механическая запись зоны интереса в течение 50-60 секунд. Сканирование включало получение большого числа (от 240 до 300) последовательных трансаксиальных двухмерных срезов на протяжении 70 мм с интервалом сканирования 0,15 мм или 0,2 мм, что обеспечивало получение трехмерных изображений. Средняя продолжительность сканирования составила 50 секунд. Затем, в отсутствие пациента и в удобное для исследователя время, полученные трехмерные данные, представленные в

виде «куба», обрабатывались непосредственно на ультразвуковом приборе или на компьютере со специальным программным обеспечением (рис. 1). Работа с «кубом» позволяла преломлять его плоскости, как в верхней-нижней коронарной, левой- правой сагиттальной плоскостях, так и в передней-задней аксиальной плоскости, а также комбинировать плоскости между собой.

При ЭРУЗИ оценивали следующие параметры:

- протяженность и ширина свищевого хода;
- тип свища;
- ход свища относительно порций наружного сфинктера;
- внутреннее свищевое отверстие и его локализация;
- локализация и количество затеков;
- степень фиброзных изменений сфинктера.

Тип свища определяли в соответствии с классификацией прямокишечных свищей, опубликованной в клинических рекомендациях по колопроктологии [14]:

- интрасфинктерный свищ (располагается в межсфинктерном пространстве);
- трансфинктерный свищ (вовлекает любую порцию наружного сфинктера: подкожную, поверхностную, глубокую);
- экстрасфинктерный свищ (проходит вне порций наружного сфинктера).

По локализации внутреннего отверстия в анальном канале свищи классифицировались как задние, передние, боковые [14].

Все пациенты, вошедшие в исследование, были оперированы в НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих. Выполнены радикальные хирургические вмешательства: иссечение свища, иссечение свища в просвет кишки с ушиванием сфинктера, иссечение свища с пластикой внутреннего свищевого отверстия полнослойным лоскутом стенки прямой кишки. У 44 больных (67,7%) с пельвио-ректальными и ишиоанальными затеками оперативное лечение проводилось в два этапа. На первом этапе выполнялись вскрытие и дренирование затеков с проведением дренирующей лигатуры; на втором – радикальная операция с ликвидацией свища. ЭРУЗИ у данной группы больных проводилось до первого оперативного вмешательства и перед второй операцией с целью динамического контроля.

Данные 2D и 3D ЭРУЗИ были сопоставлены с результатами интраоперационной ревизии.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью математического

пакета «Stata 11» на основе базы данных, созданной в программе Excel и включала определение чувствительности, специфичности, точности, положительной прогностической ценности, отрицательной прогностической ценности. Статистическую оценку выявленных различий проводили с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$ , для малых выборок применяли точный критерий Фишера. Рассчитывали точное значение  $p$  (различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ ).

#### Результаты исследования.

Свищевой ход при 2D и 3D ЭРУЗИ визуализировался в виде лентовидной или трубчатой структуры пониженной эхогенности, заполненной в зависимости от фазы воспалительного процесса гипо-, изо- или анэхогенным содержимым (рис. 2). Проксимальная часть свищевого хода прослеживалась от внутреннего свищевого отверстия, а дистальная часть заканчивалась слепо в околопрямокишечной клетчатке или переходила в анэхогенную полость затека. При 3D-методике свищевой ход был выявлен у всех пациентов, при 2D- исследовании отмечено два ложноотрицательных результата, обусловленных в каждом из случаев наличием короткого и частично облитерированного свищевого хода (табл. №1).

При определении типа свища обе ультразвуковые методики продемонстрировали высокую диагностическую информативность (табл. №2). Допущенные при каждой из них как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты были обусловлены сложностями в интерпретации хода свища:

- между лобково-прямокишечной мышцей и глубокой порцией наружного сфинктера при дифференциации экстрасфинктерных и трансфинктерных свищей;
- между поверхностной порцией наружного сфинктера и межсфинктерным пространством при дифференциации трансфинктерных и интрасфинктерных свищей.

Статистически значимых различий между 2D и 3D ЭРУЗИ при выявлении различных типов свищей не отмечено (табл. №3).

Оценка вовлечения порций наружного сфинктера выявила более высокую чувствительность 3D ЭРУЗИ в определении поражения подкожной порции (2D:70,5% vs 3D:100%,  $p=0,002$ ), по остальным показателям статистически значимых различий между 2D и 3D методиками не отмечено (табл. №4, №5). Диагностические ошибки при каждом из исследований были, по-видимому, связаны с пограничным прохождением свищевого хода между различными порциями

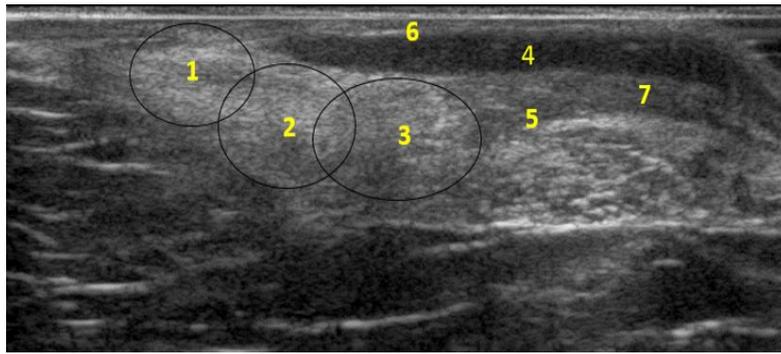


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

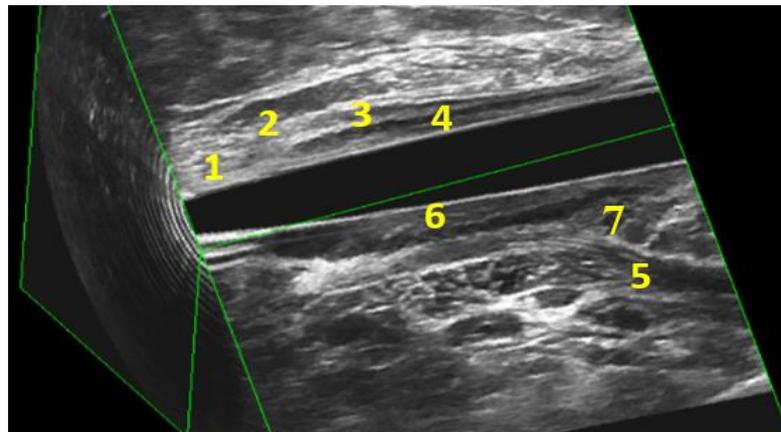


Рис. 1 б (Fig. 1 б)

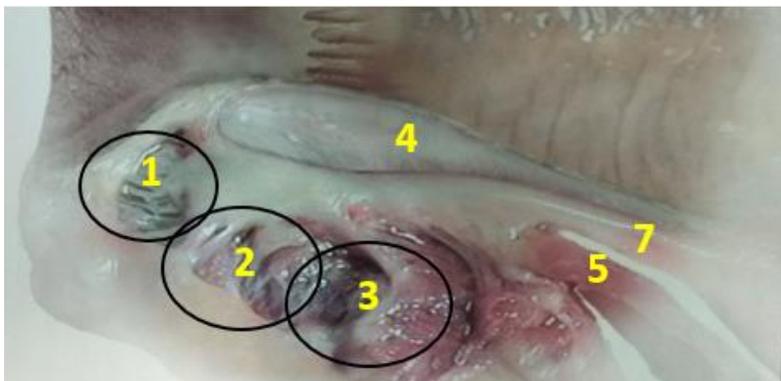


Рис. 1 в (Fig. 1 с)

**Рис. 1. Анальный канал.**

а – Ультрасонограмма анального канала в В-режиме, сагиттальная плоскость; б –реконструкция трехмерного изображения, сагиттальная плоскость; в – макропрепарат анального канала, сагиттальная плоскость; 1 – наружный сфинктер (подкожная порция), 2 – наружный сфинктер (поверхностная порция), 3 – наружный сфинктер (глубокая порция), 4 – внутренний сфинктер, 5 – леватор, 6 – зубчатая линия, 7 – продольная мышца.

**Fig. 1. Anal canal.**

а - ultrasonogram of the anal canal in B-mode, sagittal view; в - reconstruction of a three-dimensional image, sagittal view; с - macropreparation of the anal canal, sagittal view. 1 -external anal sphincter (subcutaneous portion), 2 - external anal sphincter (surface portion), 3 -external anal sphincter (deep portion), 4 - internal anal sphincter, 5 - levator, 6 - toothed line, 7 -longitudinal muscle.



Рис. 2 а (Fig. 2 a)

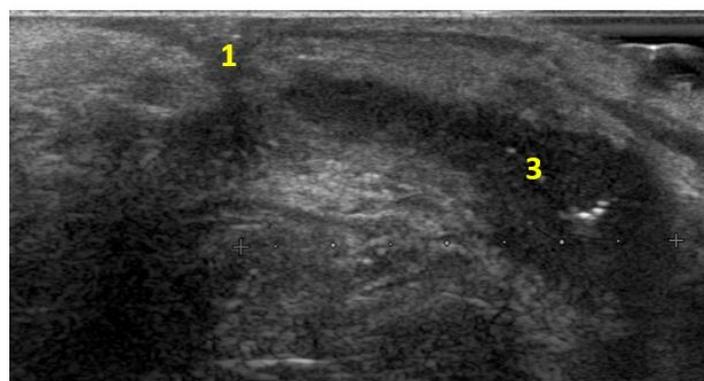


Рис. 2 б (Fig. 2 b)

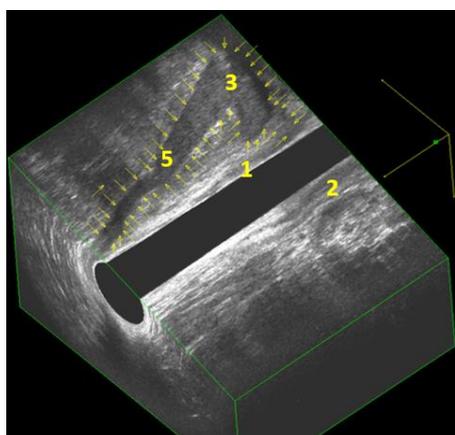


Рис. 2 в (Fig. 2 c)

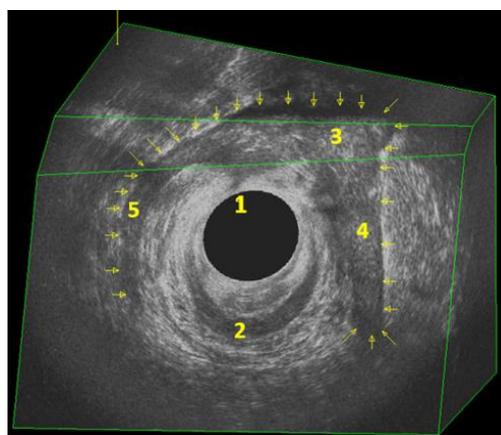


Рис. 2 г (Fig. 2 d)

**Рис. 2. Экстрасфинктерный свищ прямой кишки.**

а - 2D ЭРУЗИ, сагиттальная плоскость; б - 2D ЭРУЗИ, коронарная плоскость; в - 3D ЭРУЗИ, коронарная плоскость; г - 3D ЭРУЗИ, коронарная, аксиальная и сагиттальная плоскости. 1 - внутреннее свищевое отверстие, 2 - внутренний сфинктер, 3 - пельвио-ректальный затек, 4 - ишио-анальный затек, 5 - свищевой ход.

**Fig. 2. Extrasphincteric perianal fistula.**

а - 2D TRUS, sagittal view; в - 2D TRUS, coronal view; с - 3D TRUS, coronal view; д - 3D TRUS, coronal, axial and sagittal views. 1 - internal opening, 2 - internal anal sphincter, 3 - pelvirectal abscess, 4 - ischio-anal abscess, 5 - perianal fistula.

**Таблица №1. Диагностическая эффективность 2D и 3D ЭРУЗИ в выявлении свищевого хода (n=111).**

Методика	ИП	ИО	ЛП	ЛО	n	Чувст.	Спец.	Точн.	ППЦ	ОПЦ
2D	109	0	0	2	111	98,1%	-	98,1%	100%	-
3D	111	0	0	0	111	100%	-	100%	100%	-
2D vs 3D*						p=0,498		p=0,498	p=1	

\*сравнение по критерию Фишера (df=1)

Примечания: ИП – истинно положительные результаты, ЛП - ложноположительные, ИО - истинно отрицательные, ЛО - ложноотрицательные, Чувств. - чувствительность, Спец.- специфичность, Точн. – точность, ППЦ - положительная прогностическая ценность, ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность.

**Таблица №2. Диагностическая информативность 2D и 3D ЭРУЗИ в определении типа свища (n=111).**

Методика	Тип свища	ИП	ИО	ЛП	ЛО	n	Чувст.	Спец.	Точн.	ППЦ	ОПЦ
2D	Интра	22	85	2	2	111	91,6%	97,7%	96,3%	91,6%	97,7%
	Транс	48	57	2	4	111	92,3%	96,6%	94,5%	96%	93,4%
	Экстра	34	75	1	1	111	97,1%	98,6%	98,1%	97,1%	98,6%
3D	Интра	23	87	0	1	111	95,8%	100,0%	99,1%	100,0%	98,8%
	Транс	52	58	1	0	111	100,0%	98,3%	99,1%	98,1%	100,0%
	Экстра	35	76	0	0	111	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Примечания: ИП – истинно положительные результаты, ЛП - ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО - ложноотрицательные, Чувств. - чувствительность, Спец.- специфичность, Точн. – точность, ППЦ - положительная прогностическая ценность, ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность, Интра. - интрасфинктерный, Транс. - трансфинктерный, Экстра. - экстрафинктерный.

**Таблица №3. Сравнение диагностической информативности 2D и 3D ЭРУЗИ при различных типах свищей (n=111).**

Показатель	Интра 2D/Интра 3D*	Транс 2D/Транс 3D*	Экстра 2D/Экстра 3D*
Чувствительность	91,6% vs 95,8% p=1	92,3% vs 100% p=0.117	97,1% vs 100% p=0.5
Специфичность	97,7% vs 100% P=0.248	96,6% vs 98,3% p=0.9	98,6% vs 100% p=0.5
Точность	96,3% vs 99,1% p=0,37	94,5% vs 99,1% p=0,119	98,1% vs 100% p=0,498

\*сравнение по критерию Фишера (df=1)

Примечания: Интра - интрасфинктерный, Транс - трансфинктерный, Экстра - экстрафинктерный.

**Таблица №4. Диагностическая эффективность 2D и 3D ЭРУЗИ в оценке степени вовлечения порций наружного сфинктера у больных свищами прямой кишки (n=111).**

Методика	Порция наружного сфинктера	ИП	ИО	ЛП	ЛО	Чувст.	Спец.	Точн.	ППЦ	ОПЦ
2D	подкожная	12	92	2	5	70,5%	97,8%	93,6%	85,7%	94,8%
	поверхностная	19	88	4	0	100%	95,6%	96,3%	82,6%	100%
	глубокая	13	95	0	3	81,2%	100%	97,2%	100%	96,9%
3D	подкожная	16	93	2	0	100%	98,9%	98,1%	88,8%	100%
	поверхностная	19	91	0	1	95%	100%	99%	100%	98,9%
	глубокая	16	95	0	0	100%	100%	100%	100%	100%

Примечания: ИП – истинно положительные результаты, ЛП – ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО – ложноотрицательные, Чувств. - чувствительность, Спец.- специфичность, Точн. – точность, ППЦ - положительная прогностическая ценность, ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность.

наружного сфинктера, а также между глубокой порцией сфинктера и лобково-прямокишечной мышцей.

Внутреннее свищевое отверстие при 2D-исследовании определялось как локальный дефект внутреннего сфинктера пониженной эхогенности с наличием точечных гиперэхогенных включений (пузырьки газа), а внутренний сфинктер визуализировался как гипоехогенная линейная структура, циркулярно окружающая анальный канал. На 3D ЭРУЗИ в аксиальной плоскости внутренний сфинктер дифференцировался в виде кольца пониженной эхогенности, а внутреннее свищевое отверстие как гипоехогенный дефект, направленный в просвет анального канала и нарушающий его целостность.

При 3D-исследовании внутреннее свищевое отверстие диагностировано у всех пациентов, при 2D-исследовании отмечено четыре ложноотрицательных результата. Допущенные ошибки, по-нашему мнению, обусловлены наличием крупных ишиоанальных затеков, которые деформировали стенку кишки и затрудняли визуализацию внутреннего свищевое отверстия при осмотре только в продольном сечении. Статистически значимых различий между двумя методиками не выявлено (табл. №6). 3D ЭРУЗИ показало более высокую диагностическую информативность в оценке локализации внут-

реннего свищевого отверстия (рис. 3). Частота правильного определения локализации внутреннего свищевое отверстия составила 95,4% при методике 3D и 86,9% при методике 2D. Различия статистически значимы (p=0,025) (табл. №7, №8).

Затеки (гнойные полости) визуализировались в виде отграниченных жидкостных скоплений размерами от 5 мм до 40x42 мм, заполненных содержимым различной эхогенности и расположенных межсфинктерно, подслизисто, а также в клетчаточных пространствах малого таза. При интраоперационной ревизии диагностировано 97 затеков у 75 пациентов (67,6%), при 2D ЭРУЗИ – 90 затеков у 64 больных (57,6%), при 3D ЭРУЗИ – 101 гнойная полость у 72 больных (64,9%). У 25 пациентов (22,5%) выявлено сочетание нескольких затеков различной локализации (рис. 4).

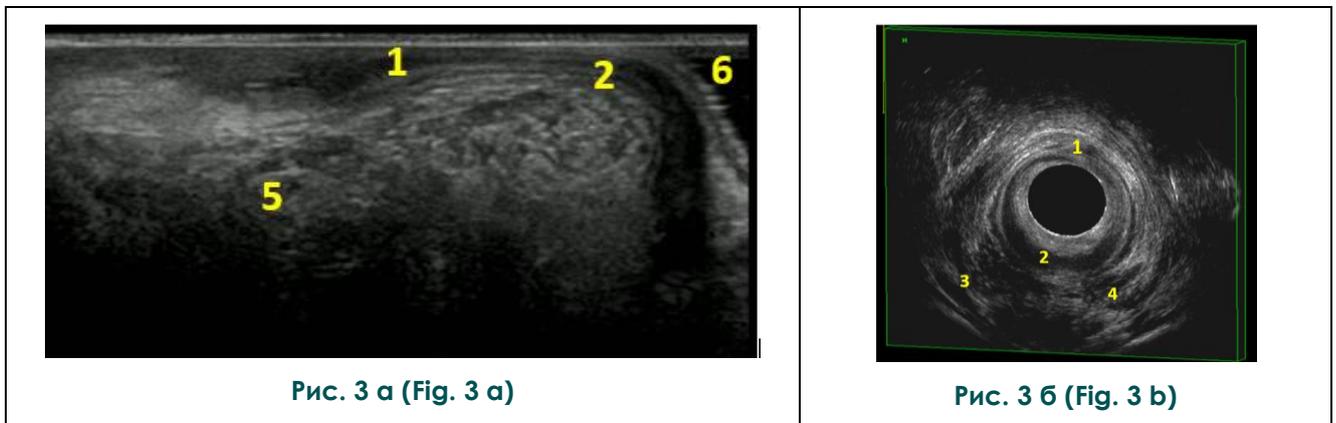
При сопоставлении с данными интраоперационной ревизии отмечено 9 ложноотрицательных и 8 ложноположительных результатов при 2D ЭРУЗИ и 3 ложноотрицательных и 4 ложноположительных при 3D ЭРУЗИ (табл. №9). Ложноотрицательные результаты при каждой из методик были связаны с наличием небольших затеков, визуализация которых была особенно затруднена при сканировании только в продольном сечении. В случае ложноположительных результатов расширение свищевое хода или

его изгиб ошибочно трактовались как затек. 2D и 3D ЭРУЗИ продемонстрировали сход

**Таблица №5. Сравнение диагностической эффективности 2D и 3D ЭРУЗИ в оценке степени вовлечения порций наружного сфинктера (n=111).**

Порция наружного сфинктера	Чувствительность	Специфичность	Точность
Подкожная (2D vs 3D)*	70,5% vs 100% p=0.002	97,8% vs 98,9% p=1	93,6% vs 98,1% p=0.171
Поверхностная (2D vs 3D)*	100% vs 95% p=1	95,6% vs 100% p=0.121	96,3% vs 99% p=0.369
Глубокая (2D vs 3D)*	81,2% vs 100% p=0.226	100% vs 100% p=1	96,9% vs 100% p=0.123

\*сравнение по критерию Фишера (df=1)



**Рис. 3. Визуализация внутреннего свищевого отверстия.**  
 а - 2D ЭРУЗИ, сагиттальная плоскость; б - 3D ЭРУЗИ, аксиальная плоскость. 1 - внутреннее свищевое отверстие, 2 - внутренний сфинктер, 3 - левая ножка леватора, 4 - правая ножка леватора, 5 - наружный сфинктер (глубокая порция), 6 - просвет прямой кишки.

**Fig. 3. Visualization internal opening.**  
 а - 2D TRUS, sagittal view; в - 3D TRUS, axial view. 1 - internal opening, 2 - internal anal sphincter, 3 - left leg levator, 4 - right leg levator, 5 - external anal sphincter (deep portion), 6 - rectal lumen.

**Таблица №6. Диагностическая информативность 2D и 3D ЭРУЗИ в выявлении внутреннего свищевого отверстия у больных свищами прямой кишки (n=111).**

Методика	ИП	ИО	ЛП	ЛО	n	Чувств.	Спец.	Точн.	ППЦ	ОПЦ
2D	107	0	0	4	111	96,3%	-	96,3%	100%	-
3D	111	0	0	0	111	100,0%	-	100%	100%	-
2D vs 3D*						p=0,122		p=0,122	p=1	

\* сравнение по критерию Фишера (df=1)

Примечания: ИП – истинно положительные результаты, ЛП - ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО - ложноотрицательные, Чувств. - чувствительность, Спец.- специфичность, Точн. - точность, ППЦ - положительная прогностическая ценность, ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность.

**Таблица №7. Частота совпадений и расхождений 2D и 3D ЭРУЗИ с данными интраоперационной ревизии в локализации внутреннего свищевого отверстия.**

Методика	Локализация* внутреннего свищевого отверстия	Число совпадений с данными интраоперационной ревизии Абс. значение (%)	Число расхождений с данными интраоперационной ревизии Абс. значение (%)
2D	Передняя	26 (24,3%)	4 (3,8%)
	Задняя	59 (55,1%)	2 (1,8%)
	Боковая	8 (7,5%)	8 (7,5%)
	Всего**	93 (86,9%)	14 (13,1%)
3D	Передняя	30 (27%)	2 (1,8%)
	Задняя	65 (58,5%)	1 (0,9%)
	Боковая	11 (9,9%)	2 (1,8%)
	Всего***	106 (95,4%)	5 (4,6%)

\* по локализации крипты, вовлеченной в воспалительный процесс

\*\* При 2D внутреннее свищевое отверстие выявлено у 107 пациентов

\*\*\* При 3D внутреннее свищевое отверстие выявлено у 111 пациентов

**Таблица №8. Сравнение диагностической эффективности 2D и 3D ЭРУЗИ в определении локализации внутреннего свищевого отверстия.**

Показатель	2D	3D	2D vs 3D*
Частота правильного определения локализации внутреннего свищевого отверстия	93/107 (86,9%)	106/111 (95,4%)	p=0,025

\* сравнение по критерию  $\chi^2$

**Таблица №9. Диагностическая информативность 2D и 3D ЭРУЗИ в выявлении затеков у больных свищами прямой кишки (n=111).**

Методика	ИП	ИО	ЛП	ЛО	n	Чувств.	Спец.	Точн.	ППЦ	ОПЦ
2D	64	30	8	9	111	87,6%	78,9%	84,6%	88,8%	76,9%
3D	72	32	4	3	111	96%	88,8%	93,6%	94,7%	91,4%
2D vs 3D*						p=0,076	p=0,35	p=0,077	p=0,23	p=0,11

\*сравнение по критерию Фишера (df=1)

Примечания: ИП – истинно положительные результаты, ЛП - ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО - ложноотрицательные, Чувств. - чувствительность, Спец.- специфичность, Точн. – точность, ППЦ - положительная прогностическая ценность, ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность.

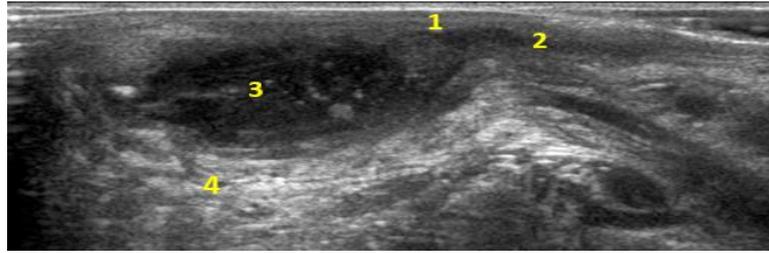


Рис. 4 а (Fig. 4 а)

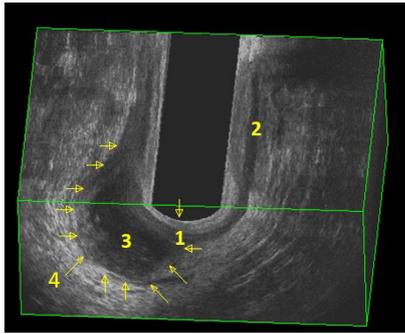


Рис. 4 б (Fig. б)

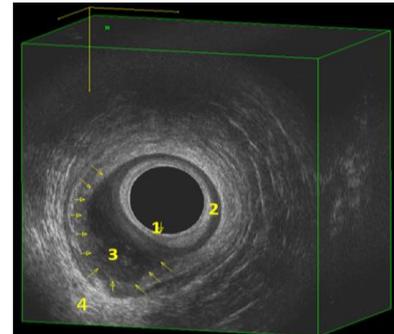


Рис. 4 в (Fig. 4 с)

**Рис. 4. Интрасфинктерный свищ прямой кишки с межсфинктерным и подслизистым затеками.**

а - 2D ЭРУЗИ, сагиттальная плоскость; б - 3D ЭРУЗИ, аксиальная и коронарная плоскости; в - 3D ЭРУЗИ, аксиальная плоскость. 1 - внутреннее свищевое отверстие, 2 - внутренний сфинктер, 3 - межсфинктерный и подслизистый затеки, 4 - наружный сфинктер (поверхностная порция).

**Fig. 4. Intrasphincteric perianal fistula with submucosal abscess.**

а - 2D TRUS, sagittal view; в - 3D TRUS, axial and coronal views; с - 3D TRUS, axial view. 1 - internal opening, 2 - internal anal sphincter, 3 - submucosal abscess, 4 - external anal sphincter (surface portion).

**Таблица №10. Частота совпадений и расхождений 2D и 3D ЭРУЗИ с данными интраоперационной ревизии в локализации выявленных затеков.**

	Локализация затека	Число совпадений с данными интраоперационной ревизии Абс. значение (%)	Число расхождений с данными интраоперационной ревизии Абс. значение (%)
2D	межсфинктерный	13 (16,2%)	3 (3,7%)
	подслизистый	4 (5%)	2 (2,5%)
	пельвиоректальный	26 (32,6%)	1 (1,2%)
	ишиоанальный	16 (20%)	-
	подкожный	12 (15%)	3 (3,8%)
	Всего*	71 (88,8%)	9 (11,2%)
3D	межсфинктерный	17 (18,1%)	1 (1,1%)
	подслизистый	6 (6,4%)	-
	пельвиоректальный	31 (32,9%)	-
	ишиоанальный	24 (25,5%)	1 (1,1%)
	подкожный	13 (13,7%)	1 (1,1%)
	Всего**	91 (96,8%)	3 (3,2%)

\* При 2D выявлено 80 из 97 затеков, диагностированных при интраоперационной ревизии;

\*\* При 3D выявлено 94 из 97 затеков, диагностированных при интраоперационной ревизии

ные диагностические показатели в выявлении затеков при расчете на общее количество пациентов (статистически значимых различий не отмечено, табл. №9). При сравнении чувствительности, рассчитанной на общее количество затеков, методика 3D была более информативной, чем методика 2D. При 2D ЭРУЗИ выявлено 80 (82,5%) из 97 затеков, обнаруженных при интраоперационной ревизии, при 3D ЭРУЗИ – 94 (96,9%) из 97 затеков (различия в чувствительности, рассчитанной на общее количество затеков, статистически значимы по критерию  $\chi^2$ ,  $p=0,001$ ). Выявленные затеки были верно локализованы при 2D-исследовании в 71 (88,8%) из 80 случаев, при 3D- исследовании в 91(96,8%) из 94 случаев (различия статистически значимы,  $p=0,037$ , табл. №10, №11). Ошибки в определении локализации возникали при расположении затеков на границе между клетчаточными пространствами таза, а также между межсфинктерным и клетчаточными пространствами.

при двухэтапном хирургическом лечении. При 2D ЭРУЗИ измеряли два размера затека при сканировании в продольном сечении, при 3D ЭРУЗИ – объем затека при работе с «кубом» (табл. №13).

**Обсуждение.**

Свищи прямой кишки криптогенного происхождения с отсутствием или облитерацией наружного свищевого отверстия занимают особое место в предоперационной диагностике. Выполнение традиционных диагностических исследований (зондирование свищевого хода, проба с красителем, фистулография) у данной группы больных, как правило, невозможно. В то же время точность предоперационной оценки всех характеристик свищевого хода и правильное восприятие хирургом патологических изменений анального канала является ключевым моментом в выборе оптимальной тактики оперативного лечения. На сегодняшний день для решения этой задачи применяются два основных метода инструментальной диагно-

<b>Таблица №11. Сравнение диагностической эффективности методик 2D и 3D ЭРУЗИ в определении локализации затеков.</b>			
Показатель	2D	3D	2D vs 3D *
Частота правильного определения локализации затека	71/80 (88,8%)	91/94 (96,7%)	$p=0,037$
*сравнение по критерию $\chi^2$			
<b>Таблица №12. Характеристика рубцовых изменений анального сфинктера по данным 3D ЭРУЗИ у 9 больных свищами прямой кишки.</b>			
Показатель	3D ЭРУЗИ		
Среднее значение объема рубцовых тканей	1,42± 0,52 куб.см		
Эхогенность	Повышенная или смешанная		
Характер контуров	Без четких границ		
Мышечные волокна в зоне изменений	Частично или полностью отсутствуют (замещены тканями повышенной или смешанной эхогенности)		

Рубцовые изменения анального сфинктера оценивались при 3D ЭРУЗИ в полуавтоматическом режиме с определением объема рубцовых тканей (рис. 5). Выраженные рубцовые изменения дистальной части внутреннего сфинктера, а также подкожной, поверхностной и глубокой порций наружного сфинктера выявлены у 9 (8,1%) из 111 больных (табл. №12).

Динамическое наблюдение с целью контроля полноценного дренирования затеков и точного расположения лигатуры относительно волокон наружного сфинктера проводилось у 44 пациентов (39,6%) с пельвио-ректальными и ишиоанальными затеками

стихи – МРТ малого таза и ЭРУЗИ. Магнитно-резонансная томография благодаря высокой мягкотканой контрастности и получению изображений в трех плоскостях позволяет получать ценную информацию о расположении свищевого хода относительно клетчаточных пространств таза и порций наружного сфинктера, о локализации внутреннего свищевого отверстия и затеков [15, 16]. Вместе с тем, метод имеет ряд недостатков: длительное время сканирования (20-30 минут), необходимость внутривенного контрастирования, довольно высокая стоимость исследования. Эндоректальное ультразвуковое исследование в В-режиме (2D ЭРУЗИ) занимает

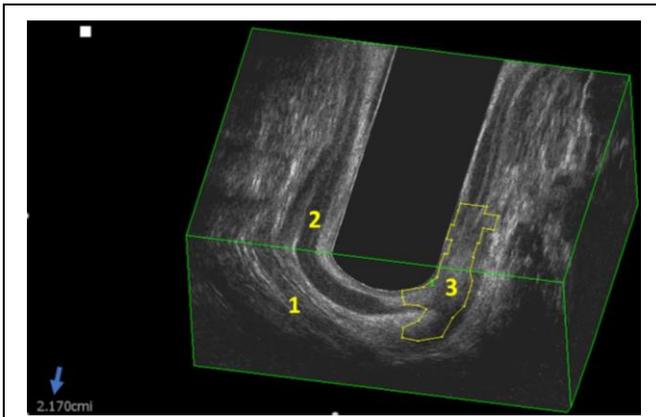


Рис. 5 (Fig. 5)

**Рис. 5. 3D ЭРУЗИ анального канала с полуавтоматическим определением объема рубцовых изменений внутреннего и наружного сфинктера.**

Аксиальное, коронарное и сагитальное сечение. 1 - наружный сфинктер (глубокая порция), 2 - внутренний сфинктер, 3 - рубцовые изменения, стрелка - объем рубцовых тканей.

**Fig. 5. 3D TRUS of the anal canal with semi-automatic determination of the volume of scar changes in the internal and external sphincter.**

cCoronal, axial and sagittal views. 1 - external anal sphincter (deep portion), 2 - internal anal sphincter, 3 - cicatricial change, arrow - volume of cicatricial tissue.

2D ЭРУЗИ. Несомненным преимуществом 3D-исследования является более короткое (в среднем 50-60 секунд) время сканирования по сравнению с методикой 2D (в среднем 10 минут). Кроме того, в отличие от линейного, радиальный датчик не требует последовательного прокручивания в просвете анального канала в момент сканирования, что уменьшает болезненные ощущения и дискомфорт у пациента при проведении исследования. Большинство исследователей сообщают о высокой диагностической информативности 3D ЭРУЗИ в выявлении и оценке свищей прямой кишки [7, 11, 12, 13, 18].

В нашем исследовании свищевой ход был диагностирован у всех 111 пациентов (100%) при методике 3D и у 109 больных (98,1%) при методике 2D. Ratto C. и соавт. [19] при анализе 66 больных свищами прямой кишки выявили сопоставимую высокую точность в визуализации свищевого хода, которая составила 98,5% при 3D ЭРУЗИ и 89,4% при 2D ЭРУЗИ. По нашим данным обе ультразвуковые методики продемонстрировали сходную диагностическую информативность при различных типах свищей (статистически значимых различий не выявлено,  $p > 0,05$ ), а оценка вовлечения порций наружного сфинктера выявила более высокую чувствительность 3D ЭРУЗИ в определении поражения подкожной порции (2D:70,5% vs 3D:100%  $p = 0,002$ ). В отличие от полученных нами данных, в исследовании Ratto C. и со-

**Таблица №13. Результаты динамического наблюдения клетчаточных затеков при 3D ЭРУЗИ у 44 пациентов со свищами прямой кишки.**

Локализация затека	Показатели	3D ЭРУЗИ на 1-ом этапе	3D ЭРУЗИ на 2-ом этапе
Ишиоанальная клетчатка	Среднее значение объема затека	2,35± 0,68 куб.см (3-6 куб.см)	0,82±0,41 куб.см (1-4 куб.см)
Пельвиоректальная клетчатка	Среднее значение объема затека	4,12± 0,91 куб. см (3-11 куб.см)	1,15± 0,87 куб. см (2-5 куб.см)

одну из лидирующих позиций в предоперационной диагностике свищей прямой кишки [4, 5, 8, 9, 10]. Появление методики 3D ЭРУЗИ расширило возможности ультразвукового метода, позволив получать и просматривать изображения во всех проекциях, подобно МРТ, но при этом с большей разрешающей способностью [13]. Это делает 3D ЭРУЗИ более наглядным методом предоперационной диагностики свищей прямой кишки и лучше воспринимается хирургами по сравнению с

авт. [19] применение методики 3D позволило повысить точность диагностики по сравнению с методикой 2D на 33,3% при экстрасфинктерных свищах и на 33,3% при трансфинктерных свищах с поражением глубокой порции наружного сфинктера. Garcés-Albir M. и соавт. [20] в сравнительном исследовании, включавшем 70 больных, так же сообщают о преимуществе 3D ЭРУЗИ в выявлении поражения глубокой порции наружного сфинктера.

Внутреннее свищевое отверстие было нами диагностировано у всех 111 больных (100%) при 3D-исследовании и у 107 (96,3%) – при 2D-исследовании. Сходные данные приводит ряд авторов. Так в исследовании Garcés-Albir M. и соавт. [20] выявлена равная высокая чувствительность в визуализации внутреннего свищевое отверстия – 98% для каждой из методик, а в исследовании Ratto C. и соавт. [19] точность в определении этого параметра составила 96,4% для 3D ЭРУЗИ и 87,9% для 2D ЭРУЗИ. Напротив, Santoro G. и соавт. [13] при анализе 57 пациентов отметили статистически значимую разницу в точности выявления внутреннего свищевое отверстия (2D:66,7% vs 3D: 89,5%;  $p=0,0033$ ). Мы выявили статистически значимую разницу в частоте правильного определения локализации внутреннего свищевое отверстия (2D:86,9% vs 3D:95,4%;  $p=0,025$ ), что, по-видимому, обусловлено лучшей визуализацией отверстия при трехмерной реконструкции изображения и, в частности, в аксиальной проекции.

При выявлении затеков/гнойных полостей мы не отметили статистически значимых различий в диагностических показателях 2D и 3D ЭРУЗИ при расчете на общее количество пациентов ( $p>0,05$ ), но обнаружили различия в чувствительности, рассчитанной на общее количество затеков (2D:82,5% vs 3D:96,9%;  $p=0,001$ ). При этом выявленные затеки были верно локализованы при 2D ЭРУЗИ в 71 (88,8%) из 80 случаев, а при 3D ЭРУЗИ в 91(96,8%) из 94 случаев (различия статистически значимы,  $p=0,037$ ). Более высокие диагностические показатели методики 3D мы связываем с лучшей визуализацией как самих полостей, так и их взаимоотношения с анатомическими структурами анального канала и клетчаточными пространствами при работе сразу с тремя плоскостями ультразвукового «куба». По данным Garcés-Albir M. и соавт. [21] чувствительность и специфичность в диагностике затеков составила 100% и 78% соответственно для 2D ЭРУЗИ и 100% и 74% соответственно для 3D ЭРУЗИ. В исследовании Ratto C. и соавт. [19] все 20 гнойных полостей, выявленных при интраоперационной ревизии, были диагностированы как при 2D, так и при 3D ЭРУЗИ. Sudot-Szopinska I. и соавт. [22] сообщают, что методика 3D позволила выявить и правильно локализовать 19 из 20 затеков, обнаруженных интраоперационно.

У 44 пациентов (39,6%) с пельвиоректальными и ишиоанальными затеками хирургическое вмешательство выполнялось в два этапа. Этим больным мы проводили 2D и

3D ЭРУЗИ дважды с целью контроля полноценности дренирования затеков и точного расположения лигатуры относительно волокон наружного сфинктера. Методика 3D ЭРУЗИ оказалась более удобной для проведения динамического наблюдения. Специальная программа позволяла в полуавтоматическом режиме измерять объем затеков, а сохранение трехмерного массива данных обеспечивало проведение быстрого и адекватного сравнительного анализа текущего и предыдущего исследований.

Кроме того, при 3D ЭРУЗИ у 9 (8,1%) из 111 больных нами были выявлены выраженные рубцовые изменения дистальной части внутреннего сфинктера, а также подкожной, поверхностной и глубокой порций наружного сфинктера с определением объема поражения. По мнению Santoro G. и соавт. [23] появление методики 3D повысило диагностическую эффективность ЭРУЗИ как в оценке степени повреждения анального сфинктера, так и в определении объема неповрежденной части мышцы.

Мы согласны с мнением Murad-Regadas S. и соавторов [11], что 3D ЭРУЗИ должно быть включено в стандартный протокол диагностического исследования для оценки свищей прямой кишки до и после хирургического лечения.

#### **Заключение.**

Ультразвуковое 3D-исследование представляет комплекс ультрасонографических срезов, объединенных в единый визуальный массив, сохраняемый в цифровом виде, что позволяет создавать объемные реконструкции объекта с возможностью последующей обработки и анализа. По сравнению с 2D-исследованием 3D ЭРУЗИ является более наглядным методом предоперационной диагностики свищей прямой кишки и лучше воспринимается хирургами, что может существенно повлиять на выбор тактики оперативного вмешательства. Проведенное исследование выявило, что 3D ЭРУЗИ имеет статистически значимое преимущество по сравнению с 2D ЭРУЗИ в определении локализации внутреннего свищевое отверстия ( $p=0,025$ ) и локализации затеков ( $p=0,037$ ), а также в чувствительности ( $p=0,001$ ) при выявлении затеков, рассчитанной на общее их количество. Методика 3D ЭРУЗИ позволяет оценить изменение объема клетчаточных затеков при динамическом наблюдении и является более удобным способом динамического контроля, чем 2D ЭРУЗИ. 3D ЭРУЗИ дает возможность выявлять рубцовые изменения анального сфинктера и измерять объем поражения. Эндоректальное ультразвуково-

вое исследование с трехмерной реконструкцией изображения не имеет абсолютных противопоказаний, может выполняться неограниченное число раз, имеет высокую диагностическую эффективность и может быть рекомендовано к применению в диагностике прямокишечных свищей криптогенного происхождения, в том числе с отсутствующим или облитерированным наружным свищевым отверстием.

вым отверстием.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Воробьев Г.И., Никитин В.А., Ривкин В.А. Обследование проктологического больного. М., Методические рекомендации, 1993. 28 с.
2. Воробьев Г. И. Основы колопроктологии. М., МИА, 2-е изд., перераб. и доп., 2006. 432 с.
3. Шельгин Ю. А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М., Литтера. 2012. 608 с.
4. Орлова Л.П., Кузьминов А.М., Полякова Н. А., Минбаев Ш. Т. Ультразвуковая семиотика хронического парапроктита. Колопроктология. 2007; 1 (19): 4-7.
5. Фролов С.А., Титов А.Ю., Полетов Н.Н., Аносов И.С. Исторические аспекты и современное хирургическое лечение больных с недостаточностью анального сфинктера. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25 (3): 78-84.
6. Perez F., Arroyo A., Serrano P. et al. Fistulotomy with primary sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano: prospective study of clinical and manometric results. J. Am. Coll. Surg. 2005; 200: 897-903.
7. Santoro G.A., Ratto C. Accuracy and reliability of endoanal ultrasonography in the evaluation of perianal abscesses and fistula-in-ano. Benign anorectal diseases. Diagnosis with endoanal and endorectal ultrasound and new treatment options. Milan. 2006: 141-82.
8. Орлова Л.П., Тихонов А.А., Титов А.Ю., Чубаров Ю.Ю., Полякова Н.А. Ультразвуковой и рентгенологический методы исследования в диагностике трансфинктерных и экстрасфинктерных свищей прямой кишки. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012; 1: 24-31.
9. Черножуква М.О., Кузьминов А.М., Фролов С.А., Корolik В.Ю., Минбаев Ш.Т., Елигулашвили Р.Р. Диагностика и лечение неполных внутренних свищей прямой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (5): 66-73.
10. Полякова Н.А., Орлова Л.П., Тихонов А.А., Черножуква М.О. Сравнительная оценка ультразвукового и рентгенологического методов исследования в диагностике неполных внутренних свищей прямой кишки. Колопроктология. 2015; 1 (51): 46-50.
11. Murad-Regadas S.M., Regadas F.S., Rodrigues L.V., Holanda E.C., Barreto R.G., Oliveira L. The role of 3-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of anterior transsphincteric fistula. Dis. Colon Rectum. 2010; 53 (7): 1035-40.
12. Visscher A.P., Schuur D., Slooff R.A., Meijerink W.J., Deen-Molenaar C.B., Felt-Bersma R.J. Predictive factors for recurrence of cryptoglandular fistulae characterized by pre-operative three-dimensional endoanal ultrasound. Colorectal Dis. 2016; 18 (5): 503-509.
13. Santoro G.A., Ratto C., Di Falco G. Three-dimensional reconstructions improve the accuracy of endoanal ultrasonography in the identification of internal openings of anal fistulas. Colorectal Dis. 2004; 6: 214.
14. Шельгин Ю. А. Клинические рекомендации. Колопроктология. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2017. 560 с.
15. Елигулашвили Р.Р., Зароднюк И.В., Шельгин Ю.А., Костарев И.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике свищей прямой кишки. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018; 8 (3): 213-226.
16. Criado J.M., Garcia del Salto L., Rivas P.F. MR Imaging Evaluation of Perianal Fistulas: Spectrum of Imaging Features. Radio Graphics. 2012; 32: 175-194.
17. Bartram C.I., Frudinger A. Handbook of anal endosonography. Petersfield, Wrightson Biomedical. 1997: 15-20.
18. Gulgun, E. Endosonographic Imaging of Anorectal diseases. Journal Ultrasound Med. 2006; 25: 57-73.
19. Ratto C., Grillo E., Parello A., Costamagna G., Doglietto G.B. Endoanal ultrasound-guided surgery for anal fistula. Endoscopy. 2005; 37 (8): 722-8.
20. Albir G.M., Garcia-Botello S. A., Espi A., Pla-Marti M., Martin-Arevalo J., Moro-Valdezate D., Ortega J. Three-dimensional endoanal ultrasound for diagnosis of perianal fistulas: Reliable and objective technique. World J. Gastrointest. Sur. 2016; 27; 8 (7): 513-20.
21. Albir G.M., Botello S.G., Valero P. E., Santafe A. S., Macias A.E., Lorente B. F., Garcia-Granero E. Evaluacion de las fistulas perianales mediante ecografia endoanal tridimensional y correlacion con los hallazgos intraoperatorios. Cirugia Espanola. 2010; 87 (5): 299-305.
22. Sudot-Szopinska I., Kolodziejczak M., Szopinski T. R. The Accuracy of a Postprocessing Technique - Volume Render Mode - in Three - Dimensional Endoanal Ultrasonography of Anal Abscesses and Fistulas. Dis. Colon Rectum. 2011; 54: 238-244.
23. Kolodziejczak M., Santoro G. A., Obcowska A., Lorenc Z., Manczak, M., Sudot-Szopinska I. Three-dimensional endoanal ultrasound is accurate and reproducible in determining type and height of anal fistulas. Colorectal Disease. 2017; 19 (4): 378-384.

**References:**

1. Vorobyov G. I., Nikitin L. V., Rivkin V. L. Examination of proctologic patients. Moscow, Methodical recommendations, 1993. 28 p. (in Russian).
2. Vorobyov G. I. Fundamentals of Coloproctology. Moscow, MIA, 2nd ed., Rev. and add., 2006. 432 p. (in Russian).
3. Shelygin, Yu. A., Blagodarnuj L. A. Guide of coloproctology. Moscow, Littera. 2012, 608 p. (In Russian).
4. Orlova L. P., Kuzminov A.M., Polyakova N. A., Minbaev SH. T. Ultrasonic semiotics of chronic paraproctitis. *Koloproktologia*. 2007; 1 (19): 4-7 (in Russian).
5. Frolov S. A., Titov A. Yu., Poletov N. N., Anosov I.S. Historical aspects and current surgical treatment of patients with incompetence of the anal sphincter. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; 25 (3): 78-84 (in Russian).
6. Perez F., Arroyo A., Serrano P. et al. Fistulotomy with primary sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano: prospective study of clinical and manometric results. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 200: 897-903.
7. Santoro G.A., Ratto C. Accuracy and reliability of endoanal ultrasonography in the evaluation of perianal abscesses and fistula-in-ano. *Benign anorectal diseases. Diagnosis with endoanal and endorectal ultrasound and new treatment options*. Milan. 2006: 141-82.
8. Orlova L. P., Tikhonov A. A., Titov, A. Yu., Chubarov Yu. Yu., Polyakova N. A. Ultrasound and x-ray methods of investigation in the diagnosis of transsfincter and extrasfincter fistulas of the rectum. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2012; 1: 24-31 (in Russian).
9. Chernozhukova M. O., Kuzminov A. M., Frolov S. A., Korolik V. Yu., Minbaev Sh. T., Eligylashvili R.R. Diagnosis and treatment of incomplete internal fistula rectum. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26 (5): 66-73 (in Russian).
10. Polyakova N. A., Orlova L. P., Tikhonov A. A., Chernozhukova M. O. Comparative evaluation of ultrasound and x-ray research methods in the diagnosis of incomplete internal rectal fistulas. *Koloproktologia*. 2015; 1 (51): 46-50 (in Russian).
11. Murad-Regadas S.M., Regadas F.S., Rodrigues L.V., Holanda E.C., Barreto R.G., Oliveira L. The role of 3-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of anterior transsfincteric fistula. *Dis. Colon Rectum*. 2010; 53 (7): 1035-40.
12. Visscher A.P., Schuur D., Slooff R.A. Meijerink W.J., Deen-Molenaar C.B., Felt-Bersma R.J. Predictive factors for recurrence of cryptoglandular fistulae characterized by preoperative three-dimensional endoanal ultrasound. *Colorectal Dis*. 2016; 18 (5): 503-509.
13. Santoro G.A., Ratto C., Di Falco G. Three-dimensional reconstructions improve the accuracy of endoanal ultrasonography in the identification of internal openings of anal fistulas. *Colorectal Dis*. 2004; 6: 214.
14. Shelygin Yu.A., *Clinical Guidelines*. Coloproctology. Moscow: GYEOTAR-Media; 2017. 560 p. (in Russian).
15. Eligulashvili R.R., Zarnodnyuk I.V., Shelygin Yu.A., Kostarev I.V. Magnetic-resonance tomography in diagnostics of perianal fistulas. *Russian electronic journal of radiology*. 2018; 8 (3): 213-226 (in Russian).
16. Criado J.M., García del Salto L., Rivas P.F. MR Imaging Evaluation of Perianal Fistulas: Spectrum of Imaging Features. *Radio Graphics*. 2012; 32: 175-194.
17. Bartram C.I., Frudinger A. *Handbook of anal endosonography*. Petersfield, Wrightson Biomedical. 1997: 15-20.
18. Gulgun, E. Endosonographic Imaging of Anorectal diseases. *Journal Ultrasound Med*. 2006; 25: 57-73.
19. Ratto C., Grillo E., Parello A., Costamagna G., Doglietto G.B. Endoanal ultrasound-guided surgery for anal fistula. *Endoscopy*. 2005; 37 (8): 722-8.
20. Albir G.M., Garcia-Botello S. A., Espi A., Pla-Marti M., Martin-Arevalo J., Moro-Valdezate D., Ortega J. Three-dimensional endoanal ultrasound for diagnosis of perianal fistulas: Reliable and objective technique. *World J. Gastrointest. Sur*. 2016; 27; 8 (7): 513-20.
21. Albir G.M., Botello S.G., Valero P. E., Santafe A.S., Macias A.E., Lorente B. F., Garcia-Granero E. Evaluacion de las fistulas perianales mediante ecografia endoanal tridimensional y correlacion con los hallazgos intraoperatorios. *Cirugia Espanola*. 2010; 87 (5): 299-305.
22. Sudot-Szopinska I., Kolodziejczak M., Szopinski T. R. The Accuracy of a Postprocessing Technique - Volume Render Mode - in Three - Dimensional Endoanal Ultrasonography of Anal Abscesses and Fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54: 238-244.
23. Kolodziejczak M., Santoro G. A., Obcowska A., Lorenc Z., Manczak, M., Sudot-Szopinska I. Three-dimensional endoanal ultrasound is accurate and reproducible in determining type and height of anal fistulas. *Colorectal Disease*. 2017; 19 (4): 378-384.

**КТ-МОНИТОРИНГ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИДУАЛЬНЫХ КОНКРЕМЕНТОВ ПОСЛЕ ПУНКЦИОННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ**

Россоловский А.Н.<sup>1</sup>, Крючков И.А.<sup>1</sup>, Чехонацкая М.А.<sup>1</sup>, Николенко В.Н.<sup>2,3</sup>, Бобылев Д.А.<sup>1</sup>, Кондратьева О.А.<sup>1</sup>, Россоловская К.А.<sup>2</sup>, Чехонацкий И.А.<sup>4</sup>

1 - ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского. г. Саратов, Россия.

2 - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. г. Москва, Россия.

3 - ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. г. Москва, Россия.

4 - ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. г. Москва, Россия.

**Цель исследования.** Обосновать целесообразность проведения МСКТ-мониторинга после пункционной нефролитотрипсии (ПНЛТ) в поиске предикторов эффективности лечения резидуальных конкрементов у больных коралловидным нефролитиазом.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 400 больных коралловидным нефролитиазом, получившим хирургическое лечение методом ПНЛТ в клинике урологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ в период с 2016 г. по 2018 г. У 63-х (15,8%) из общего числа оперированных больных диагностированы резидуальные камни, которые в 17-ти (27%) случаях потребовали дополнительного хирургического лечения. Остальным 46-ти (73%) пациентам с послеоперационными резидуальными конкрементами, размером менее 5 мм, при выписке из стационара была назначена консервативная терапия сроком на 3 месяца. Всем 46-ти пациентам перед выпиской из стационара производилось МСКТ-обследование почек, с последующим активным наблюдением за больными. Отдаленные результаты консервативного лечения оценивались при повторном проведении МСКТ почек через 3 месяца после операции ПНЛТ.

**Результаты.** На основании данных КТ-мониторинга, выполненного на 7-10-е сутки после операции ПНЛТ, и последующего МСКТ-контроля отдаленных результатов консервативного ведения через 3 месяца после ПНЛТ определен прогностический параметр эффективности консервативной тактики в лечении больных КН с резидуальными конкрементами – показатель «КТ-однородности» конкремента. Между величиной данного показателя и достижением состояния полного освобождения почки от конкремента в результате проведения консервативной терапии имеется заметная обратная статистически значимая ( $r=-0,62$ , при  $p<0,05$ ) зависимость. Показатель «КТ-однородности» обладает высокой чувствительностью и специфичностью, площадь под кривой (AUC) составила  $0,86\pm 0,037$ .

**Заключение.** Получены данные, свидетельствующие о том, что МСКТ-мониторинг, проведенный в раннем послеоперационном периоде, позволяет объективно и с высокой долей вероятности (около 85%) прогнозировать отдаленный результат пост-ПНЛТ метафилактики резидуальных конкрементов, проводимой, в подавляющем большинстве случаев, дистанционно от центра высокотехнологичного хирургического лечения коралловидных конкрементов К1-К3.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, резидуальные конкременты, мультиспиральная компьютерная томография.

Контактный автор: Крючков И.А., e-mail: Kryuchkov-IA@yandex.ru

Для цитирования: Россоловский А.Н., Крючков И.А., Чехонацкая М.А., Николенко В.Н., Бобылев Д.А., Кондратьева О.А., Россоловская К.А., Чехонацкий И.А. КТ-мониторинг в прогнозировании эффективности лечения резидуальных конкрементов после пункционной нефролитотрипсии. REJR 2021; 11(2):199-208. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-199-208.

Статья получена: 19.02.21

Статья принята: 25.03.21

**CT MONITORING IN PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF RESIDUAL CONCRETIONS AFTER PUNCTURE NEPHROLITHOTRIPSY**

Rossolovskii A.N.<sup>1</sup>, Kriuchkov I.A.<sup>1</sup>, Chekhonatskaia M.L.<sup>1</sup>, Nikolenko V.N.<sup>2,3</sup>, Bobylev D.A.<sup>1</sup>, Kondrateva O.A.<sup>1</sup>, Rossolovskaia K.A.<sup>2</sup>, Chekhonatskii I.A.<sup>4</sup>

1 - V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia.

2 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia.

3 - M.V. Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia.

4 - Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Moscow, Russia.

**T**o substantiate the feasibility of MSCT monitoring after puncture nephrolithotripsy (PNLT) in the search for predictors of the treatment effectiveness of residual concretions in patients with coralloid nephrolithiasis.

**Materials and methods.** The results of treatment of 400 patients with coralloid nephrolithiasis who received surgical treatment by PNLT in the Urology Clinic of the S. R. Mirovortsev Clinical Hospital of SSMU in the period from 2016 to 2018 were analyzed. In 63 (15.8%) of the total number of operated patients, residual stones were diagnosed, which in 17 (27%) cases required additional surgical treatment. The remaining 46 (73%) patients with postoperative residual concretions less than 5 mm in size were prescribed conservative therapy for a period of 3 months upon discharge from the hospital. All 46 patients underwent MSCT examination of the kidneys before discharge from the hospital, followed by active monitoring of the patients. Long-term results of conservative treatment were evaluated with repeated renal MSCT 3 months after PNLT surgery.

**Results.** Based on the data of CT monitoring performed on the 7th-10th day after PNLT surgery, and subsequent MSCT monitoring of long-term results of conservative management 3 months after PNLT, the prognostic parameter of the effectiveness of conservative tactics in the treatment of patients with CN with residual concretions was determined. Between the value of this indicator and the achievement of the state of complete release of the kidney from the concretion as a result of conservative therapy, there is a noticeable inverse statistically significant ( $r=-0.62$ , with  $p<0.05$ ) dependence. The "CT homogeneity" indicator is highly sensitive and specific, the area under the curve (AUC) was  $0.86\pm 0.037$ .

**Conclusion.** The data obtained indicate that MSCT monitoring conducted in the early postoperative period allows us to objectively and with a high probability (about 85%) predict the long-term result of post-PNLT metaphylaxis of residual concretions, carried out, in the vast majority of cases, remotely from the center for high-tech surgical treatment of coralloid concretions K1-K3.

Keywords: urolithiasis, residual calculi, multispiral computed tomography.

Corresponding author: Kriuchkov IA, e-mail: Kryuchkov-IA@yandex.ru

*For citation: Rossolovskii AN, Kriuchkov IA, Chekhonatskaia ML, Nikolenko VN, Bobylev DA, Kondrateva OA, Rossolovskaia KA, Chekhonatskii IA. CT monitoring in predicting the effectiveness of treatment of residual concretions after puncture nephrolithotripsy. REJR 2021; 11(2):199-208. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-199-208.*

Received: 19.02.21

Accepted: 25.03.21

**П**ункционная нефролитотрипсия (ПНЛТ), в силу своей малоинвазивности и высокой эффективности, является «золотым» стандартом в лечении крупных (более 20 мм) камней почек [1 - 4]. По данным большинства исследований частота полного освобождения полостной системы почки от конкрементов непосредственно после использова-

ния данной процедуры варьирует от 55% до 90% [2, 3]. При этом доказано, что резидуальные конкременты служат не только потенциальным источником обструкции мочевыводящих путей и точкой их рецидивного роста, но и приводят к активации многочисленных провоспалительных и профибротических механизмов повреждения почечной паренхимы, с последующим прогрессирующим

нефросклерозом и формированием хронической болезни почки [1 - 4].

Использование ПНАТ при хирургическом лечении коралловидного нефролитиаза (КН) в 9%-26% случаев сопровождается формированием остаточных фрагментов камней, наличие которых считается приемлемой терапевтической «конечной точкой» и, в большинстве случаев, не требует дополнительных процедур по их эвакуации [5, 6]. В профессиональной среде существует понятие «клинически незначимые резидуальные фрагменты» – размером менее 4 мм, как правило, не вызывающие обструкцию мочевых путей [1]. Однако в исследовании A.S. Emmott и соавт. (2018) показано, что пациентам с резидуальными конкрементами требуются повторные оперативные вмешательства в 16,9% случаев при размере конкремента до 4 мм и в 38,2% при размере более чем 4 мм [2].

При этом до настоящего времени не существует единого подхода к тактике ведения пациентов с резидуальными камнями, основанного на строгих критериях и, как правило, при выписке из стационара подобным больным после ПНАТ рекомендуется амбулаторное наблюдение и проведение комплексной консервативной терапии. Вместе с тем, применение выжидательной стратегии при лечении резидуальных конкрементов не во всех случаях является оправданным выбором [3]. Так рядом авторов продемонстрировано, что, несмотря на применение противовоспалительных, литолитических и литокинетических препаратов в течение 5 лет послеоперационного периода, хирургическое лечение требуется 21%-59% подобной категории пациентов. При этом при наличии в мочевыводящей системе фрагментов уролитов размером более 5 мм вероятность дополнительных хирургических процедур возрастает [4 - 6].

Несмотря на то, что мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) признана методом выбора в диагностике и определении тактики лечения больных КН, необходимость использования КТ-скрининга для визуализации остаточных камней после выполнения ПНАТ не отражена в клинических рекомендациях. Тем не менее, существует мнение, что применение МСКТ в раннем послеоперационном периоде обеспечивает дополнительные преимущества по сравнению с другими визуализирующими методами, формируя детальное представление о состоянии полостной системы и локализации даже небольших фрагментов остаточных конкрементов, которые, как было показано, могут

определить показания к повторным оперативным процедурам [7, 8].

**Цель исследования.**

Обосновать целесообразность проведения МСКТ-мониторинга после ПНАТ в поиске предикторов эффективности лечения резидуальных конкрементов у больных КН.

**Материалы и методы.**

Проанализированы результаты лечения 400 больных коралловидным нефролитиазом, получившим хирургическое лечение методом ПНАТ в клинике урологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ в период с 2016 г. по 2018 г. Среди оперированных пациентов преобладали мужчины – 254 (63,5%), женщин было почти в 2 раза меньше – 146 больных (36,5%).

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 20 лет и ≤ 70 лет, наличие коралловидного нефролитиаза К1-3 с исходным размером коралловидного камня более 2 см и плотностью в пределах от 450 HU и до 900 HU, применение не более одной процедуры ПНАТ, наличие резидуальных конкрементов в полостной системе почки, образовавшихся после ПНАТ, отсутствие выраженной коморбидности.

Критериями исключения считали: исходный размер коралловидного камня менее 2 см, резидуальные конкременты внепочечной локализации, тяжелую соматическую патологию, острый калькулезный пиелонефрит, наличие анатомических особенностей, наличие ретенционных изменений – пиелоектазии и гидрокаликоза. У всех пациентов отсутствовали аномалии развития мочевыделительной системы.

Все больные КН в до- и послеоперационном периоде получали комплексное обследование и лечение в соответствии со стандартом оказания специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи (Приказ N 704 от 30.11.2005 г.) пациентам с камнями почки, включая предоперационную МСКТ. У 63-х (15,8%) из общего числа оперированных больных диагностированы резидуальные камни, которые в 17-ти (27%) случаях потребовали дополнительного комбинированного хирургического лечения («сэндвич-терапия») в рамках одной госпитализации в виде контактной (КАТ), либо дистанционной литотрипсии (ДАТ).

Остальным 46-ти (73%) пациентам с послеоперационными резидуальными конкрементами, размеры которых не превышали 5 мм, при выписке из стационара была определена выжидательная тактика в амбулаторных условиях с применением литолитических и литокинетических препаратов, ан-

антибиотиков широкого спектра действия, противовоспалительных средств, растительных диуретиков и уроантисептиков сроком на 3 месяца. Всем 46-ти пациентам данной группы, выбранной в качестве объекта данного исследования, перед выпиской из стационара (7-10-е сутки после операции ПНАТ) производилось дополнительное МСКТ-обследование почек (пост-ПНАТ КТ-мониторинг), забрюшинного пространства в «нативном» режиме с последующим активным наблюдением за больными. Отдаленные результаты консервативного лечения больных МКБ после ПНАТ оценивались при повторном проведении нативной МСКТ почек, выполняемой в амбулаторном режиме через 3 месяца после операции ПНАТ.

На основании данных, полученных при пост-ПНАТ КТ-мониторинге (через 7-10 суток после операции ПНАТ), а именно в зависимости от величины значения предложенного в рамках данной работы показателя «КТ-однородности» резидуального конкремента, определенного в качестве предиктора эффективности консервативной терапии больным МКБ, были выделены две группы пациентов. При этом в 1-ой группе (основной) больных (21 пациент) данный критерий был выше условных 9%, во 2-ю группу (сравнения) включены 25 больных с показателем «КТ-однородности» менее 9%.

МСКТ почек в нативном режиме выполняли на 4-х срезовом одноэнергетическом аппарате «AsteionS4» («Toshiba»). При этом измерялись стандартные параметры резидуального конкремента: расположение, размер, форма, плотность (средняя, максимальная и минимальная) в единицах Хаунсфилда (HU). Кроме того, производилось измерение площади конкремента в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях при помощи выделения области интереса (region of interest – ROI) и вычисления ее среднего значения.

Используя так называемое «костное окно» (электронное окно интерфейса просмотрщика, в котором цветовой диапазон из 256 градаций серого смещен в сторону более высоких значений коэффициентов ослабления: +150-350 HU) плотности, в 3-х проекциях определяли «ядро» резидуального конкремента, таким образом, чтобы значение среднего квадратичного отклонения от среднего в этой зоне не превышало  $50 \pm 5$  HU, что свидетельствовало бы о высокой «однородности» данного участка. Затем вычисляли среднее значение площади «ядра» конкремента по трем проекциям. Путем определения отношения средней площади «ядра» конкремента

к средней площади конкремента в процентах вычисляли значение показателя «КТ-однородности» камня, характеризующего его структурную однородность [7].

Полученная величина рассматривалась в качестве возможного предиктора эффективности литолитической и литокинетической терапии, и на основании данного показателя «КТ-однородности», с большой долей вероятности, прогнозировался результат консервативной терапии у больных КН после ПНАТ по оригинальной методике (патент №2019132784).

Вычисление статистических показателей в данном исследовании проводилось с использованием пакета прикладных программ StatsSoftStatistica 10.0. Статистические оценки изучаемых показателей приведены в виде медианы ( $Me \pm$ ) со стандартным отклонением ( $\sigma$ ). Анализ корреляционных взаимоотношений проводился при помощи R-критерия Спирмена. Различия принимались достоверными при уровне значимости  $p < 0,01$ .

Достоверность прогнозирования самостоятельной элиминации конкремента под воздействием консервативной терапии по выделенному параметру «КТ-однородности» и диагностическая эффективность предложенного в исследовании метода прогнозирования оценивали по результатам исхода лечения в основной группе и в группе сравнения.

Чувствительность метода определялась как доля пациентов, у которых по результатам КТ-сканирования прогнозировалась элиминация конкремента под воздействием консервативной терапии, в группе пациентов с показателем «КТ-однородности» равным и более 9%. Специфичность – как доля пациентов, у которых по результатам КТ-исследования прогнозировалось отсутствие элиминации, в группе пациентов с показателем «КТ-однородности» менее 9%.

$$Se \text{ (чувствительность)}\% = a / (a + c) * 100$$

$$Sp \text{ (специфичность)}\% = d / (b + d) * 100$$

a – истинно положительный результат,

b – ложноположительный результат,

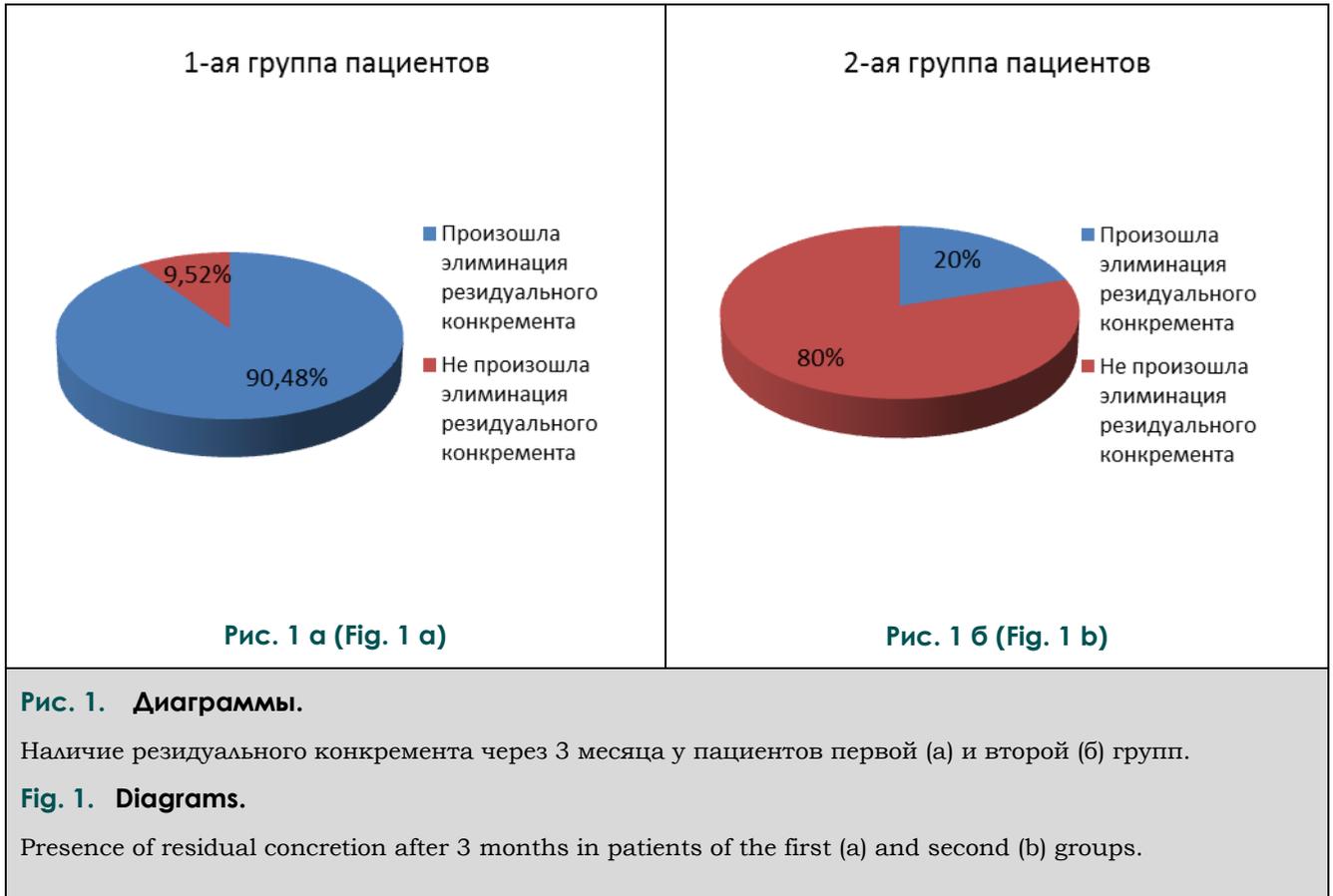
c – ложноотрицательный результат,

d – истинно отрицательный результат.

«Диагностическая эффективность» или «индекс точности» рассчитывался по следующей формуле:  $D\% = (a+d) / n * 100$ , где n – количество наблюдений.

#### Результаты.

В исследовании проводился МСКТ-мониторинг на 7-10-е сутки и через 3 месяца всем пациентам после операции ПНАТ. В результате выведен прогностический параметр эффективности консервативной тактики в



лечения больных КН с резидуальными конкрементами, а именно показатель «КТ-однородности» конкремента. Между величиной данного показателя и достижением состояния полного освобождения почки от конкремента в результате проведения консервативной терапии имеется заметная обратная статистически значимая ( $r = -0,62$ , при  $p < 0,05$ ) зависимость. Показатель «КТ-однородности» обладает высокой чувствительностью и специфичностью, площадь под кривой (AUC) составила  $0,86 \pm 0,037$ .

У пациентов 1-ой группы в результате расчета значение данного показателя оказалось равным 9% и более, что позволяло рассчитывать на эффективность консервативного подхода и достижения самостоятельной элиминации резидуального конкремента, а во второй группе – менее 9%, что могло препятствовать самостоятельному отхождению и эффекту литолитической терапии.

Данные предположения подтверждены последующим проведением контрольного КТ-исследования через 3 месяца после операции. При этом установлено, что у пациентов 1-ой группы в 19-ти случаях из 21 (90,48%) произошла самостоятельная элиминация конкремента при использовании комплексной метафилактики, во 2-ой группе больных резидуальные камни оказались резистент-

ными к литолитической терапии у 20-ти пациентов из 25-ти (80%), таким образом, диагностическая точность прогнозирования элиминации конкремента по показателю «КТ-однородности» составила 84,78%, чувствительность 79,17%, специфичность 90,9%.

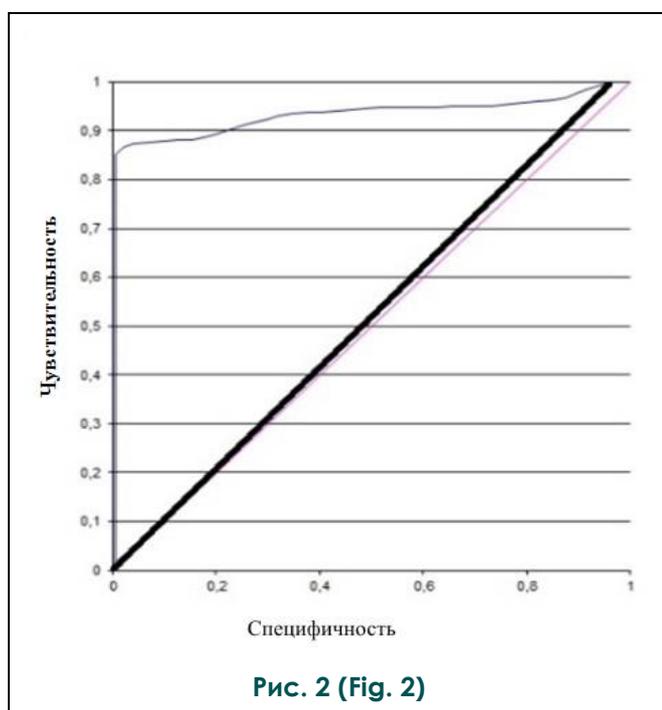
При МСКТ-контроле отдаленных результатов хирургического лечения больных КН1-3 через 3 месяца после операции ПНАТ у пациентов 1-ой группы (основной) резидуальные конкременты элиминировались под воздействием консервативной терапии в 19 (90,48%) наблюдениях, во второй группе (сравнения) – 5 (20%) (рис. 1 а, б).

С целью выявления связи между исчезновением резидуальных конкрементов под воздействием метафилактики и КТ-параметрами структурного состава остаточных уролитов использовали непараметрический метод корреляционного анализа (метод Спирмена). Исследование продемонстрировало, что предложенный критерий «КТ-однородности» конкремента имеет наиболее сильную корреляцию ( $r = -0.62$ ,  $p < 0,05$ ), ассоциирующуюся с эффективностью процесса литолиза конкремента под действием консервативной терапии (табл. №1).

При проведении ROC-анализа показателя «КТ-однородности» была выявлена высокая чувствительность и специфичность

**Таблица №1. КТ-параметры резидуального конкремента (непараметрическая корреляция Спирмена) (p<0,05).**

№	Признаки	N	Spearman (r)
1	Средняя плотность резидуального конкремента	46	0,43
2	Средняя плотность ядра резидуального конкремента	46	0,5
3	Средняя площадь резидуального конкремента	46	0,42
4	Средняя площадь ядра резидуального конкремента	46	-0,35
5	Максимальный размер резидуального конкремента	46	0,41
6	Показатель «КТ-однородности»	46	-0,62



**Рис. 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя «КТ-однородности» резидуального конкремента у больных нефролитиазом.**  
 Площадь под кривой AUC=0,86±0,037.  
**Fig. 2. ROC-sensitivity and specificity curve of the "CT uniformity" index of residual concretion in patients with nephrolithiasis.**  
 Area under the curve AUC=0.86±0.037.

данного параметра, площадь под кривой (AUC) составила 0,86±0,037 (рис. 2).

Согласно полученным данным при КТ-исследовании через 3 месяца после операции диагностическая точность прогнозирования элиминации конкремента по показателю «КТ-однородности» составила 84,78%, чувствительность – 79,17%, специфичность – 90,9%

(табл. №2).

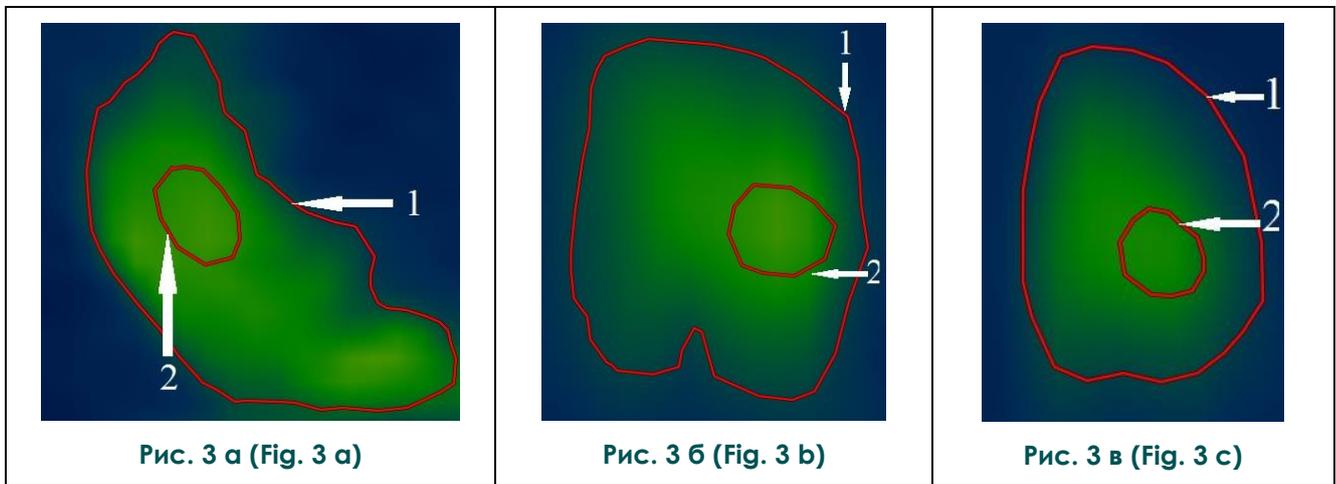
Далее представлены клинические примеры использованного в исследовании КТ-мониторинга (на 7-10-е сутки и через 3 месяца после ПНАТ) у пациентов КН с резидуальными конкрементами почек различной «КТ-однородности» (рис. 3, 4).

В первом случае (рис. 3) среднее значение площади резидуального конкремента составило 65,47 мм<sup>2</sup>, среднее значение площади «ядра» конкремента 5,56 мм<sup>2</sup>, показатель «КТ-однородности» у данного пациента составил 8,49%. Подобное структурное состояние конкремента, несмотря на относительно невысокую плотность (640НУ), с высокой долей вероятности, свидетельствовало о малой эффективности литолитической терапии, в связи с чем, больному было рекомендовано проведение дополнительного оперативного лечения в рамках данной госпитализации. Однако, в связи с отказом пациента от предложенного плана лечения, продолжена консервативная терапия. Контрольная МСКТ в нативном режиме через 3 месяца после ПНАТ продемонстрировала отсутствие эффективности выжидательной тактики лечения, что потребовало дополнительного эндouroлогического вмешательства.

Во втором случае (рис. 4), несмотря на более крупные размеры резидуального конкремента (среднее значение площади конкремента 81,38 мм<sup>2</sup>) и его ядра (среднее значение площади «ядра» конкремента 8,17 мм<sup>2</sup>) показатель «КТ-однородности» у данного пациента составил 10%. Исходя из полученных данных, в соответствии с предложенным способом прогнозирования пациенту было рекомендовано проведение консервативной терапии. При МСКТ-контроле через 3 месяца выявлено полное освобождение полостной системы почки от резидуального фрагмента конкремента.

<b>Таблица №2. Чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность МСКТ в прогнозировании результатов консервативной терапии.</b>				
Результат КТ-исследования	N	Наличие резидуального конкремента через 3 месяца	N	Результаты прогноза
Показатель «КТ-однородности» 9% и более	21	Исчез	19	истинно положительные
		Остался	2	ложноположительные
Показатель «КТ-однородности» менее 9%	25	Исчез	5	ложноотрицательные
		Остался	20	истинно отрицательные
Всего	46		46	

Чувствительность метода:  $Se=19/(19+5)*100=79,17\%$ ;  
 специфичность  $Sp=20/(20+2)*100=90,9\%$ ;  
 диагностическая эффективность  $ДЭ=(19+20)/46*100=84,78\%$ .

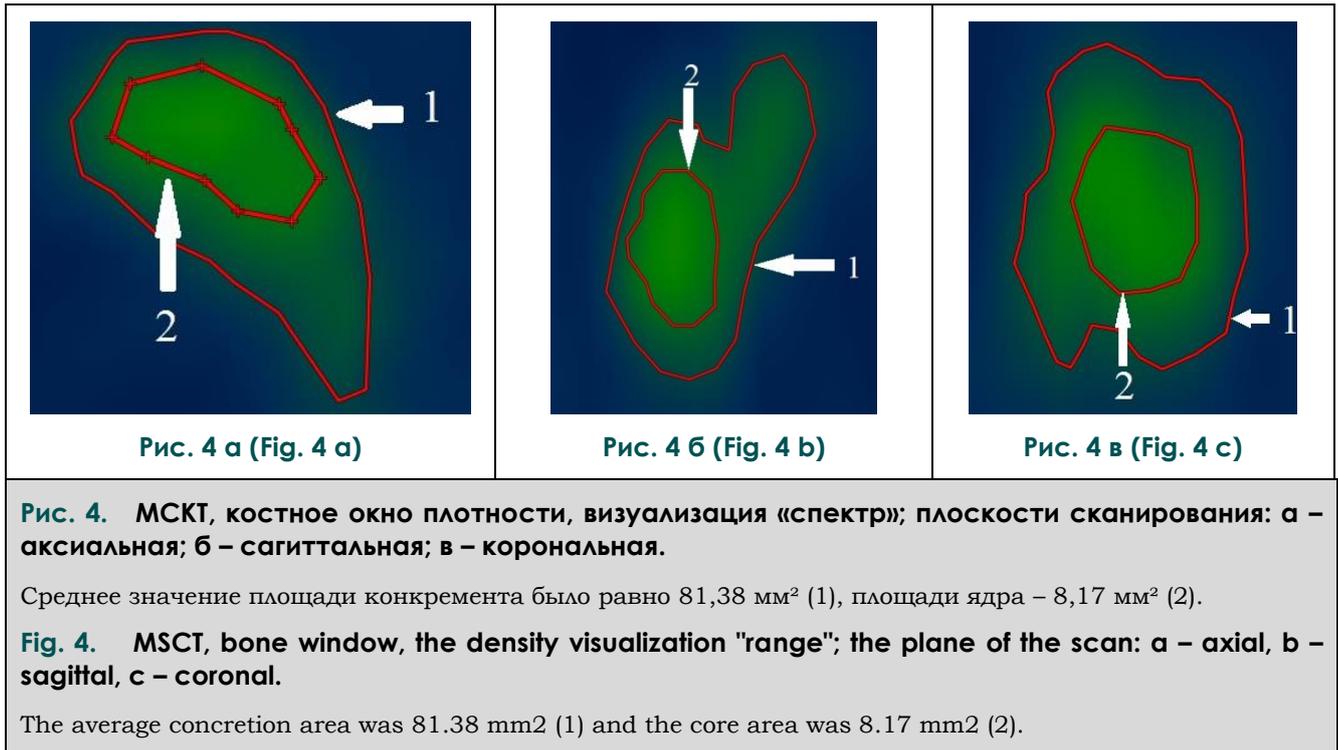


**Рис. 3.** МСКТ, костное окно плотности, визуализация «спектр»; плоскости сканирования: а – аксиальная; б – сагиттальная; в – корональная.

Среднее значение площади конкремента было равно 65,47 мм<sup>2</sup> (1), площади ядра – 5,56 мм<sup>2</sup> (2).

**Fig. 3.** MSCT, bone window, the density visualization "range"; the plane of the scan: a – axial, b – sagittal, c – coronal.

The average value of the concretion area was 65.47 mm<sup>2</sup> (1), the core area was 5.56 mm<sup>2</sup> (2).



**Обсуждение.**

Широкое внедрение в клиническую практику минимально инвазивных эндоурологических процедур и их непрерывное совершенствование в большинстве случаев создало условия для практически полного отказа от традиционной хирургической техники при камнях верхних мочевых путей, при которой полное освобождение полостной системы почки от конкрементов считалось обязательным [6]. Пункционная нефролитотрипсия (ПНЛТ) в настоящее время является процедурой выбора для «больших» почечных камней. Внедрение подобной техники в клинику сопровождалось появлением новой профессиональной терминологии, в частности, появились понятия «stone free», а также «резидуальные конкременты» почек. При этом наличие острого обструктивного синдрома и обострение хронического калькулезного пиелонефрита считается допустимым и поддающимся консервативной терапии в послеоперационном периоде [9].

Согласно современным данным частота формирования резидуальных конкрементов при проведении ПНЛТ варьирует от 10% до 30% [5]. В настоящее время считается доказанной связь наличия резидуальных конкрементов с рецидивирующим течением МКБ, и их повреждающим влиянием на функциональное состояние почечной паренхимы [10].

До настоящего времени не предложено единого подхода к вопросу ведения пациен-

тов с резидуальными конкрементами размерами более 4-5 мм, образовавшихся после ПНЛТ у больных КН. Так, ряд авторов считает, что в послеоперационном периоде пациентам достаточно назначения медикаментозной терапии, другие предлагают более активную хирургическую тактику с применением повторных малоинвазивных вмешательств («сандвич-терапия») [1 - 6]. Объективизации показаний к выбору тактики лечения у больных КН может способствовать дополнительный послеоперационный МСКТ-скрининг в нативном режиме, демонстрирующий высокую чувствительность метода для выявления даже мелких остаточных уролитов. Выполнение МСКТ у больных МКБ, в том числе КН, является стандартной процедурой в предоперационном периоде для уточнения локализации конкрементов и их физических характеристик, а также для планирования оперативных доступов к почке при ПНЛТ [11, 12]. Однако вопрос необходимости использования МСКТ с целью визуализации почек после ПНЛТ в качестве контрольного метода диагностики остается открытым, учитывая значительную лучевую нагрузку метода, а также высокую воспроизводимость и достаточно широкие диагностические возможности альтернативных ультразвуковых и традиционных рентгенологических методов.

Исследование показало целесообразность пост-ПНЛТ КТ-мониторинга в раннем послеоперационном периоде в качестве воспроизводимой визуализирующей методики,

позволяющей идентифицировать и детально оценивать структуру резидуальных конкрементов. Кроме того, предложенный критерий «КТ-однородности» резидуального конкремента, который продемонстрировал высокую специфичность и чувствительность, сильно коррелирует с эффективностью консервативной терапии для достижения конечной терапевтической точки «stone free». В связи с чем, данный показатель «КТ-однородности» резидуального конкремента может быть использован в качестве предиктора эффективности освобождения полостной системы почки от остаточных камней в результате консервативного лечения. Несмотря на некоторое увеличение лучевой нагрузки на пациента и экономических аспектов, связанных с кратным применением МСКТ, использование послеоперационного КТ-мониторинга, сокращает количество неоправданно проводимых дорогостоящих высокотехнологичных лечебных процедур и сроки пребывания пациентов в стационаре, сокращая тем самым общие расходы на лечение.

**Заключение.**

В настоящее время актуальной проблемой является выбор оптимального способа устранения даже небольших по размеру почечных конкрементов на основе полученных данных об их навигации и структуре. Резуль-

таты проведенного исследования свидетельствуют о том, что МСКТ-мониторинг, проведенный в раннем послеоперационном периоде, позволяет объективно и с высокой долей вероятности (около 85%) прогнозировать отдаленный результат пост-ПНАТ метафилактики резидуальных конкрементов. Следует учитывать, что подобная терапия проводится в подавляющем большинстве случаев, дистанционно от центра высокотехнологичного хирургического лечения коралловидных конкрементов К1-К3. Более активная хирургическая стратегия после выполнения основного этапа ПНАТ, наряду с совершенствованием технических аспектов малоинвазивных эндоурологических вмешательств, позволит минимизировать повреждающее воздействие резидуальных конкрементов на почечную паренхиму, сократить риски послеоперационных осложнений и, в целом, улучшить отдаленные результаты лечения подобной категории больных.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Delvecchio FC, Preminger GM. Management of residual stones. *Urol Clin North Am* 2000; 27 (2): 347-354
2. Emmott AS, Brotherhood HL, Paterson RF, Lange D, Chew BH. Complications, re-intervention rates, and natural history of residual stone fragments after percutaneous nephrolithotomy *J Endourol* 2018; 32 (1): 28-32.
3. Goldfarb DS. Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis* 2019; 47 (1): 107-113.
4. Аюпян Г.Н., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Газимиев М.С.А., Аюпян Г.С. Осложнения перкутанной нефролитотомии: данные литературы и собственные исследования *Вопросы урологии и андрологии.* 2017; 5 (3): 28-34.
5. Hüseyin Aydemir, Salih Budak, Şükrü Kumsar, Osman Köse, Hasan Salih Sağlam, and Öztuğ Adsan *Efficacy of surgical techniques and factors affecting residual stone rate in the treatment of kidney stones Turk J Urol.* 2014; 40 (3): 144-149.
6. Sountoulides P, Metaxa L, Cindolo L. Is computed tomography mandatory for the detection of residual stone fragments after percutaneous nephrolithotomy? *J Endourol.* 2013; 27 (11): 1341-8.
7. Skolarikos A, Papatsoris AG. Diagnosis and management of postpercutaneous nephrolithotomy residual fragments. *J Endourol.* 2009; 23: 1751-5.
8. Raman JD, Bagrodia A, Gupta A, et al. Natural history of residual fragments following percutaneous nephrostolithotomy. *Journal of Urology.* 2009; 181 (3): 1163-1168.
9. Bahilo Mateu P, Budia Alba A, Liatsikos E, Trassierra Villa M, López-Acón JD, Boronat Tormo F. Is extracorporeal shock wave lithotripsy a current treatment for urolithiasis? A systematic review. *Actas Urol Esp.* 2017; 41 (7): 426-434. doi: 10.1016/j.acuro.2017.01.011
10. Чехонацкая М.А., Россоловский А.Н., Крючков И.А., Николенко В.Н., Бобылев Д.А., Великанова М.Г., Кондратьева О.А., Чехонацкий И.А. Нефросцинтиграфия в оценке функционального состояния почечной паренхимы при оперативном лечении коралловидного нефролитиаза. *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2019; 9 (3): 134-142.
11. Чехонацкая М.А., Россоловский А.Н., Крючков И.А., Бобылев Д.А. Комплексный подход к диагностике и лечению коралловидного нефролитиаза. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2018; 14 (1): 81-86.
12. Крючков И.А., Чехонацкая М.А., Россоловский А.Н., Николенко В.Н., Бобылев Д.А., Чехонацкий И.А., Чаиркин И.Н. Одноэнергетическая мультиспиральная компьютерная томография в оценке состояния резидуального конкремента почек у больных мочекаменной болезнью после перкутанной нефролитотрипсии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2020; 10 (3): 102-107.

**References:**

1. Delvecchio FC, Preminger GM. Management of residual stones. *Urol Clin North Am* 2000; 27 (2): 347-354.
2. Emmott AS, Brotherhood HL, Paterson RF, Lange D, Chew BH. Complications, re-intervention rates, and natural history of residual stone fragments after percutaneous nephrolithotomy *J Endourol.* 2018; 32 (1): 28-32.
3. Goldfarb DS. Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis.* 2019; 47 (1): 107-113.
4. Akopyan GN, Alyaev YuG, Rapoport LM, Gazimiev MSA, Akopyan GS. Complications of percutaneous nephrolithotomy: literature data and own research *Questions of urology and andrology.* 2017; 5 (3): 28-34 (in Russian).
5. Hüseyin Aydemir, Salih Budak, Şükrü Kumsar, Osman Köse, Hasan Salih Sağlam, and Öztuğ Adsan Efficacy of surgical techniques and factors affecting residual stone rate in the treatment of kidney stones *Turk J Urol.* 2014; 40 (3): 144-149.
6. Sountoulides P, Metaxa L, Cindolo L. Is computed tomography mandatory for the detection of residual stone fragments after percutaneous nephrolithotomy? *J Endourol.* 2013; 27 (11): 1341-8.
7. Skolarikos A, Papatsoris AG. Diagnosis and management of postpercutaneous nephrolithotomy residual fragments. *J Endourol.* 2009; 23: 1751-5.
8. Raman JD, Bagrodia A, Gupta A, et al. Natural history of residual fragments following percutaneous nephrostolithotomy. *Journal of Urology.* 2009; 181 (3): 1163-1168.
9. Bahílo Mateu P, Budía Alba A, Liatsikos E, Trassierra Villa M, López-Acón JD, Boronat Tormo F. Is extracorporeal shock wave lithotripsy a current treatment for urolithiasis? A systematic review. *Actas Urol Esp.* 2017; 41 (7): 426-434. doi: 10.1016/j.acuro.2017.01.011
10. Chehonatskaya ML, Rossolovsky AN, Kryuchkov IA, Nikolenko VN, Bobylev DA, Velikanova MG, Kondratyeva OA, Chehonatsky IA. Nephroscintigraphy in the assessment of the functional state of the renal parenchyma in the surgical treatment of coralloid nephrolithiasis. *Russian electronic journal of radiology.* 2019; 9 (3): 134-142 (in Russian).
11. Chekhonatskaya ML, Rossolovskiy AN, Kryuchkov IA, Bobylev DA. An integrated approach to the diagnosis and treatment of coral nephrolithiasis. *Saratov Scientific Medical Journal.* 2018; 14 (1): 81-86 (in Russian).
12. Kryuchkov IA, Chehonatskaya ML, Rossolovsky AN, Nikolenko VN, Bobylev DA, Chehonatsky IA, Chairkin IN. Single-energy multispiral computed tomography in assessing the state of residual kidney concretion in patients with urolithiasis after percutaneous nephrolithotripsy. *Russian electronic journal of radiology.* 2020; 10 (3): 102-107 (in Russian).

## КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ВНУТРИВЕННЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г.

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. г. Казань, Россия.

**Цель исследования.** Оценить возможности качественного анализа контраст усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) в диагностике очаговых образований предстательной железы (ПЖ).

**Материалы и методы.** КУУЗИ (контрастный препарат «Серы гексафторид», 2,4 мл на одно исследование) проведено 66 пациентам (46 – 82 года): 40 пациентов – группа с раком предстательной железы (РПЖ), 26 – группа сравнения.

**Результаты.** Оценивались качественные признаки КУУЗИ: четкость контуров, характер контрастирования (однородность), интенсивность контрастирования, скорость накопления и вымывания ультразвукового контрастного препарата (УКП) в очаговом образовании ПЖ. Для очагов РПЖ было характерно гиперинтенсивное контрастирование по сравнению с неизменной паренхимой в 23/57,5% случаев, быстрое накопление УКП в 22/55% случаев и быстрое вымывание УКП в 23/57,5% случаев. Информативность признаков в диагностике РПЖ составила: гиперинтенсивное контрастирование очагового образования (Se 58%, Sp 69%), быстрое накопление УКП в очаговом образовании (Se 82%, Sp 78%), быстрое вымывание УКП из очагового образования (Se 58%, Sp 96%).

**Обсуждение.** Максимальную чувствительность показал признак «быстрое накопления контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы» 82%, максимальную специфичность показали признаки «неоднородный характер контрастирования очага» и «быстрое вымывание контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы» по 96%, максимальную точность показал признак «быстрое вымывание контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы» – 73%. Максимальные значения прогностичности положительного результата и прогностичности отрицательного результата были характерны для признака «быстрое вымывание контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы» – 96%/60%.

**Заключение.** Качественный признак «скорость накопления УКП в очаговом образовании ПЖ относительно интактного участка» показал максимальную информативность в диагностике РПЖ. Значимость анализируемых качественных признаков КУУЗИ была выше стандартных методов качественной оценки васкуляризации.

Ключевые слова: предстательная железа, рак предстательной железы, контраст усиленное ультразвуковое исследование, качественный анализ.

Контактный автор: Хасанов М.З. e-mail: marat\_khasan@rambler.ru

Для цитирования: Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г. Качественный анализ ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике очаговых образований предстательной железы. REJR 2021; 11(2):209-218. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-209-218.

Статья получена: 16.04.20

Статья принята: 25.03.21

QUALITATIVE ANALYSIS OF ULTRASOUND WITH INTRAVENOUS CONTRAST IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FOCAL FORMATIONS OF THE PROSTATE GLAND

Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G.

Kazan State Medical Academy (Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education»). Kazan, Russia.

**Purpose.** To assess the possibilities of qualitative analysis of contrast enhanced ultrasound in the diagnosis of focal formations of the prostate gland.

**Materials and methods.** Ultrasound with contrast enhancement («Sulfur hexafluoride », 2,4 ml per study) was performed on 66 patients (46-82 years old): 40 patients – a group with prostate cancer (PCa), 26 – a comparison group.

**Results.** Qualitative signs of CEUS were evaluated: the clarity of the contours, the nature of the contrast (uniformity), the intensity of the contrast, the rate of accumulation and washing out of the ultrasound contrast agent (UCA) in the focal formation of the prostate gland. Hypercensivity was characterized by hyperintensive contrast compared with the unchanged parenchyma in 23/57.5% of cases, rapid accumulation of UCA in 22/55% of cases and rapid leaching of UCA in 23/57.5% of cases. The informativeness of the signs in the diagnosis of prostate cancer was: hyperintensive contrasting of the focal formation (Se 58%, Sp 69%), the rapid accumulation of UCA in the focal formation (Se 82%, Sp 78%), the rapid washing out of the UCA from the focal formation (Se 58%, Sp 96%).

**Discussion.** Maximum sensitivity showed a sign of "rapid accumulation of UCA in the hearth of relatively intact parenchyma" 82%, the maximum specificity showed signs of "non different nature of the contrast of the hearth" and "rapid washing of the UCA in the hearth of the relatively intact parenchyma" by 96%, the maximum accuracy showed a sign of "rapid washing of the UCA in the hearth of the relative-act parenchyma" – 73%. Maximum values of the prognosis of the positive result and the prognosability of the negative result were typical for the sign of "rapid washing of the UCA in the hearth of a relative intact parenchyma" – 96%/60%.

**Conclusion.** The qualitative sign “the accumulation rate of UCA in focal prostatic formation relative to the intact region” showed the maximum informative value in the diagnosis of prostate cancer. The significance of the analyzed qualitative signs of CEUS was higher than standard methods for the qualitative assessment of vascularization.

Keywords: prostate gland, prostate cancer, ultrasound with contrast enhancement, qualitative analysis.

Corresponding author: Khasanov M.Z., e mail: marat\_khasan@rambler.ru

For citation: Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G. Qualitative analysis of ultrasound with intravenous contrast in the differential diagnosis of focal formations of the prostate gland. REJR 2021; 11(2):209-218. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-209-218.

Received: 16.04.20

Accepted: 25.03.21

**Н**а сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является распространенной патологией: в 2018 году был на 2 ом месте в мировой структуре злокачественных заболеваний у мужчин, и составил 7,6% [1]. В Российской Федерации РПЖ в 2018 году в структуре онкологических заболеваний у мужчин также занимал 2 ое место, и составил 14,9% [2]. По сравнению с нормальными

тканями, злокачественная ткань предстательной железы (ПЖ) в основном имеет повышенную плотность микрососудов [2]. Повышенную перфузию злокачественных новообразований ПЖ стандартно оценивают с использованием доплеровских режимов ультразвукового исследования (УЗИ). У методик есть техническое ограничение – они позволяют оценить кровоток в сосудах размером до 1 мм, в то время как размер истинных

опухолевых микрососудов колеблется в диапазоне от 10 до 50 мкМ (1мкМ = 0,001 мм) [3]. Контраст усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) позволяет оценить опухолевые микрососуды посредством внутривенного введения ультразвукового контрастного препарата (УКП) [4, 5].

**Цель исследования.**

Оценить возможности качественного анализа КУУЗИ в диагностике очаговых образований предстательной железы.

**Материалы и методы.**

Данная работа проводилась на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ в рамках социального проекта «Мультипараметрическая эхография с использованием эхоконтрастных препаратов в диагностике заболеваний предстательной железы», направленного на раннюю диагностику рака предстательной железы и сохранение мужского здоровья при благотворительной поддержке ПАО «Лукойл» – ООО «РИТЭК». В исследование были включены 66 пациентов, с подозрением на РПЖ: повышенный уровень общего простат специфического антигена (ПСА), уплотнения по данным пальцевого ректального исследования (ПРИ), очаговое образование периферической зоны. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Первоначально ПЖ оценивалась с использованием В режима, цветового (ЦДК) и энергетического доплеровского картирования (ЭДК) для определения зоны/зон интереса. Оценивались объем ПЖ, максимальный линейный размер очага, его экзогенность, расположение, контуры, васкуляризация. Ультразвуковыми признаками злокачественного очагового образования в ПЖ считали наличие гипоэхогенного, гиперваскулярного (3 и более сосудистых сигналов) образования в периферической зоне с нечеткими контурами. Следующим этапом проводили КУУЗИ на ультразвуковых аппаратах Resona 7 (Mindray, Китай), S 40 (SonoScape, Китай) с использованием внутривенного датчика 4-6 МГц в режиме Contrast (механический индекс (МИ) 0,08-0,12). В исследовании использовали УКП «Серы гексафторид» (Bracco Swiss, SA, Швейцария). На одно исследование использовали 2,4 мл готовой смеси препарата, УКП вводили внутривенно болюсно, через заранее установленный катетер размером G20 в локтевую вену левой или правой руки. Следом аналогично болюсно вводили 5 мл физиологического раствора, согласно рекомендациям производителя. Для сканирования выбиралась поперечная плоскость с максимальным включением участка зоны интереса в пери-

ферической зоне. Датчик держался неподвижно при постоянных параметрах во время исследования. Непрерывную визуализацию КУУЗИ выполняли сразу после инъекции УКП в течение 3 минут без оказания давления на ПЖ. Видеоклипы КУУЗИ сохраняли в формате цифрового изображения с последующей оценкой следующих качественных признаков:

1. По интенсивности контрастирования очагового образования ПЖ в сравнении с симметричным участком периферической зоны другой доли:

- а) изоинтенсивное;
- б) гипоинтенсивное;
- в) гиперинтенсивное.

2. По четкости контуров очагового образования ПЖ при контрастировании:

- а) четкий;
- б) нечеткий.

3. По характеру контрастирования очагового образования ПЖ:

- а) однородное;
- б) неоднородное.

4. По скорости накопления УКП в очаговом образовании ПЖ в сравнении с симметричным участком периферической зоны другой доли в артериальную фазу (до 45-50 с от начала исследования):

- а) сопоставимое;
- б) быстрое;
- в) медленное.

5. По скорости вымывания УКП в очаговом образовании ПЖ в сравнении с симметричным участком периферической зоны другой доли в венозную фазу (после 45-50 с от начала исследования):

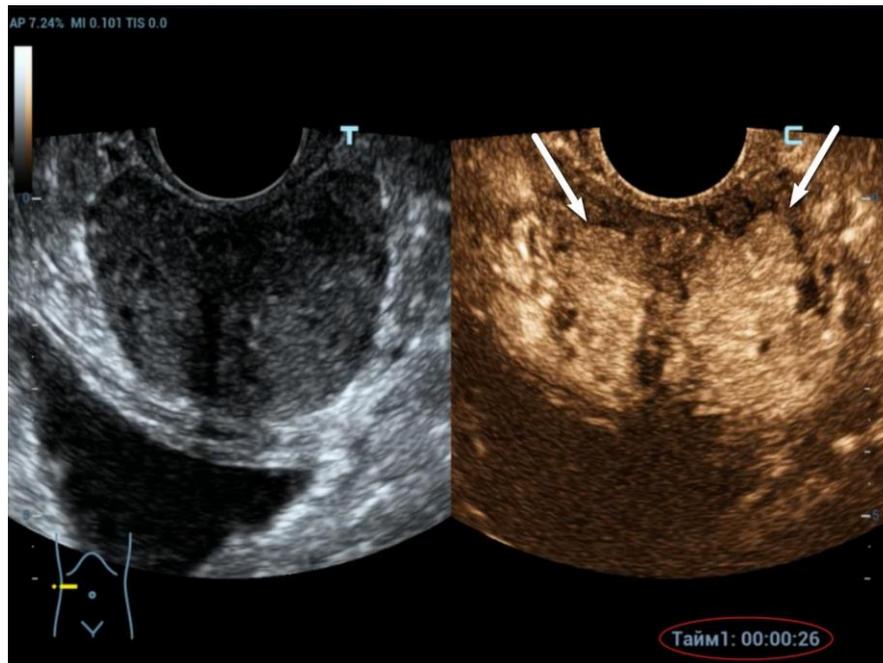
- а) сопоставимое;
- б) быстрое;
- в) медленное.

Ультразвуковыми признаками РПЖ по данным КУУЗИ считали гиперинтенсивное очаговое образование периферической зоны с быстрым накоплением УКП в артериальную фазу (до 45-50 с от начала исследования) и быстрым вымыванием УКП в венозную фазу (после 45-50 с от начала исследования). В дальнейшем всем пациентам была сделана системная биопсия из 12 точек, дополненная при необходимости прицельными заборами ткани из зон интереса. Ретроспективно полученные данные качественного анализа сопоставлялись с данными гистологического исследования.

Осуществлено межгрупповое сравнение качественных признаков КУУЗИ с использованием критерия согласия Пирсона, произведен анализ информативности качественных признаков, составляющих КУУЗИ в диа-

Параметры	Группа сравнения			Группа РПЖ			P-уровень
	Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	
Возраст	66,5	58,0	70,0	68,0	60,5	72,5	0,187
ПСА (нг/мл)	6,5	4,9	8,8	9,8	7,0	17,9	0,005
Объем ПЖ (мл)	45,5	35,0	65,0	38,0	33,0	47,0	0,092
Максимальный линейный размер очага (мм)	9,0	7,0	11,0	14,0	10,0	22,0	0,000

Примечание: Me – медиана, Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> – 25%-й и 75%-й квартили.



**Рис. 1 (Fig. 1)**

**Рис. 1. КУУЗИ предстательной железы. Пациент из группы сравнения, 26 с исследования.**

Отмечается гиперинтенсивное контрастирование переходной зоны и изоинтенсивное периферической зоны с наличием между ними четкой границы (стрелки).

**Fig. 1. CEUS of the prostate gland of the patient from the comparison group, 26 sec. of examination.**

There is a hyperintense contrasting of the transition zone and iso-intense contrasting with a peripheral one with a clear border between them (arrows).

гностике РПЖ с расчетом стандартных параметров (чувствительность, специфичность, предсказательное значение положительного теста, предсказательное значение отрицательного теста, точность). Различия считали достоверными при  $P \leq 0,05$ .

**Результаты.**

Медиана возраста всех включенных пациентов составила 67 лет (межквартильный интервал (IQR): 59-72), медиана уровня общего ПСА 8,15 нг/мл (IQR: 6-16), медиана объема железы 36 мл (IQR: 32-43). По дан-

ным гистологического исследования РПЖ был диагностирован у 40 пациентов, доброкачественные изменения ПЖ – у 26 пациентов (табл. №1).

Анализ характеристик групп показал статистически значимое различие по величине ПСА и максимального линейного размера очага. В группе сравнения Me значения общего ПСА составила 6,5 нг/мл, максимального линейного размера очага – 9,0 мм. В группе РПЖ данные показатели составили 9,8 нг/мл и 14,0 мм соответственно. По воз-

**Таблица №2. Результаты анализа качественных признаков УЗИ ПЖ с учетом гистологического заключения.**

Признаки		Очаги периферической зоны (n = 66)		p
		Доброкачественные (n = 26)	Злокачественные (n = 40)	
Контур очага при контрастировании	чёткие	8	21	0,08
	нечёткие	18	19	
Интенсивность контрастирования очага	изо-	15	14	0,104
	гипо-	3	3	
	гипер-	8	23	
Характер контрастирования очага	однородное	24	20	< 0,001
	неоднородное	2	20	
Скорость накопления контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы периферической зоны	сопоставимое	20	18	0,002
	быстрое	5	22	
	медленное	1	0	
Скорость вымывания контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы периферической зоны	сопоставимое	21	16	< 0,001
	быстрое	1	23	
	медленное	4	1	
Доплеровские режимы	2 и менее сосудистых сигналов в очаге	20	26	0,303
	3 и более сосудистых сигналов в очаге	6	14	

расту и объёму ПЖ статистически значимого различия не было выявлено. В данном исследовании использовался УКП «Серы гексафторид» в объёме 2,4 мл на одно исследование. Данный объём УКП был достаточен для получения информативного изображения. Первые микропузырьки УКП регистрировались в ПЖ через 12-20 с от начала контрастирования. Интактная периферическая зона ПЖ изоинтенсивно контрастировалась от капсулы с распространением в сторону внутренней части железы. Переходная зона железы при наличии признаков узловой гиперплазии гиперинтенсивно контрастировалась от «хи-

рургической капсулы» и периуретральной зоны в центр узлов с медленным вымыванием. Отмечалась четкая граница между периферической и переходной зонами железы (рис. 1).

В таблице №2 представлены результаты сравнения данных качественного анализа КУУЗИ ПЖ с гистологическими исследованиями.

Было выявлено достоверное различие частоты встречаемости следующих признаков в исследуемых группах: характер контрастирования очага, скорость накопления контрастного препарата в очаге относитель-

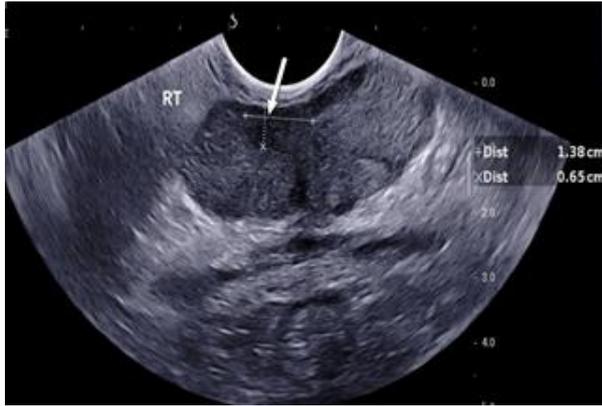


Рис. 2 а (Fig. 2 a)



Рис. 2 б (Fig. 2 b)

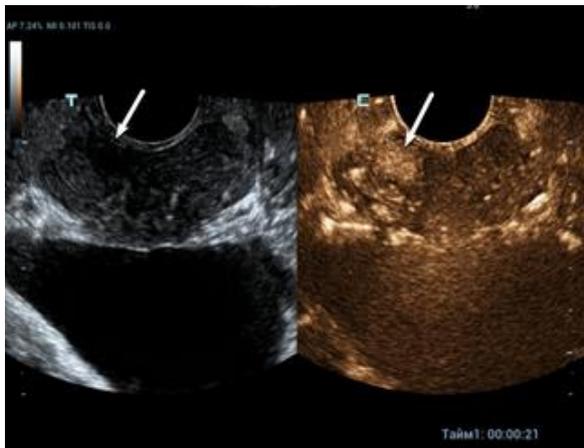


Рис. 2 в (Fig. 2 c)

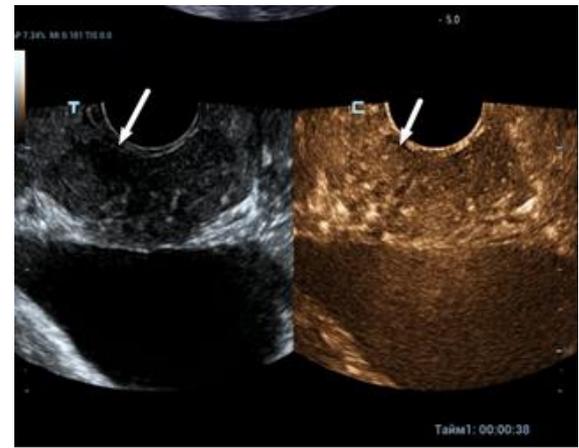


Рис. 2 г (Fig. 2 d)

**Рис. 2. КУУЗИ, рак предстательной железы.**

Пациент Н., 58 лет, ПСА 6,9 нг/мл, ПРИ: предстательная железа эластичная, без узловой патологии, объем железы 35 мл. Эхограмма а – В режим; на периферии правой доли гипоехогенный очаг с неровным контуром (стрелка). Эхограмма б – режим ЦДК; очаг гиповаскулярный (стрелка). Эхограмма в – КУУЗИ, 21 с; очаг правой доли характеризуется гиперинтенсивным контрастированием с четким контуром, быстрым накоплением УКП в артериальную фазу (стрелка). Эхограмма г – КУУЗИ, 38 с; очаг правой доли характеризуется быстрым вымыванием, на 38 секунде контрастирование очага сравнялось с интактным участком периферической зоны левой доли. Гистология: в прицельном заборе из очага правой доли ацинарная аденокарцинома, 7 баллов по Глиссону (3 + 4). В остальных столбиках ракового роста нет!

**Fig. 2. Prostate cancer, CEUS.**

Patient N., age 58 years, PSA 6,9 ng / ml; Palpation: elastic gland, without nodular pathology, gland volume 35 ml.

Echogram a (B mode) – on the periphery of the right lobe, there is a hypoechoic focus with an uneven contour (arrow).

Echogram b – in the mode of color Doppler mapping, the focus is hypovascular (arrow).

Echogram c (CEUS 21 sec.) – the focus of the right lobe is characterized by hyperintense contrast with a clear outline, rapid accumulation of contrast in the arterial phase (arrow).

Echogram d (CEUS 38 sec.) – the focus of the right lobe is characterized by rapid leaching, contrasting of the focus was equal to the intact area of the peripheral zone of the left lobe (arrow). Histology - targeted sampling from the focus of the right lobe acinar adenocarcinoma, Gleason score 7 (3 + 4). In the remaining columns there is no cancerous growth!

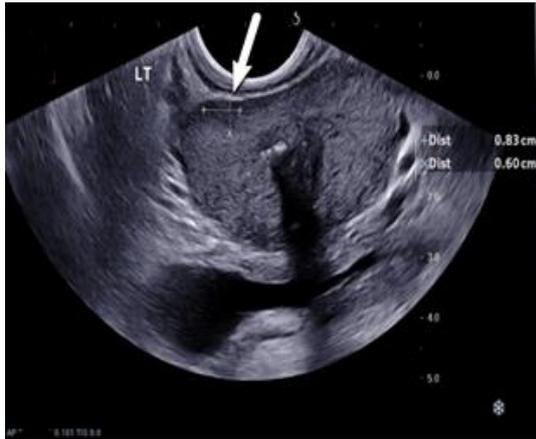


Рис. 3 а (Fig. 3 а)



Рис. 3 б (Fig. 3 б)

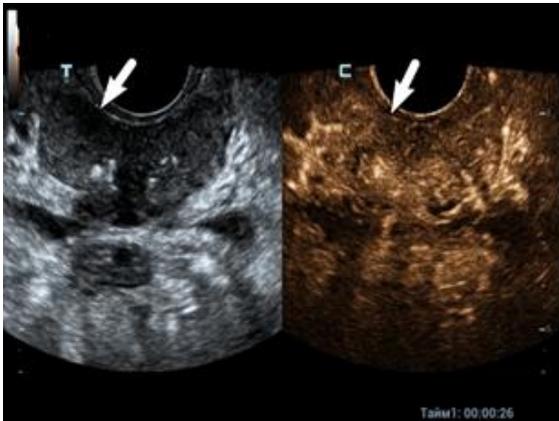


Рис. 3 в (Fig. 3 с)



Рис. 3 г (Fig. 3 д)

**Рис. 3. КУУЗИ предстательной железы, группа сравнения.**

Пациент С., 70 лет, ПСА 8,8 нг/мл, ПРИ: предстательная железа эластичная, без узловой патологии, объем железы 33 мл. Эхограмма а – В режим; на периферии левой доли определяется гипохогенный очаг с нечетким контуром (стрелка). Эхограмма б – режим ЭДК; очаг гиповаскулярный (стрелка). Эхограмма в – КУУЗИ, 26 с; очаг левой доли характеризуется изоинтенсивным контрастированием с нечетким контуром, скорость накопления контраста в артериальную фазу сопоставима с интактным участком периферической зоны правой доли (стрелка). Эхограмма г – КУУЗИ, 48 с; скорость вымывания контраста из очага в венозную фазу сопоставима с интактным участком периферической зоны правой доли (стрелка). Гистология – ракового роста нет.

**Fig. 3. CEUS of the prostate gland, comparison group.**

Patient S., age 70 years, PSA 8,8 ng / ml, Palpation: elastic gland, without nodular pathology, gland volume 33 ml.

Echogram a (B mode) – on the periphery of the left lobe, a hypoechoic focus with a fuzzy outline is determined (arrow).

Echogram b – in the power Doppler mapping mode, the focus is hypovascular (arrow).

Echogram c (CEUS 26 sec.) – the focus of the left lobe is characterized by iso-intensive contrasting with a fuzzy contour, the rate of contrast accumulation in the arterial phase is comparable to the intact area of the peripheral zone of the right lobe (arrow).

Echogram d (CEUS 48 sec.) – the rate of contrast washout from the focus into the venous phase is comparable to the intact area of the peripheral zone of the right lobe (arrow). Histology - no cancerous growth.

но интактной паренхимы периферической зоны, скорость вымывания контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы периферической зоны ( $P < 0,01$ ). Для очагов РПЖ было характерно гиперинтенсивное контрастирование по сравнению с неизменной паренхимой в 23/57,5% случаев, быстрое накопление УКП в 22/55% случаев и быстрое вымывание УКП в 23/57,5% случаев (рис. 2).

Доброкачественные очаговые изменения периферической зоны ПЖ чаще характеризовались как очаги с однородным контрастированием, с сопоставимой скоростью накопления и вымывания УКП, изоэхогенным контрастированием в сравнении с интактной паренхимой периферической зоны: 24/92%, 20/77%, 21/81% и 15/58% соответственно (рис. 3).

Ультразвуковыми признаками РПЖ считали:

1) гиперинтенсивное контрастирование очагового образования периферической зоны ПЖ в сравнении с симметричным участком периферической зоны другой доли;

2) неоднородное контрастирование очагового образования периферической зоны ПЖ в сравнении с симметричным участком периферической зоны другой доли;

3) быстрое накопление УКП в очаговом образовании периферической зоны ПЖ в сравнении с симметричным участком периферической зоны другой доли;

4) быстрое вымывание УКП в очаговом образовании периферической зоны ПЖ в

сравнении с симметричным участком периферической зоны другой доли;

5) 3 и более сосудистых сигналов в очаге по данным доплеровских режимов.

Были оценены чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность (Ac), прогностичность положительного результата (PVP), прогностичность отрицательного результата (PVN) для качественных признаков УЗИ ПЖ в диагностике РПЖ (табл. №3).

**Обсуждение.**

Для сосудов опухолевой ткани предстательной железы характерны: отсутствие гладкомышечного слоя и слабо выраженное покрытие перицитов [6]. Этим объясняются наиболее характерные признаки РПЖ по данным КУУЗИ: быстрый приток и вымывание УКП. В нашем исследовании быстрое накопление контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы отмечалось в 55% случаев, быстрое вымывание контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы отмечалось 57,5% случаев. В 5 случаях отмечалась ложноположительная оценка быстрого накопления контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы. В 1 случае отмечалась ложноположительная оценка быстрого вымывания контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы. По данным литературы схожие результаты были получены Xie S. W., Li H. L., Du J., Xia J. G., Guo Y. F., Xin M. et al. [7], которые оценивали диагностические возможности прицельной биопсии в диагностике РПЖ с использовани-

**Таблица №3. Информативность признаков качественного анализа УЗИ в диагностике РПЖ.**

Признак	Se (%)	Sp (%)	Ac (%)	PVP (%)	PVN (%)
Гиперинтенсивное контрастирование очага	58,0	69,0	62,0	74,0	51,0
Неоднородный характер контрастирования очага	48,0	96,0	67,0	95,0	54,0
Быстрое накопления контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы в артериальную фазу	82,0	78,0	54,0	81,0	54,0
Быстрое вымывание контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы в венозную фазу	58,0	96,0	73,0	96,0	60,0
3 и более сосудистых сигналов по данным доплеровских методов	35,0	77,0	52,0	70,0	43,0

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, Ac – точность, PVP – прогностичность положительного результата, PVN – прогностичность отрицательного результата.

ем В-режима, ЭДК и качественного анализа КУУЗИ в контрастном режиме (УКП Соновью, 2,4 мл). По их данным изолированное использование КУУЗИ существенно не улучшило диагностическую эффективность прицельной биопсии. Максимальную эффективность показала прицельная биопсия по данным всех методик. Прицельная биопсия по данным контрастного исследования имела более высокую чувствительность и точность (73,1% и 83,7%), чем по данным В-режима (50,9% и 78,8%) или ЭДК (48,3% и 77,7%). Специфичность была сопоставима: В режим 88,4%, ЭДК 87,8% и КУУЗИ 87,3%. Качественная оценка КУУЗИ имела лучшую эффективность чем стандартные режимы (В режим и доплерография) – чувствительность 73,1%/62,9%, специфичность 87,3%/82,1% и точность 83,7%/77,2% соответственно [7].

По результатам данной работы максимальную чувствительность показал признак «быстрое накопления контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы» – 82%, максимальную специфичность показали признаки «неоднородный характер контрастирования очага» и «быстрое вымывание контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы» – по 96%, максимальную точность показал признак «быстрое вымывание контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхи-

мы» – 73%. Максимальные значения прогностичности положительного результата и прогностичности отрицательного результата были характерны для признака «быстрое вымывание контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы» – 96 и 60% соответственно. Наиболее оптимальные показатели информативности показал признак «быстрое накопление контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы в артериальную фазу» – чувствительность 82,0%, специфичность – 78%.

**Заключение.**

Проведение КУУЗИ позволяет получить дополнительные качественные характеристики васкуляризации очаговых образований ПЖ. В диагностике РПЖ наиболее информативен признак «быстрое накопление контрастного препарата в очаге относительно интактной паренхимы в артериальную фазу». Информативность качественных признаков КУУЗИ ПЖ в диагностике РПЖ выше качественных признаков доплеровских режимов.

**Конфликт интересов.**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.**

Работа выполнена при благотворительной поддержке ПАО «Лукойл» – ООО «РИТЭК».

**Список литературы:**

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018; 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. Москва, МНИОИ им. П.А. Герцена. 2019; 250 с.
3. Russo G., Mischi M., Scheepens W., De la Rosette J. J., Wijkstra H. *Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging*. British Journal of Urology International. 2012; 110 (11): 794-808. DOI:10.1111/j.1464-410x.2012.11444.x.
4. Postema A. W., Frinking P. J. A., Smeenge M., De Reijke T. M., De la Rosette J. J. M. C.H., Tranquart F. et al. *Dynamic contrast-enhanced ultrasound parametric imaging for the detection of prostate cancer*. British Journal of Urology Inter-

- national. 2016; 117 (4): 598-603. DOI:10.1111/bju.13116.
5. Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г. *Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика рака предстательной железы: обзор литературы*. Поволжский онкологический вестник. 2018; 1 (33): 68-78.
6. Seitz M., Gratzke C., Schlenker B., Buchner A., Karl A., Roosen A. et al. *Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2011; 29 (3): 295-301. DOI:10.1016/j.urolonc.2009.03.032.
7. Xie S.W., Li H.L., Du J., Xia J.G., Guo Y.F., Xin M. et al. *Contrast-enhanced ultrasonography with contrast-tuned imaging technology for the detection of prostate cancer: comparison with conventional ultrasonography*. BJU International. 2011; 109 (11): 1620-1626. DOI:10.1111/j.1464-410x.2011.10577.x.

**References:**

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Can-

- cer Journal for Clinicians. 2018; 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2018*

- (morbidity and mortality). Moscow, 2019. 250 p. (in Russian).
3. Russo G., Mischi M., Scheepens W., De la Rosette J. J., Wijkstra H. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging. *British Journal of Urology International*. 2012; 110 (11): 794-808. DOI: 10.1111 / j.1464-410x.2012.11444.x.
4. Postema A. W., Frinking P. J. A., Smeenge M., De Reijke T. M., De la Rosette J. J. M. C.H., Tranquart F. et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound parametric imaging for the detection of prostate cancer. *British Journal of Urology International*. 2016; 117 (4): 598-603. DOI: 10.1111 / bju.13116.
5. Khasanov M.Z., Tukhbatullin M.G. Multiparameter ultrasound diagnostics of prostate cancer: literature review. *Volga Oncology Bulletin*. 2018; 1 (33): 68-78 (in Russian).
6. Seitz M., Gratzke C., Schlenker B., Buchner A., Karl A., Roosen A. et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2011; 29 (3): 295-301. DOI: 10.1016 / j.urolonc.2009.03.03.032.
7. Xie S. W., Li H. L., Du J., Xia J. G., Guo Y. F., Xin M. et al. Contrast-enhanced ultrasonography with contrast-tuned imaging technology for the detection of prostate cancer: comparison with conventional ultrasonography. *British Journal of Urology International*. 2011; 109 (11): 1620-1626. DOI: 10.1111 / j.1464-410x.2011.10577.x.

**РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТОПЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ ГЕМИМЕЛИЕЙ МАЛОБЕРЦОВОЙ КОСТИ**

Леончук С.С., Неретин А.С., Мурадисинов С.О., Сазонова Н.В., Попков Д.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России. г. Курган, Россия.

**Г**емимелия малоберцовой кости – врожденное заболевание, характеризующееся частичным или полным отсутствием малоберцовой кости, укорочением и деформацией большой конечности, гипоплазией и деформацией стопы. Существует противоречивое мнение, что при дефиците малоберцовой кости должен отмечаться дефицит латерального отдела стопы.

**Цель исследования.** Провести анализ рентгенологических изменений стоп у детей с гемимелией (аплазией) малоберцовой кости.

**Материалы и методы.** Нами проведено ретроспективно-проспективное рентгенологическое исследование 39 детей (39 стоп) с гипоплазией стопы при врожденной гемимелии малоберцовой кости типа II по классификации Achterman-Kalamchi. Средний возраст больных был  $5,6 \pm 1,0$  лет (от 4 до 9 лет). Данные рентгенологического исследования сопоставляли с клинической картиной, имеющейся у данных пациентов.

**Результаты.** У всех пациентов латеральная плюсневая кость формировала сустав с кубовидной костью или пяточно-кубовидным соединением (коалицией). В 2 случаях из 39 пациентов была выявлена варусная девиация стопы, что составило 5,1%, в остальных случаях отмечалась вальгусная девиация сегмента. Тарзальная коалиция была определена у 26 детей (66,7% всех случаев).

**Выводы.** Наличие сустава между латеральной плюсневой и кубовидной костями или пяточно-кубовидным соединением опровергает теорию, при которой гемимелия малоберцовой кости голени обязательно приводит к дефициту латерального отдела стопы. По нашему мнению, выявление у большинства исследуемых детей вальгусной девиации стопы связано с аплазией малоберцовой кости и наличием малоберцового фиброзно-хрящевого тяжа (рудимента). Определение у 2/3 обследуемых пациентов тарзальной коалиции показывает высокую частоту данного нарушения у данной группы больных и должно приниматься во внимание при коррекции деформации стопы.

Ключевые слова: гипоплазия стопы, деформация стопы, гемимелия малоберцовой кости, аплазия малоберцовой кости.

Контактный автор: Леончук С.С., e-mail: leon4yk@mail.ru

Для цитирования: Леончук С.С., Неретин А.С., Мурадисинов С.О., Сазонова Н.В., Попков Д.А. Рентгенологические особенности стопы у пациентов с врожденной гемимелией малоберцовой кости. REJR 2021; 11(2):219-226. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-219-226.

Статья получена: 25.02.20

Статья принята: 25.03.21

## RADIOGRAPHICAL FEATURES OF FOOT IN PATIENTS WITH CONGENITAL FIBULAR HEMIMELIA

Leonchuk S.S., Neretin A.S., Muradisinov S.O., Sazonova N.V., Popkov D.A.

G.A. Ilizarov National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named academician. Kurgan, Russia.

**Purpose.** Tibia hemimelia is a congenital disease characterized by partial or complete absence of the fibula, shortening and deformity of the limb, hypoplasia and deformity of the foot. There is controversial opinion that with a deficit of the fibula deficiency of the lateral part of foot should be found. Purpose of the study is to analyze x-ray changes of foot in children with hemimelia (aplasia) of the fibula.

**Material and methods.** We conducted retrospectively-prospective radiographically examination of 39 children (39 feet) with foot hypoplasia in congenital hemimelia of fibula type II according to the Achterman-Kalamchi classification. The mean age of the patients was  $5,6 \pm 1,0$  years (from 4 to 9 years). X-ray data were compared with clinical changes of these patients.

**Results.** In all patients lateral metatarsal bone formed joint with cuboid bone or calcaneocuboid coalition. In 2 cases out of 39 patients varus deviation of foot was detected, which amounted to 5,1%, in other cases valgus deviation of segment was noted. The tarsal coalition was determined in 26 children (66,7% of all cases).

**Conclusions.** Presence of joint between lateral metatarsal and cuboid bones or calcaneocuboid coalition refutes theory in which hemimelia of the fibula necessarily leads to deficiency of lateral part of foot. In our opinion detection of valgus deviation of foot in most children was associated with aplasia of fibula and presence of fibular fibro-cartilaginous remnant. Determination of tarsal coalition in 2/3 of examined patients shows high frequency of this disorder in this patient group and should be taken into account in correction of foot deformity.

Keywords: hypoplasia of foot, foot deformity, fibular hemimelia, aplasia of fibula.

Corresponding author: Leonchuk S.S., e-mail: leon4yk@mail.ru

For citation: Leonchuk S.S., Neretin A.S., Muradisinov S.O., Sazonova N.V., Popkov D.A. Radiographical features of foot in patients with congenital fibular hemimelia. REJR 2021; 11(2):219-226. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-219-226.

Received: 25.02.20

Accepted: 25.03.21

Согласно исследованиям, проведенным в США, дети с врожденными пороками развития нижних конечностей составляют 1,68 случая на 10000 новорожденных [1]. По данным коллег из НИДОИ имени Г.И. Турнера частота встречаемости врожденных пороков развития костно-мышечной системы в городе Санкт-Петербург составляла 2,7 случая на 1000 новорожденных, а наиболее распространенным являлся порок развития стопы и пальцев стопы (22,5-26,6%) [2]. За последние пять лет в среднем около 6,5% пациентов от всего числа обратившихся в консультативно-диагностическое отделение нашего травматолого-ортопедического Центра (в среднем ежегодно обследовано около 25000 пациентов) обследовались по поводу врожденного порока развития конечности.

Гемимелия малоберцовой кости – врожденное заболевание, характеризующееся частичным или полным отсутствием малоберцовой кости, задержкой роста большеберцовой кости, а также деформацией и дефицитом стопы и голеностопного сустава, является наиболее распространенным дефицитом длинных трубчатых костей [3]. Этиология данной врожденной аномалии развития конечности не известна. Пациентам с данным врожденным пороком развития нижней конечности нередко предлагается выполнение ампутации и протезирование [3, 4], однако для нашей страны ментально такие операции не воспринимаются и существуют проблемы с качественным протезированием. Дети с данным врожденным нарушением получают многократное хирургическое лечение или вовсе остаются без

должного внимания. Подробное описание изменений конечности и стопы при аплазии малоберцовой кости очень важно для определения тактики лечения и прогноза ортопедических нарушений в процессе роста ребенка.

Существует противоречивое мнение, что при дефиците малоберцовой кости должен отмечаться дефицит латеральных лучей (латеральной части) стопы [5 - 7]. В русскоязычной литературе существует лишь одна публикация, посвященная детальному описанию изменений стопы при врожденной гемимелии малоберцовой кости, но в ней имеется ряд недостатков [8].

**Цель исследования.**

Провести анализ рентгенологических изменений стоп у детей с гемимелией (аплазией) малоберцовой кости.

**Материалы и методы.**

Проведено ретроспективно-проспективное исследование медицинской документации и процесса лечения 39 детей (39 стоп) с гипоплазией стопы вследствие врожденной аномалии развития конечности (аплазия малоберцовой кости), которые получали детальное обследование и оперативное ортопедическое вмешательство в отделениях нашего учреждения.

Средний возраст больных был 5,6±1.0 лет (от 4 до 9 лет). Гендерная принадлежность пациентов в исследовании распределялась следующим образом: 26 девочек, 13 мальчиков. Критерием включения были пациенты с врожденной односторонней гемимелией малоберцовой кости типа II по классификации Achterman-Kalamchi (аплазия малоберцовой кости) [9] с гипоплазией стопы, дефицитом плюсневых костей стопы (но не менее трех) и достаточной оссификацией костей сегмента для проведения анализа (табл. №1). Критерием исключения являлись пациенты, которые проходили ранее оперативное лечение, двусторонней аномалией развития, наличие всего 1-2 плюсневых костей стопы, дети, у которых оссификация стопы была не достаточной для проведения анализа. Пациентам выполняли рентгенографию стопы с нагрузкой в боковой проекции с голеностопным суставом, среднего отдела стопы в прямой проекции также с нагрузкой (рис. 1 А-В), голени со смежными суставами в боковой проекции, рентгенометрию нижних конечностей стоя в прямой проекции (рис. 1 А-В), а также другие дополнительные проекции по показаниям. Для определения деформации больной конечности определяли механическую ось конечности (mechanical axis), измеряли ее отклонение от центра коленного

сустава (mechanical axis deviation (MAD)), анатомический и механический латеральный дистальный бедренный угол (anatomical and mechanical lateral distal femoral angle (a/mL DFA)), механический медиальный большеберцовый угол (mechanical medial proximal tibial angle (mMPTA)), угловые деформации диафиза большеберцовой кости. Помимо изменений бедра и голени, мы определяли деформацию стопы, голеностопного сустава, количество плюсневых и клиновидных костей, изменения пальцев стопы, наличие кубовидной кости, тарзальной коалиции и другие изменения сегмента. Анализ полученных данных обследования стопы (табл. №2) производили согласно современным референтным линиям и углам данного сегмента [10].

Данные рентгенологического исследования сопоставляли с клинической картиной (рис. 1 Г, Д), зафиксированной в медицинской документации, фото и видео или при непосредственном осмотре больного.

Всем пациентам по показаниям выполнялись оперативные вмешательства, направленные на удлинение и коррекцию оси конечности, улучшение опороспособности стопы: билокальный дистракционный остеосинтез голени по Илизарову с резекцией малоберцового фиброзно-хрящевого тяжа, коррекция дислокации/деформации стопы аппаратом, ахиллотомия, капсулотомия голеностопного сустава, удаление добавочных/рудиментарных пальцев, тарзальной коалиции.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel (2010) с надстройкой AtteStat и SPSS 18.0. Сравнительная статистика в данной работе не применялась.

**Результаты.**

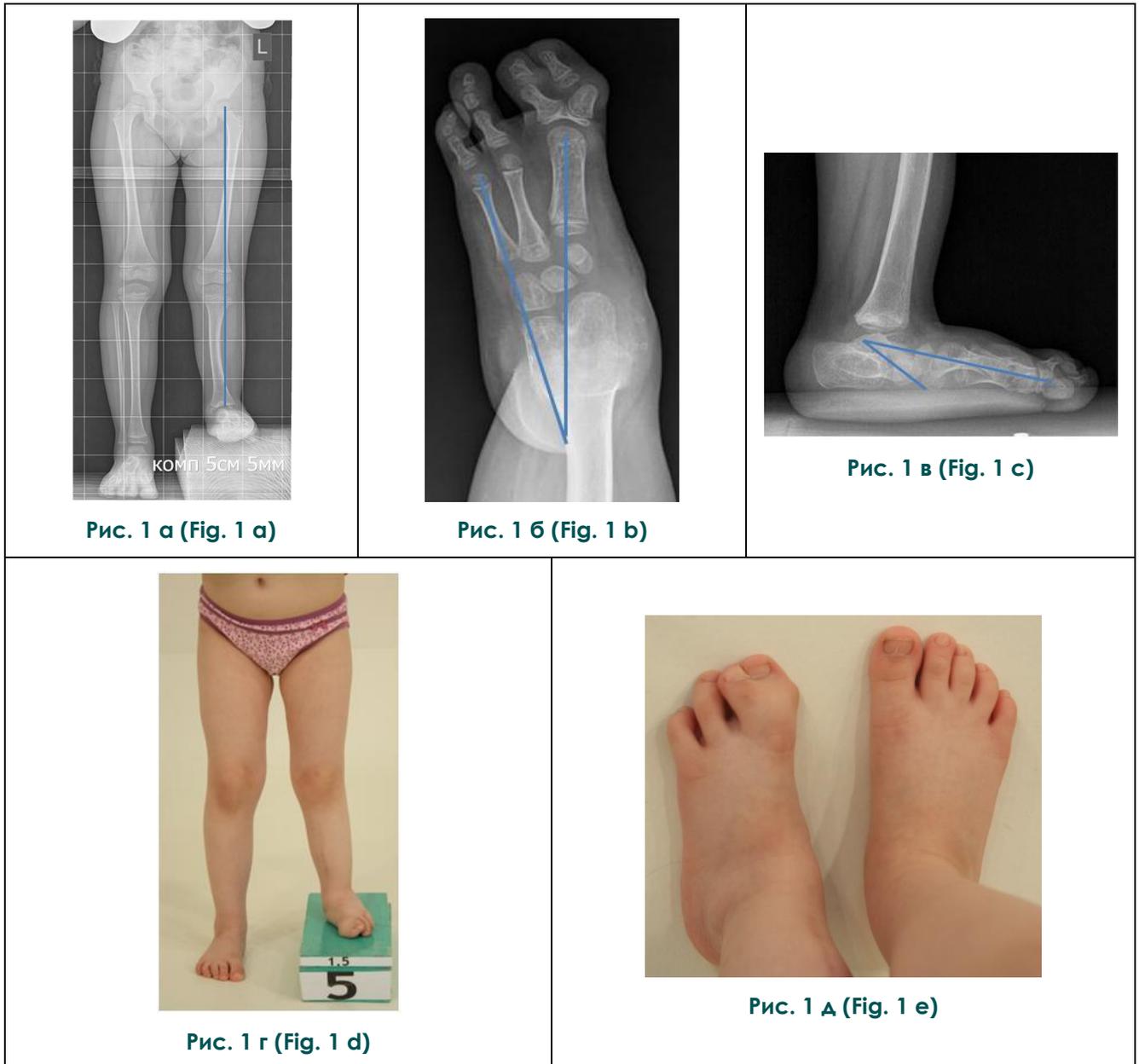
Порок развития всей нижней конечности был представлен ее укорочением, гипоплазией латерального мыщелка бедренной кости, вальгусно-антекурвационной деформацией большеберцовой кости, дисплазией голеностопного сустава по типу «ball and socket», гипоплазией и деформацией стопы, тарзальной коалицией.

У всех пациентов латеральная плюсневая кость формировала сустав с кубовидной костью или пяточно-кубовидным соединением (коалицией) (табл. №1). У 18 из 39 пациентов (46,2%) визуализировались 4 плюсневых и 2 клиновидных кости, у 15 (38,4%) – 3 плюсневых и 2 клиновидных кости, у 6 детей были определены 4 плюсневых и 3 клиновидных кости.

Средние значения рентгенологических

**Таблица №1. Данные пациентов с гемимеллей малоберцовой кости.**

Пациент №	Возраст	Пол	Сторона поражения	Число плюсневых костей стопы	Число клиновидных костей	Девиация стопы	Укорочение, деформация конечности	Наличие тарзальной коалиции
1	5	Ж	Л	3	2	Вальгусная	Да	Да
2	5	Ж	Л	3	2	Вальгусная	Да	Да
3	6	М	П	4	2	Вальгусная	Да	Нет
4	7	М	Л	3	2	Вальгусная	Да	Нет
5	6	Ж	П	4	2	Вальгусная	Да	Да
6	5	Ж	Л	4	2	Вальгусная	Да	Нет
7	6	М	П	3	2	Вальгусная	Да	Да
8	7	Ж	Л	4	2	Вальгусная	Да	Нет
9	4	Ж	П	4	2	Вальгусная	Да	Да
10	9	М	Л	4	2	Варусная	Да	Да
11	5	Ж	Л	4	3	Вальгусная	Да	Да
12	6	Ж	Л	3	2	Вальгусная	Да	Да
13	4	Ж	Л	4	2	Вальгусная	Да	Да
14	5	М	Л	3	2	Вальгусная	Да	Нет
15	5	М	П	4	3	Вальгусная	Да	Да
16	6	Ж	П	4	2	Вальгусная	Да	Да
17	5	М	Л	3	2	Вальгусная	Да	Нет
18	7	Ж	Л	4	2	Вальгусная	Да	Да
19	6	Ж	Л	4	2	Вальгусная	Да	Нет
20	5	Ж	Л	3	2	Вальгусная	Да	Да
21	6	М	П	4	3	Вальгусная	Да	Нет
22	6	Ж	Л	4	2	Вальгусная	Да	Да
23	4	Ж	Л	3	2	Варусная	Да	Да
24	7	М	Л	3	2	Вальгусная	Да	Нет
25	6	М	Л	4	2	Вальгусная	Да	Да
26	5	Ж	П	4	3	Вальгусная	Да	Да
27	6	Ж	П	4	3	Вальгусная	Да	Нет
28	6	Ж	Л	4	2	Вальгусная	Да	Да
29	4	Ж	П	3	2	Вальгусная	Да	Да
30	5	М	Л	4	2	Вальгусная	Да	Да
31	6	Ж	Л	3	2	Вальгусная	Да	Нет
32	6	Ж	Л	4	2	Вальгусная	Да	Да
33	4	Ж	Л	3	2	Вальгусная	Да	Да
34	5	М	П	4	3	Вальгусная	Да	Нет
35	5	М	Л	4	2	Вальгусная	Да	Да
36	6	Ж	Л	4	2	Вальгусная	Да	Нет
37	6	Ж	Л	3	2	Вальгусная	Да	Да
38	6	Ж	П	3	2	Вальгусная	Да	Да
39	5	Ж	Л	4	2	Вальгусная	Да	Да



**Рис. 1.** Рентгенограммы (а - в) и фотографии (г, д) нижних конечностей и стопы ребенка 5 лет с врожденной гемимелией малоберцовой кости (аплазией).

а – укорочение левой нижней конечности, аплазия малоберцовой кости, вальгусная деформация голени;

б, в – прямая и боковая проекции соответственно, латеральная плюсневая кость артикулирует с кубовидной костью, дефицит центральных лучей стопы, наличие трех плюсневых и двух клиновидных костей, удвоение первого пальца;

г, д – укорочение левой нижней конечности, вальгусная деформация голени, гипоплазия, укорочение, плоско-вальгусная деформация левой стопы с удвоением первого пальца стопы.

**Fig. 1.** Radiographs (a - c) and photo (d, e) of low extremities and foot of 5-year-old child with congenital fibular hemimelia (aplasia).

a – shortening of left low extremity, aplasia of fibula, valgus deformity of tibia,

b, c – PA and lateral projection, lateral metatarsal bone articulates with cuboid bone, deficiency of central rays of foot, presence of three metatarsal and two cuneiforms bones, doubling of the first toe;

d, e – shortening of left low extremity, valgus deformity of tibia, hypoplasia, shortening, plano-valgus deformity of left foot with doubling of the first toe.

параметров стоп значительно отличались от нормы, у большинства пациентов отмечалась выраженная вертикализация таранной кости, пяточная кость находилась в эквинусном положении, угол таранно-пяточной дивергенции на прямой проекции был увеличен, что соответствует эквино-плюсневой деформации стопы (табл. №2). Лишь в 2 случаях из 39 пациентов была выявлена варусная девиация стопы, что составило 5,1%. Тарзальная коалиция была определена у 26 детей (66,7% всех случаев), среди которых распределилась следующим образом: пяточно-кубовидная коалиция отмечалась у 7 (26,9%), таранно-ладьевидная – у 9 (34,6%), таранно-пяточная – у 3 (11,5%) детей. В 7 случаев (26,9%) определялась коалиция между 3-4 костями предплюсны.

стопы и голеностопного сустава у детей с аплазией малоберцовой кости. Однако в данной публикации описаны преимущественно изменения голеностопного сустава, пяточной и таранной костей, наличие тарзальной коалиции. В исследуемую группу автор включил детей, начиная с возраста восьми месяцев, когда не возможно объективно оценить состояние среднего и переднего отдела стопы по данным рентгенологического обследования, более того, исследование стоп было выполнено без нагрузки.

В публикациях зарубежных коллег информация об изменениях стоп при указанной врожденной аномалии противоречива: одни говорят, что при аплазии малоберцовой кости имеется латеральный дефицит стопы [5 - 7, 11, 13, 14], другие описывают недо-

**Таблица №2. Рентгенологические параметры стопы у пациентов с гемимелией малоберцовой кости (M±m), n=39.**

Радиологический угол Radiographic angle	Значения (°) Values (°)	Норма (°) [10] Norm (°) [10]
Латеральный таранно-1плюсневый (угол Meary) Lateral talus -1metatarsal (Meary angle)	34.3±4.3	13
Латеральный угол наклона пяточной кости Lateral calcaneal inclination angle	-22,6±6.2	17
Латеральный таранно-пяточный Lateral talus-calcaneus	30,3±3.4	49
Прямой таранно-пяточный Straight talus-calcaneus divergence	27.8±3.1	20-25
Прямой угол между осями I и латеральной плюсневых костей Straight 1-lateral metatarsal angle	22,1±2.3	-

**Обсуждение.**

Лечение детей с гемимелией малоберцовой кости представляет сложную задачу. Данным больным предлагаются многократные хирургические этапы лечения или ампутация [3, 4, 11, 12]. В России такие пациенты концентрируются в лечебных учреждениях, занимающихся чрескостным остеосинтезом по Илизарову или же они не получают никакого лечения вовсе. Детальное описание особенностей аномалии развития нижней конечности и стопы важно для определения тактики лечения и прогноза данных нарушений в процессе роста ребенка. Оперативные пособия на стопе у данных больных должны выполняться селективно с учетом возраста ребенка, клинико-рентгенологических данных, чтобы не нарушить активный рост сегмента и тем самым привести к ятрогенному прогрессированию укорочения стопы, и минимизировать рецидивы ее деформации.

В отечественной литературе имеется лишь одна статья Буклаева Д.С. [8], посвященная детальному описанию изменений

развитие центральной части сегмента [15 - 17].

Центральная зона стопы, малоберцовая кость и проксимальный отдел бедренной кости наиболее часто подвержены изменениям при врожденной аномалии развития нижней конечности [15]. Данные анатомические области являются участками быстрого васкулогенеза у шестинедельного эмбриона, соответственно, нарушения образования сосудов эмбриона в данный период связаны с врожденными дефектами в указанных зонах [15]. Кроме того, дисплазия срединных плюсневых костей может быть вызвана и деградацией ранее существовавшей модели конечности [16].

Многие авторы утверждают, что при аплазии малоберцовой кости зачастую определяется эквино-вальгусная деформация стопы [3, 6, 18], но имеются данные об эквино-варусной девиации стопы [8, 11, 19]. Нами зафиксировано лишь 2 случая варусной девиации стопы из 39 обследуемых детей. По данным ряда авторов тарзальная ко-

алиция стопы при данной аномалии развития конечности определяется в 30-63% случаев [8, 11]. Наличие тарзальной коалиции стопы также влияет на тактику лечения пациента и должна быть принята во внимание специалистами [20]. В данном исследовании тарзальная коалиция нами определена у 66,7% обследуемых детей.

**Заключение.**

Наличие сустава между латеральной плюсневой и кубовидной костями или пяточно-кубовидным соединением опровергает теорию, при которой гемимелия малоберцовой кости голени обязательно приводит к дефициту латерального отдела стопы. По нашему мнению, выявление у большинства

исследуемых детей вальгусной девиации стопы связано с аплазией малоберцовой кости и наличием малоберцового фиброзно-хрящевого тяжа (рудимента). Определение у 2/3 обследуемых пациентов тарзальной коалиции показывает высокую частоту данного нарушения у данной группы больных и должно приниматься во внимание при коррекции деформации стопы.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Parker SE, Mai CT, Canfield MA et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88 (12): 1008-1016. doi: 10.1002/bdra.20735
2. Баиндурашвили А.Г., Соловьева К.С., Залетина А.В., Верлинская Д.К., Блинова В.А., Овечкина А.В., Сапего Г.П. Региональная статистика врожденных аномалий (пороков развития) костно-мышечной системы у детей г. Санкт-Петербурга. *Гений ортопедии.* 2018; 24 (2): 189-196. DOI 10.18019/1028-4427-2018-24-2-189-196
3. Birch JG, Paley D, Herzenberg JE, et al. Amputation Versus Staged Reconstruction for Severe Fibular Hemimelia: Assessment of Psychosocial and Quality-of-Life Status and Physical Functioning in Childhood. *JBJS Open Access.* 2019; 4 (2): e0053. Published 2019 Apr 5. doi:10.2106/JBJS.OA.18.00053
4. Calder P, Shaw S, Roberts A, et al. A comparison of functional outcome between amputation and extension prosthesis in the treatment of congenital absence of the fibula with severe limb deformity. *J Child Orthop.* 2017; 11: 318-325. DOI: 10.1302/1863-2548.11.160264
5. Fordham LA, Applegate KE, Wilkes DC, et al. Fibular hemimelia: more than just an absent bone. *Semin Musculoskelet Radiol.* 1999; 3: 227-238.
6. Mishima K, Kitoh H, Iwata K, et al. Clinical Results and Complications of Lower Limb Lengthening for Fibular Hemimelia: A Report of Eight Cases. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (21): e3787. doi:10.1097/MD.0000000000003787
7. Maffulli N, Fixsen JA. Fibular hypoplasia with absent lateral rays of the foot. *J Bone Joint Surg Br.* 1991; 73 (6): 1002-4.
8. Буклаев Д.С. Особенности рентгено-анатомического состояния стопы и голеностопного сустава у детей при аплазии малоберцовой кости. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2013; 1 (1): 48-52.
9. Achterman C, Kalamchi A. Congenital deficiency of the fibula. *J Bone Joint Surg Br.* 1979; 61: 133-137.
10. Леончук С.С., Евреинова Я.В., Сазонова Н.В. Применен-

- ние актуальных референтных линий и углов в диагностике и лечении патологии стопы и голеностопного сустава. *REJR.* 2018; 8 (4): 143-154. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-143-154
11. Birch JG, Lincoln TL, Mack PW, Birch CM. Congenital fibular deficiency: a review of thirty years' experience at one institution and a proposed classification system based on clinical deformity. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93-A: 1144-1151.
12. Popkov A., Aranovich A., Popkov D. Prevention of recurrence of tibia and ankle deformities after bone lengthening in children with type II fibular hemimelia. *Int Orthop.* 2015; 39 (7): 1365-70. doi: 10.1007/s00264-015-2752-4. Epub 2015 Apr 2.
13. Baek GH, Kim J, Chung M, Lee S. Terminal hemimelia of the lower extremity: absent lateral ray and a normal fibula. *Int Orthop.* 2008; 32: 263–267. doi: 10.1007/s00264-006-0293-6.
14. Searle CP, Hildebrand RK, Lester EL, Caskey PM. Findings of fibular hemimelia syndrome with radiographically normal fibulae. *J Pediatr Orthop B.* 2004; 13 (3): 184-8.
15. Hootnick DR, Levinsohn EM, Randall PA, Packard DS., Jr. Vascular dysgenesis associated with skeletal dysplasia of the lower limb. *J Bone Joint Surg.* 1980; 62A: 1123–1129.
16. Hootnick DR, Levinsohn EM, Packard DS., Jr. Midline metatarsal dysplasia associated with absent fibula. *Clin Orthop. Relat. Res.* 1980; 150: 203-206.
17. Reyes BA, Birch JG, Hootnick DR, Cherkashin AM, Samchukov ML. The Nature of Foot Ray Deficiency in Congenital Fibular Deficiency. *J Pediatr Orthop.* 2017; 37 (5): 332-337. doi: 10.1097/BPO.0000000000000646.
18. Попков А.В., Аранович А.М., Попков Д.А. Особенности оперативного лечения детей с врожденной гемимелией малоберцовой кости. *Гений ортопедии.* 2013; 1: 55-60.
19. Caskey PM, Lester EL. Association of fibular hemimelia and clubfoot. *J Pediatr Orthop.* 2002; 22 (4): 522-5.
20. Леончук С.С. Тарзальная коалиция у ребенка. *REJR.* 2019; 9 (1): 275-279. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-1-275-279.

**References:**

1. Parker SE, Mai CT, Canfield MA et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88 (12): 1008-1016. doi: 10.1002/bdra.20735
2. Baindurashvili A.G., Solovyeva K.S., Zaletina A.V., Verlinsky D.K., Blinova V.A., Ovechkina A.V., Sapego G.P. Statistical data on pediatric congenital musculoskeletal anomalies (malformations) in St. Petersburg region. *Genij Ortopedii.* 2018; 24 (2): 189-196. DOI 10.18019/1028-4427-2018-24-2-189-196 (in Russian).
3. Birch JG, Paley D, Herzenberg JE, et al. Amputation Versus Staged Reconstruction for Severe Fibular Hemimelia: Assessment of Psychosocial and Quality-of-Life Status and Physical Functioning in Childhood. *JBJS Open Access.* 2019; 4 (2): e0053. Published 2019 Apr 5. doi:10.2106/JBJS.OA.18.00053
4. Calder P, Shaw S, Roberts A, et al. A comparison of functional outcome between amputation and extension prosthesis in the treatment of congenital absence of the fibula with severe limb deformity. *J Child Orthop.* 2017; 11: 318-325. DOI: 10.1302/1863-2548.11.160264
5. Fordham LA, Applegate KE, Wilkes DC, et al. Fibular hemimelia: more than just an absent bone. *Semin Musculoskeletal Radiol.* 1999; 3: 227-238.
6. Mishima K, Kitoh H, Iwata K, et al. Clinical Results and Complications of Lower Limb Lengthening for Fibular Hemimelia: A Report of Eight Cases. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (21): e3787. doi:10.1097/MD.0000000000003787
7. Maffulli N, Fixsen JA. Fibular hypoplasia with absent lateral rays of the foot. *J Bone Joint Surg Br.* 1991; 73 (6): 1002-4.
8. Buklaev D.S. Features of the X-ray anatomical conditions of the foot and ankle in children with fibular aplasia. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery.* 2013; 1(1): 48-52 (in Russian).
9. Achterman C, Kalamchi A. Congenital deficiency of the fibula. *J Bone Joint Surg Br.* 1979; 61: 133-137.
10. Leonchuk S.S., Evreinova Y.V., Sazonova N.V. Modern referent lines and angles in diagnostic and treatment of foot and ankle pathology. *REJR.* 2018; 8 (4): 143-154. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-143-154 (in Russian).
11. Birch JG, Lincoln TL, Mack PW, Birch CM. Congenital fibular deficiency: a review of thirty years' experience at one institution and a proposed classification system based on clinical deformity. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93-A: 1144-1151.
12. Popkov A., Aranovich A., Popkov D. Prevention of recurrence of tibia and ankle deformities after bone lengthening in children with type II fibular hemimelia. *Int Orthop.* 2015; 39 (7): 1365-70. doi: 10.1007/s00264-015-2752-4. Epub 2015 Apr 2.
13. Baek GH, Kim J, Chung M, Lee S. Terminal hemimelia of the lower extremity: absent lateral ray and a normal fibula. *Int Orthop.* 2008; 32: 263-267. doi: 10.1007/s00264-006-0293-6.
14. Searle CP, Hildebrand RK, Lester EL, Caskey PM. Findings of fibular hemimelia syndrome with radiographically normal fibulae. *J Pediatr Orthop B.* 2004; 13 (3): 184-8.
15. Hootnick DR, Levinsohn EM, Randall PA, Packard DS., Jr. Vascular dysgenesis associated with skeletal dysplasia of the lower limb. *J Bone Joint Surg.* 1980; 62A: 1123-1129.
16. Hootnick DR, Levinsohn EM, Packard DS., Jr. Midline metatarsal dysplasia associated with absent fibula. *Clin Orthop. Relat. Res.* 1980; 150: 203-206.
17. Reyes BA, Birch JG, Hootnick DR, Cherkashin AM, Samchukov ML. The Nature of Foot Ray Deficiency in Congenital Fibular Deficiency. *J Pediatr Orthop.* 2017; 37 (5): 332-337. doi: 10.1097/BPO.0000000000000646.
18. Popkov AV, Aranovich AM, Popkov DA. Features of surgical treatment of children with congenital hemimelia of fibula. *Genij Ortopedii.* 2013; 1: 55-60 (in Russian).
19. Caskey PM, Lester EL. Association of fibular hemimelia and clubfoot. *J Pediatr Orthop.* 2002; 22 (4): 522-5.
20. Leonchuk S.S. Tarsal coalition in a child. *REJR.* 2019; 9 (1) :275-279. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-1-275-279 (in Russian).

**СОЧЕТАНИЕ МИКОБАКТЕРИОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ,  
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Гиллер Д.Б., Северова Л.П., Ениленис И.И., Фролова О.П., Мартель И.И.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет). г. Москва, Россия.

**Д**иагностика и лечение микобактериоза легких являются малоизученными, особенно при сочетании микобактериоза и туберкулеза легких. Рентгенологическая картина представляет особый интерес, так как позволяет подтвердить наличие активного заболевания и оценить динамику и эффективность лечения.

**Материалы и методы.** Больному 39 лет, диагноз туберкулез установили 5 лет назад. Заключительный диагноз: сочетание фиброзно-кавернозного туберкулеза и микобактериоза правого легкого осложненное эмпиемой плевры справа. МБТ (+), НМБТ (+). МоноЛУ (S). При поступлении в клинику предъявлял жалобы на кашель с отделением слизисто-гноной мокроты до 150 мл в сутки, одышку при незначительной физической нагрузке. Рентгенологически: справа определялось разрушенное легкое с полостью эмпиемы, слева – множественные очаги и пневмофиброз.

**Результаты.** Исходя из клинической и рентгенологической картины пациенту выполнили операцию: плевропневмонэктомию справа. В послеоперационном периоде на 12-й день у больного развилось осложнение: эмпиема плевры справа, бронхоплевральный свищ. Был выполнен торакоцентез с дренированием плевральной полости справа. Через 3 месяца после первой операции для ликвидации полости эмпиемы выполнили торакомиопластику справа. Спустя месяц после торакомиопластики рентгенологически наблюдалось значительное улучшение: справа гемиторакс гомогенно затемнен, отсутствие признаков бронхо-плеврального свища, слева отмечалось частичное рассасывание очагов.

**Обсуждение.** Приведенный клинический случай демонстрирует важную роль КТ в оценке состояния пациента, установлении показаний к операции при сочетании микобактериоза и туберкулеза, своевременном выявлении послеоперационных осложнений и контроле лечения.

**Заключение.** Мультиспиральная компьютерная томография легких является «золотым» стандартом в диагностике поражений легких, в том числе и при редком сочетании микобактериоза и туберкулеза. Несмотря на то, что рентгенологические методы обследования не позволяют определить этиологию процесса в легких, они незаменимы при оценке распространенности процесса и выборе дальнейшей тактики лечения.

Ключевые слова: туберкулез легких, микобактериоз, компьютерная томография, пневмонэктомия.

Контактный автор: Гиллер Д.Б, e-mail: giller-thorax@mail.ru

Для цитирования: Гиллер Д.Б., Северова Л.П., Ениленис И.И., Фролова О.П., Мартель И.И. Сочетание микобактериоза и туберкулеза легких, клиническое наблюдение. REJR 2021; 11(2):227-232. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-227-232.

Статья получена: 18.05.21

Статья принята: 25.06.21

## NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL PULMONARY DISEASE AND PULMONARY TUBERCULOSIS COMBINATION

Giller D.B., Severova L.P., Enilenis I.I., Frolova O.P., Martel I.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry (Sechenov University). Moscow, Russia.

**N**either the diagnostics nor treatment for nontuberculous mycobacterial (NTMB) pulmonary disease (NTNPD) are well investigated, with NTNPD and pulmonary tuberculosis (pTB) in combination especially requiring careful future evaluation. Bearing this in mind, joint X-Ray and CT examination permits the diagnosis of both conditions by determining pulmonary pathology and can therefore play a key role in the analysis of the patient's condition.

**Material and methods.** A 39-year-old man with a 5-year pulmonary tuberculosis history was admitted to our hospital. The final diagnosis was NTMPD in combination with tuberculosis of the right lung, which is complicated by tuberculosis empyema on the right side. MBT(+) NTMB(+). The patient additionally had drug resistance to streptomycin. On admission, he complained of a cough with muco-purulent sputum of up to 150ml per day, shortness of breath on a background of little physical activity. A destroyed right lung and pleural empyema are visualized from a CT scan. Multifocal nodes and pneumofibrosis are similarly observed in the left lung.

**Results.** The patient's condition and diagnosis necessitated a pleuropneumonectomy. Surgical complications developed on the 12th day after surgery. These were a bronchopleural fistula and pleural empyema in the right hemithorax. Accordingly, thoracocentesis and pleural draining were performed. Three months after the first operation, thoracomyoplasty on the right side was performed to eliminate the empyema cavity. A month after this thoracomyoplasty, a significant improvement was observed on X-Ray image: the right hemithorax was homogeneously darkened, there were no signs of a broncho-pleural fistula. Additionally, on the left there was a partial resorption of the foci.

**Discussion.** This clinical case illustrates the importance of radiological examinations when evaluating the patient's condition and establishing the necessity for surgery intervention in patients with nontuberculous mycobacterial disease and tuberculosis in combination. Furthermore, these diagnostic tools permit the detection of surgical complications and allow for improved assessment of treatment and recovery.

**Conclusion.** Multispiral computed tomography of the lungs is the standard diagnostic method for lung lesions, including the rare combination of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis. Despite X-ray examination methods not allowing a differentiation for their respective pathologies within the lungs, they are indispensable in assessing the prevalence of any existing pathology and determining subsequent treatment options.

Keywords: pulmonary tuberculosis, nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTMPD), CT, pneumonectomy.

Corresponding author: Giller D.B., e-mail: giller-thorax@mail.ru

For citation: Giller D.B., Severova L.P., Enilenis I.I., Frolova O.P., Martel I.I. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and pulmonary tuberculosis combination. REJR 2021; 11(2):227-232. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-227-232.

Received: 18.05.21

Accepted: 25.06.21

**Д**иагностика и лечение микобактериоза легких являются малоизученными, особенно при сочетании микобактериоза и туберкулеза легких. Туберкулез легких неизменно упоминается как основная патология, кото-

рую надо в первую очередь исключить при подозрении на микобактериоз легких. Однако необходимо помнить и о возможности сочетания этих двух заболеваний у одного пациента [1, 2]. Для установки точного диагноза необходимо определить как минимум

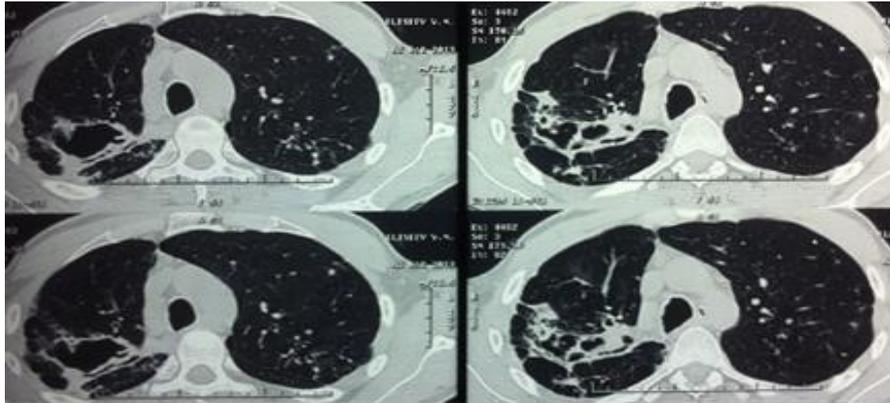


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1.** КТ органов грудной полости, 2013 г.

На компьютерных томограммах справа визуализируется система каверн с очагами отсева, слева – множественные очаги.

**Fig. 1.** CT, chest, 2013.

The cavities' system and surrounded foci are visualized in the right lung on CT. Multiple foci and pneumofibrosis are seen in the left lung.

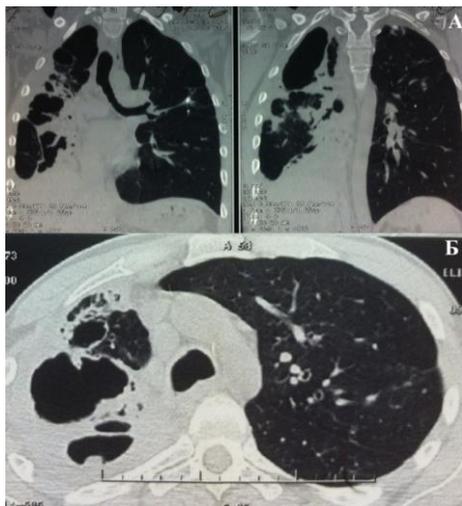


Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2.** КТ органов грудной полости при поступлении в 2015 г.

Отрицательная динамика: разрушенное легкое справа – множественные толстостенные каверны, сливающиеся между собой в нижних отделах гемиторакса, справа полость осумкованной эмпиемы плевры. Слева визуализируются очаги и пневмофиброз.

**Fig. 2.** CT, chest, on admission in 2015.

Negative dynamic: the destroyed right lung - multiple thick-walled cavities, merging with each other in the lower parts of the hemithorax and the cavity of the enclosed pleural empyema. On the left, multiple foci and pulmonary fibrosis are visualized.

группу микобактерий: туберкулезные или нетуберкулезные, а лучше вид возбудителя [3]. Компьютерная томография и рентгенография играют большую роль в принятии решения о начале лечения и незаменимы в оценке динамики процесса лечения. К сожалению, рентгенологическая картина микобактериоза легких не специфична и не позволяет определить этиологию процесса [4, 5]. Но рентгенологическая картина позволяет подтвердить наличие активного заболевания и оценить динамику и эффективность лечения.

**Данные истории болезни.**

Больной Е., 39 лет, поступил в клинику фтизиопульмонологии 07.10.2015 года с диагнозом: Фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого, осложненный эмпиемой плевры справа. Осложнения: ДН III ст. Сопутствующий диагноз: Хронический бронхит. ХОБЛ. Легочное сердце.

Из анамнеза известно, что туберкулез легких выявили в январе 2011 года при флюорографическом обследовании. Многократно получены положительные анализы мокроты методом люминесцентной микроскопии на КУМ. Лечился стационарно и амбулаторно по месту жительства. Лечение не прерывал. В данный момент госпитализируется в легочно-хирургическое отделение для оперативного лечения.

Состояние больного при поступлении было средней тяжести, предъявлял жалобы на кашель с отделением слизисто-гноной

мокроты до 150 мл в сутки, одышку при незначительной физической нагрузке. Имелся незначительный дефицит массы тела (рост 160 см, вес – 45кг. ИМТ 17,58 кг/м<sup>2</sup>).

Рентгенологически при поступлении на КТ определялась отрицательная динамика по сравнению с КТ 2013 г. (рис. 1): разрушенное легкое справа с множественными фиброзными кавернами, слева – множественные разнокалиберные очаги и пневмофиброз (рис. 2).

верны и изменения характерные для КУМ гранулемы. При этом дважды определялись нетуберкулезные микобактерии по данным посева мокроты. После операции развилось осложнение: эмпиема плевры справа с бронхоплевральным свищом. Свищ и эмпиема плевры визуализировались на компьютерной томограмме (рис. 3). На 12-й день после плевропневмонэктомии пациенту выполнили торакоцентез с дренированием плевральной полости справа.



Рис. 3 (Fig. 3)



Рис. 4 (Fig. 4)

**Рис. 3.** КТ органов грудной полости после плевропневмонэктомии справа.

Справа визуализируется полость эмпиемы и бронхоплевральный свищ, слева – разнокалиберные очаги.

**Fig. 3.** CT, chest, after right pleuropneumonectomy.

The empyema cavity and the bronchopleural fistula are visualized in the right hemithorax. On the left, multiple-sized foci.

**Рис. 4.** Рентгенограмма органов грудной полости при выписке.

Состояние после плевропневмонэктомии и торакомиопластики справа. Гемиторакс справа гомогенно затемнен. Слева частичное рассасывание и уменьшение очагов.

**Fig. 4.** X-Ray, chest, at discharge.

Condition after pleuropneumonectomy and thoracomyoplasty on the right. The hemithorax on the right is homogeneously darkened. On the left, partial resorption and reduction of lesions are seen.

При фибробронхоскопии была выявлена картина дренажного гнойного эндобронхита. Данные функциональных исследований легких (ЖЕЛ – 34% и ОФВ 1 – 35%) указывали на невысокий функциональный резерв, однако исходя из клинической и рентгенологической картины, была признана необходимость проведения хирургического лечения по жизненным показаниям (наличие разрушенного легкого, осложненного эмпиемой плевры). Пациенту была выполнена плевропневмонэктомия справа как первый этап хирургического лечения (интраоперационная кровопотеря составила 750 мл, длительность операции 3 часа 45 минут). При гистологическом анализе послеоперационного материала были выявлены фиброзные ка-

Через 3 месяца, после консервативного лечения туберкулеза и санации полости эмпиемы справа, больному была выполнена торакомиопластика справа с целью ликвидации полости эмпиемы плевры и коррекции объема гемиторакса. Спустя месяц после торакомиопластики рентгенологически наблюдалось значительное улучшение. Рентгенологически на рентгенограмме при выписке (рис. 4): справа гемиторакс гомогенно затемнен, отсутствовали признаки бронхоплеврального свища, слева отмечалось частичное рассасывание очагов.

Функциональные резервы по данным спирометрии восстановились до предоперационного уровня, ЖЕЛ 33,8%, ОФВ 1 – 32,9%. При этом больной отмечал уменьше-

ние одышки, улучшение общего состояния, повышение трудоспособности. По многочисленным результатам анализов мокроты было достигнуто стойкое абацилирование мокроты. В течение 4 лет наблюдения рецидивов туберкулеза отмечено не было. Рентгенологически без ухудшения.

Все хирургическое лечение проводилось на фоне адекватной химиотерапии, подобранной в соответствии со спектром лекарственной устойчивости пациента.

#### Обсуждение.

В последние годы отмечается увеличение частоты встречаемости микобактериозов легких [4]. При этом диагностика и лечение сочетания микобактериоза и туберкулеза бывают достаточно сложными. Несмотря на то, что клинико-рентгенологическая картина микобактериозов легких характеризуется многообразием проявлений, что не позволяет отличить их от туберкулеза и хронических заболеваний респираторной системы [4], приведенный клинический случай иллюстрирует большую роль компьютерной томографии в оценке состояния пациента, показаний к операции, своевременном выявле-

нии осложнений и контроле лечения. Важное значение имеет компьютерная томография и для выявления такого осложнения лёгочного процесса, как эмпиема плевральной полости [6].

#### Заключение.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует важную роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике сочетанных случаев туберкулеза и микобактериоза легких, определении показаний к хирургическому лечению и контроле лечения. Хотя поставить диагноз микобактериоз без данных бактериологического исследования только по рентгенологической картине не представляется возможным, они незаменимы при оценке распространенности процесса и выборе дальнейшей тактики лечения.

#### Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### Список литературы:

1. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Ingen J. van, Chan E.D., Henkle E., Winthrop K.L. et al., *Nontuberculous Mycobacterial Disease*, 1st ed., Humana Press, Cham, 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-93473-0>.
2. Lazareva Y.V., Giller D.B., Martel I.I., Severova L.P., Koroev V.V., Giller B.D. et al., *Clinico-radiological manifestations and management of pulmonary tuberculosis and mycobacteriosis combination in a clinical example*, *Russ. Electron. J. Radiol.* 2019; 9: 241-247. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-1-241-247>.
3. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F. et al., *An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 367-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>.
4. Бондаренко В.Н., Штанзе В.А., Гопоняко С.В., Золотухина Л.В., Клинико-рентгенологическая характеристика микобактериозов легких, *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2017; 52: 38-43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29819585>.

#### References:

1. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Ingen J. van, Chan E.D., Henkle E., Winthrop K.L. et al., *Nontuberculous Mycobacterial Disease*, 1st ed., Humana Press, Cham, 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-93473-0>.
2. Lazareva Y.V., Giller D.B., Martel I.I., Severova L.P., Koroev V.V., Giller B.D. et al., *Clinico-radiological manifestations and management of pulmonary tuberculosis and mycobacteriosis combination in a clinical example*, *Russ. Electron. J. Radiol.* 2019; 9: 241-247. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-1-241-247>.
3. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F. et al., *An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 367-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>.
4. Bondarenko V.N., Shtanze V.A., Goponyako S.V., Zolotukhina L.V. *The clinical and X-Ray features of pulmonary mycobacteriosis. Health and Ecology Issues.* 2017; 52 (2): 38-43. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29819585> (in Russian).

5. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Гармаш Ю.Ю. Заболевания легких, вызванные нетуберкулезными микобактериями: клинико-рентгенологические критерии диагностики. *Туберкулез и болезни легких.* 2012; 89: 15-22. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20410045>.
6. Гиллер Д.Б., Мартель И.И., Ениленис И.И., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Гиллер Б.Д., Лавров В. Сложности диагностики и лечения туберкулезной эмпиемы плевры, осложненной туберкулезным натечником грудной клетки, деструкцией диафрагмы и пенетрацией в печень. *REJR.* 2018; 8: 262-268.

5. Guntupova L.D., Borisov S.E., GArmash YuYu., Matveyeva M.V. *Lung diseases caused by nontuberculous mycobacteria: clinical and radiological diagnostic criteria. Tuberculosis and*

lung diseases. 2012; 89 (10): 15-22. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20410045> (in Russian).

6. Giller D.B., Martel I.I., Enilenis I.I., Koroev V.V., Kesaeu O.S.H., Giller B.D., Bizhanov A.B., Grigoryev Yu.G., Lavrov V.N. Difficulties in the diagnosis and treatment of tuberculosis

pleural empyema complicated with chest wandering abscess, diaphragm destruction and penetration into the liver. REJR 2018; 8 (4): 262-268. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-262-268 (in Russian).

**WUNDERLICH SYNDROME (SPONTANEOUS SUBCAPSULAR RENAL HAEMORRHAGE) ASSOCIATED WITH RENAL ABSCESS: CT IMAGING OF PRE-RENAL AND POST-RENAL DRAINAGE**

Salazar-Ruiz S.Y.<sup>1</sup>, Nino-Najera W.<sup>2</sup>, Roldan-Valadez E.<sup>1,3</sup>

1 - Directorate of Research, Hospital General de Mexico "Dr Eduardo Liceaga". Mexico City, Mexico.

2 - Urology unit. Hospital Militar Regional de Especialidades de Merida. Merida city, Yucatan state, Mexico.

3 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

**S**pontaneous subcapsular renal bleeding is an uncommon condition that is unusually caused by obstructive uropathy. We present an unusual case of a 58-year-old female patient who presented with sudden onset right-sided flank pain associated with nausea, vomiting and fever. The diagnosis was confirmed by contrast-enhanced computed tomography, but it was not easy to propose a treatment when the aetiology is not precise. Imaging follow-up and therapeutic approach are discussed. Our case is original as one of the few reports with conservative management after the drained renal abscess and obstruction caused by the spontaneous renal haemorrhage.

Keywords: kidney calculi; hematoma; Wunderlich syndrome.

Corresponding author: Ernesto Roldan-Valadez e-mail: [ernest.roldan@usa.net](mailto:ernest.roldan@usa.net)

*For citation: Salazar-Ruiz S.Y, Nino-Najera W., Roldan-Valadez E. Wunderlich syndrome (spontaneous subcapsular renal haemorrhage) associated with renal abscess: CT imaging of pre-renal and post-renal drainage. REJR 2021; 11(2):233-237. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-233-237.*

Received: 09.05.21

Accepted: 25.06.21

**СИНДРОМ ВУНДЕРЛИХА (СПОНТАННОЕ СУБКАПСУЛЯРНОЕ ПОЧЕЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ), СВЯЗАННЫЙ С АБСЦЕССОМ ПОЧКИ: КТ ДО И ПОСЛЕ ДРЕНИРОВАНИЯ**

Salazar-Ruiz S.Y.<sup>1</sup>, Nino-Najera W.<sup>2</sup>, Roldan-Valadez E.<sup>1,3</sup>

1- Отдел исследований, Hospital General de Mexico «Dr Eduardo Liceaga». г. Мехико, Мексика.

2 - Урологическое отделение, Больница Militar Regional de Especialidades de Merida. г. Мерида, штат Юкатан, Мексика.

3 - Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). г. Москва, Россия.

**С**понтанное субкапсулярное почечное кровотечение – редкое заболевание, которое обычно спровоцировано обструктивной уropатией. Мы представляем необычный случай, когда у 58-летней пациентки возникла внезапная боль в правом боку, которая сопровождалась тошнотой, рвотой и лихорадкой. Диагноз был подтвержден с помощью компьютерной томографии с контрастным усилением, но было затруднительно назначить лечение, т.к. этиология была до конца неясной. Дальнейший КТ-контроль и терапевтический подход являлись объектом обсуждения. Данный случай является оригинальным, одним из небольшого списка сообщений о консервативном лечении после дренирования почечного абсцесса и обструкции, вызванной спонтанным почечным кровотечением.

Ключевые слова: камни в почках, гематома, Синдром Вундерлиха.

The spontaneous subcapsular or perirenal haemorrhage (Wunderlich's syndrome) is an uncommon clinical condition in the urology practice, the publications in the medical literature about this pathology are scarce [1].

The mortality rate associated with this problem is high; in most cases, emergency treatment could imply an explorative laparotomy through posterior lumbotomy and probably radical nephrectomy.

examination, she presented pain to the palpation of mesogastrium and percussion of the right renal fossa; her vital signs were as follows: temperature 38°C, blood pressure 118/68 mmHg, pulse rate 90 beats/min, and respiratory rate 15 breaths/min. Laboratory tests revealed a haemoglobin value of 8.7 g/dL and creatinine of 2.17 mg/dL. On imaging, abdominal ultrasound (US) reported an increase in diameter in the right kidney; because of US findings, a dual-phase abdominopelvic computed tomography (CT) was request-



Fig. 1 а (Рис. 1 а)



Fig. 1 б (Рис. 1 б)

**Fig. 1. Renal CT.**

a - enhanced CT shows the subcapsular right renal haematoma (arrow). b - non-enhanced CT 2 months later revealed a subcapsular renal collection with access formation.

**Рис. 1. КТ почек.**

а - КТ после внутривенного контрастирования выявляет субкапсулярную гематому правой почки (стрелка). б - нативная КТ через 2 месяца выявила субкапсулярный абсцесс с возможным местом доступа для дренирования.

**Case report.**

A 58-year-old female attended the emergency department of a regional military hospital, with sudden onset of right flank pain of eight days duration, with 7/10 intensity on the analogous visual scale of pain, associated with nausea, vomiting and fever. She also reported intense dysuria with apparent stone expulsion. She had a history of diabetes, systemic arterial hypertension (for 15 years) and nephrolithiasis. On general physical

ed. CT reported a right perirenal collection with subcapsular right renal haematoma more evident after contrast enhancement administration (Fig. 1a).

Patient received conservative management with antibiotics and analgesics; after two weeks, a new abdominal CT showed satisfactory haematoma resolution (CT images not available). Two weeks after admission, she was discharged with a scheduled appointment in the outpatient urology



**Fig. 2. Follow-up non-enhanced renal CT.**

a - scheme of the lumbotomy position. b - abdominal CT in lumbotomy position. Insertion of the drainage catheter (short white arrows) in the renal abscess (long white arrow). c - abdominal CT in dorsal decubitus position, one hour later, showed adequate drainage of more than 80% of the renal abscess. d - abdominal CT in dorsal decubitus position, a week later showed resolution of the previous subcapsular collection and haematoma; the tips of the catheter are pointed (white arrow).

**Рис. 2. КТ почек без контрастного «усиления».**

а – схема положения пациента при люмботомии. б – КТ брюшной полости в положении для люмботомии. Введение дренажного катетера (короткая стрелка) в абсцесс почки (длинная стрелка). в – КТ брюшной полости в положении на спине через час. Адекватный дренаж более чем 80% почечного абсцесса (длинная стрелка). г – КТ брюшной полости через неделю. Зафиксировано разрешение процесса (белая стрелка).

clinic for two months. Non-enhanced abdominal CT at this time revealed a subcapsular renal collection (Fig. 1b). With suspicion of an abscess, the patient underwent percutaneous drainage, and 30 ml of non-fetid purulent fluid was obtained (Fig. 2a, 2b, 2c); the renal abscess was drained more than 80%, percutaneous drainage was left. An abdominal CT a week later revealed resolution of the previous subcapsular collection and haematoma (Fig.2d).

The patient was discharged; a three-month

follow up showed an asymptomatic patient, her right kidney did not present a new collection and haematoma.

**Discussion.**

Spontaneous non-traumatic subcapsular haemorrhage is a rare condition described by Carl Reinhold Wunderlich in 1856. He referred to it as a spontaneous renal haematoma in the perirenal or subcapsular region [2]. Recent reviews reported renal tumour incidence producing spontaneous subcapsular haematoma of 61.5%; the most

common benign neoplasm was angiomyolipoma 33%, while renal cell carcinoma was the most common malignant neoplasm in 24% [3-5]. Other reported causes include vascular diseases in 17%, idiopathic origin in 6.7% and infections in 2.4%; among infections appear nephritis in 16.85% and tuberculosis in 2.2% [3,4,6,7]. Singh V. et al. described other causes of spontaneous renal haematoma: invasive mole, antiplatelet therapy, anticoagulated patient, after ureteroscopy and lithotripsy with holmium laser [8].

In view that the aetiology of spontaneous subcapsular haematoma could not be determined in our patient, the diagnosis of exclusion was obstructive uropathy with hydronephrosis caused by a ureteral calculus. We considered our case is relevant because previous reports of spontaneous subcapsular haematoma have been associated with urolithiasis in patients who received extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy; however, our patient did not receive these procedures [9]. Our report consisted of identifying spontaneous subcapsular hematoma secondary to a ureteral obstruction that has not been described previously. To the best of our knowledge, obstructive uropathy has not been reported for this kind of situation.

It has been observed that hydronephrosis for a long time causes a spontaneous rupture of the fornix; It is the weakest point in the pyelocalical system, with the consequent extravasation of urine and haematoma formation. The ureteral calculus is the most common cause of fornix rupture [10]. In our patient, the ureteral calculus was not found, and she did not present urinoma. Nevertheless, she had a history of nephrolithiasis. So, it could be a possibility that after the stone was expelled, there was a sudden decrease in the pressure in the urinary tract, causing the fornix to rupture and, as a consequence, giving rise to a subcapsular hematoma. The clinical vignette or Lenk's triad is present in some patients: acute

abdominal pain, mainly in the flank, palpable mass and hypovolemic shock; of these three signs, our patient presented severe pain in the right flank [11].

The diagnosis was made with images studies which allowed us to discard infections and malignant tumours. The first step is the US due to easy availability; it shows the different collection grades in the perirenal and subcapsular space, but it is not confirmatory [8,12]. It is operator dependent. The diagnosis has to be confirmed by contrast-enhanced CT; it is the best imaging test because we can delimit the haematoma size, its origin and helps us to discard a differential diagnosis of rupture of an aneurysm in the abdominal aorta [13]. Bosniak believes that using contrast-enhanced CT with 5mm-thickness slices is sufficient to make an accurate diagnosis then an exploratory laparotomy is not necessary [14].

In comparison, Kendall et al. recommended a nephrectomy due to the high incidence of small tumours associated with this condition, even though there is no definite diagnosis, and the contralateral kidney is functionally normal [15]. Reviews of the literature have proposed at least three treatment options: conservative management with antibiotics and analgesics when the aetiology is not precise [8, 16, 17]. Greco M. et al. proposed conservative management with continuous monitoring of blood studies and ultrasound; severe cases could require radical nephrectomy [12, 15].

One of the most common complications of haematoma is the formation of abscesses, sepsis or retroperitoneal fibrosis [10]. As a consequence, our patient weeks later had an abscess that resolved with percutaneous drainage.

Because this patient was not finding the aetiology of spontaneous subcapsular renal haematoma, then our diagnosis of exclusion was the rupture of the fornix secondary to obstructive uropathy.

**References:**

1. Kim J.W., Kim J.Y., Ahn S.T., Park T.Y., Oh M.M., Moon D.G., Park H.S. Spontaneous perirenal hemorrhage (Wunderlich syndrome): An analysis of 28 cases. *The American journal of emergency medicine*, 2018. doi:10.1016/j.ajem.2018.04.045
2. Sierra-Diaz E., Belmonte-Hernandez M.V., Villanueva-Perez M.A., Garcia-Gutierrez M. Non-traumatic spontaneous retroperitoneal bleeding: the effect of an early and accurate diagnosis. *Cirugia y cirujanos*, 2015; 83 (3): 206-210. doi:10.1016/j.circir.2015.05.014
3. Baishya R.K., Dhawan D.R., Sabnis R.B., Desai M.R. Spontaneous subcapsular renal hematoma: A case report and review of literature. *Urology annals*, 2013; 3 (1): 44-46. doi:10.4103/0974-7796.75852
4. Choi H.I., Kim Y.G., Kim S.Y., Jeong D.W., Kim K.P., Jeong K.H., Lee S.H., Moon J.Y. Bilateral Spontaneous Perirenal Hem-

- orrhage due to Initial Presentation of Polyarteritis Nodosa. *Case reports in medicine*. 2015; 428074. doi:10.1155/2015/428074
5. Ploumidis A., Katafigiotis I., Thanou M, Bodozoglou N., Athanasiou L., Ploumidis A. Spontaneous Retroperitoneal Hemorrhage (Wunderlich Syndrome) due to Large Upper Pole Renal Angiomyolipoma: Does Robotic-Assisted Laparoscopic Partial Nephrectomy Have a Role in Primary Treatment? *Case reports in urology*. 2013; 498694. doi:10.1155/2013/498694
6. Zhang J.Q., Fielding J.R., Zou K.H. Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis. *The Journal of urology*. 2002; 167 (4): 1593-1596.
7. Pollack H.M., Popky G. Spontaneous subcapsular renal hemorrhage: its significance and roentgenographic diagnosis. *The Journal of urology*. 1972; 108 (4): 530-533.
8. Singh V., Jayaram S., Kumar D.B. Spontaneous Subcapsular

Renal Haematoma: A Case Report. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.* 2017; 11 (8):13-14. doi:10.7860/jcdr/2017/27901.10435

9. Petros F.G., Zynger D.L., Box G.N., Shah K.K. Perinephric Hematoma and Hemorrhagic Shock as a Rare Presentation for an Acutely Obstructive Ureteral Stone with Forniceal Rupture: A Case Report. *Journal of endourology case reports.* 2016; 2 (1): 74-77. doi:10.1089/cren.2016.0033

10. Alandete S., Uceda D., Monedero M.D. Uropatía obstructiva litiásica con rotura de fórnix calicial y urinoma perirrenal secundario. *Revista Argentina de Radiología.* 2016; 80 (4): 295-297. doi:10.1016/j.rard.2016.06.007

11. Parameswaran B., Khalid M., Malik N. Wunderlich syndrome following rupture of a renal angiomyolipoma. *Annals of Saudi medicine.* 2006; 26 (4): 310-312.

12. Greco M., Buttice S., Benedetto F., Spinelli F., Traxer O., Tefik T., Pappalardo R., Magno C. Spontaneous Subcapsular Renal Hematoma: Strange Case in an Anticoagulated Patient with HWMH after Aortic and Iliac Endovascular Stenting Procedure. *Case reports in urology.* 2016: 2573476.

doi:10.1155/2016/2573476

13. Medda M., Picozzi S.C., Bozzini G., Carmignani L. Wunderlich's syndrome and hemorrhagic shock. *Journal of emergencies, trauma, and shock.* 2009; 2 (3):203-205. doi:10.4103/0974-2700.55346

14. Bosniak M.A. Spontaneous subcapsular and perirenal hematomas. *Radiology.* 1989; 172 (3):601-602. doi:10.1148/radiology.172.3.2772165

15. Kendall A.R., Senay B.A., Coll M.E. Spontaneous subcapsular renal hematoma: diagnosis and management. *The Journal of urology.* 1988; 139 (2):246-250.

16. Powell P.H., Giddings A.E. Safeguarding the kidney after non-traumatic perirenal haemorrhage. *British journal of urology.* 1981; 53 (3):210-211.

17. Chaabouni A., Binous M.Y., Zakhama W., Chrayti H., Sfaxi M., Fodha M. Spontaneous calyceal rupture caused by a ureteral calculus. *African Journal of Urology.* 2013; 19 (4):191-193. doi:https://doi.org/10.1016/j.afju.2013.09.001

## CALCANEAL LOCALIZATION OF EXTRAHEPATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA PRESENTED WITH CHRONIC HINDFOOT PAIN

Lastella G.<sup>1</sup>, Avola E.<sup>1</sup>, Esposito A.<sup>2</sup>

1 - Università degli Studi di Milano.

2 - Foundation IRCCS Ca' Granda Maggiore Policlinico Hospital, Radiology Department. Milan, Italy

**H**epatocellular carcinoma (HCC) metastasizes mainly in the liver through portal vein, only few patients report metastases in distant organs and bone is considered a rare site of HCC metastases. We report the case of a man with HCC, who presented with chronic right hindfoot pain, in which bone scintigraphy and computed tomography (CT) revealed a rare secondary calcaneus localization.

**Case description.** A 58-year-old man with multi-treated HCC, during a hepatological follow-up, complained of chronic right hindfoot pain, unresponsive to analgesic therapy. The bone scintigraphy shows focal hypercaptations in the right calcaneus and, less evidently, in the right tibia. CT showed multiple focal solid enhancing nodules in the tibial bone marrow, and a 3,5-cm solid enhancing nodule in the calcaneal body, with cortical interruption and invasion of adjacent soft tissues. HCC calcaneal metastasis was confirmed through a biopsy.

**Conclusion.** In a patient with HCC and chronic hindfoot pain, with increase of alpha-fetoprotein levels, the possibility of a distant metastasis should be taken in account, as in our case, even though it is a rare cause.

Keywords: carcinoma, hepatocellular, liver neoplasms, bone neoplasms, neoplasm metastasis, tomography, radionuclide imaging.

Corresponding author: Lastella Giulia, e-mail: giulia.lastella@unimi.it

For citation: Lastella G., Avola E., Esposito A. Calcaneal localization of extrahepatic hepatocellular carcinoma presented with chronic hindfoot pain. *REJR* 2021; 11(2):238-242. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-238-242.

Received: 15.03.21

Accepted: 12.05.21

## КАЛЬКАНЕАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ВНЕПЕЧЁНОЧНОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ, ПРОЯВЛЯЮЩАЯСЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В ЗАДНЕМ ОТДЕЛЕ СТОПЫ

Ластелла Г.<sup>1</sup>, Авола Е.<sup>1</sup>, Эспозито А.<sup>2</sup>

1 - Миланский Университет degli Studi di Milano.

2 - Foundation IRCCS, госпиталь Ca' Granda Maggiore, отделение лучевой диагностики. Милан, Италия.

**Г**епатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) метастазирует главным образом в печень через воротную вену, и лишь у немногих пациентов встречаются отдаленные метастазы, а костная система считается редким местом для метастазов ГЦК. Мы представляем клинический случай пациента, мужчины с ГЦК, с хронической болью в правом заднем отделе стопы, у которого сцинтиграфия костей и компьютерная томография (КТ) выявили редкую вторичную локализацию в области пяточной кости.

**Материалы и методы.** Во время обследования по основному заболеванию 58-летний мужчина, после многократного лечения ГЦК, пожаловался на хроническую боль в правом зад

нем отделе стопы, не реагирующую на анальгетическую терапию. Сцинтиграфия костей показала очаги гиперфиксации в правой пяточной кости и, в меньшей степени, в правой большеберцовой кости. КТ показала множественные солидные очаги, накапливающие контрастный препарат в области костного мозга большеберцовой кости и солидный узел размером 3,5 см в теле пяточной кости с нарушением кортикальной пластинки и инвазией прилежащих мягких тканей. Метастаз ГЦК в пяточную кость был подтвержден биопсией.

**Заключение.** У пациента с ГЦК и хронической болью в задней части стопы при повышении уровня альфа-фетопротеина следует учитывать возможность отдаленного метастазирования, как в нашем случае, несмотря на то, что это встречается очень редко.

**Ключевые слова:** карцинома, гепатоцеллюлярные, новообразования печени, метастазы кости, метастазы, томография, радионуклидная визуализация.

Контактный автор: Ластелла Джулия, e-mail: [giulia.lastella@unimi.it](mailto:giulia.lastella@unimi.it)

*Для цитирования:* Ластелла Г., Авола Е., Эспозито А. Кальканеальная локализация внепечёночной гепатоцеллюлярной карциномы, проявляющаяся хронической болью в заднем отделе стопы. REJR 2021; 11(2):238-242. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-238-242.

Статья получена: 15.03.21

Статья принята: 12.05.21

**Н**epatocellular carcinoma (HCC) is the most common liver malignancy and the fifth tumor in incidence, which usually affects patients with HBV and HCV chronic infection, alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease [1]. Cirrhosis and chronic liver disease are considered the major risk factors, wherein multiple gene alterations result in high-risk nodules, which require screening with non-invasive imaging techniques and/or biopsy for an early detection of HCC [2, 3]. As for dissemination, unlike other carcinomas, HCC metastasizes mainly in the liver through portal vein; only few patients report metastasis in distant organs, such as lungs, adrenal glands and bones, in order of frequency [4, 5]. Here we report the case of a 58-year-old man with multi-treated HCC, who presented with chronic right hindfoot pain. Bone scintigraphy and Computed Tomography (CT) revealed a rare secondary calcaneus localization.

#### Case description.

A 58-year-old man with multi-treated HCC, during a hepatological follow-up, complained of chronic right hindfoot pain, unresponsive to analgesic therapy. This discomfort was attributed to osteoarthritis and was underestimated, particularly because the patient also complained of chronic lumbar pain. Two months later, at a new follow up, alpha-fetoprotein levels demonstrated a rapid increase, from 556 µg/L to 884 µg/L. As a disseminated HCC, with possible multiple bone localizations was suspected, a bone scintigraphy was performed.

The bone scintigraphy was performed in our institution, using a double head gamma camera (Symbia, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), with a low-energy high resolution (LEHR) collimator and Technetium (99mTc) medronic acid injection. Some focal hypercaptations were found in the right calcaneus and, less evidently, in the right tibia (Fig. 1). No pathological hypercaptations were observed in the lumbar spine.

After these findings the patient underwent a CT of the right leg and foot, with a 64-slice scanner (Somatom Sensation, Siemens AG, Forchheim, Germany), after an iodine-based contrast administration (Iopamidol, Iopamiro 370 mg/ml, Bracco Imaging Italia s.r.l., Milan, Italy).

CT showed multiple focal solid enhancing nodules in the right middle and distal portions of the tibial bone marrow, with a heterogeneous enhancement (Fig. 2).

Moreover, a 3.5-cm solid enhancing nodule was observed in the medial side of the right calcaneal body, with cortical interruption and invasion of adjacent soft tissues (Fig. 3). HCC calcaneal metastasis was confirmed through a biopsy.

A systemic first-line immunotherapy with Sorafenib was then started. Due to drug intolerance, a second-line therapy with Cabozantinib, plus radiotherapy, was begun. After eight months, a further extension of the right calcaneal lesion was observed, and a right leg amputation was performed.

#### Conclusions.

HCC is the most common liver malignan-

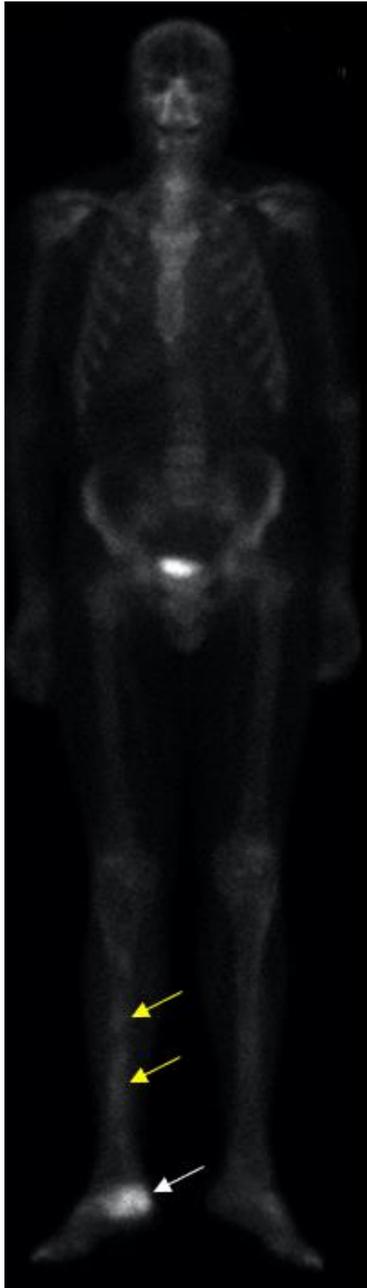


Fig. 1 а (Рис. 1 а)



Fig. 1 б (Рис. 1 б)

**Fig. 1. Bone scintigraphy.**

HCC bone metastases in the right leg and foot. Anterior (a) and posterior (b) bone scintigraphy demonstrates a radiotracer hypercaptation in the right calcaneal body (white arrow). Less evident focal hypercaptations are also detected in middle and distal portions of the right tibia (yellow arrows). No further hypercaptations were found, not even in the lumbar spine, where the patient reported chronic pain.

**Рис. 1. Сцинтиграфия скелета.**

Метастазы ГЦК в кости правой голени и стопы.

Передняя (а) и задняя (б) сцинтиграммы костей демонстрирует гиперфиксацию радиофармпрепарата в теле правой пяточной кости (белая стрелка). Менее выраженные очаги гиперфиксации выявляются также в средней и дистальной частях правой голени (желтые стрелки). Никаких дополнительных участков гиперфиксации обнаружено не было, даже в поясничном отделе позвоночника, где ранее отмечались болевые ощущения.



Fig. 2 а (Рис. 2 а)



Fig. 2 б (Рис. 2 б)

**Fig. 2. CT.**

HCC bone metastases in the right leg. Coronal reformatted (a) and sagittal reformatted (b) postcontrast CT images of the right leg show multiple enhancing solid nodules (white arrows) in middle and distal portions of the tibial bone marrow, without cortical interruption.

**Рис. 2. КТ.**

Метастазы ГЦК в кости правой ноги. Коронарное (а) и сагитальное (б) постконтрастные КТ-изображения правой ноги. Визуализируются множественные солидные узелки, накапливающие контрастный препарат (белые стрелки) в средней и дистальной частях костного мозга большеберцовой кости без нарушения кортикальной пластинки.

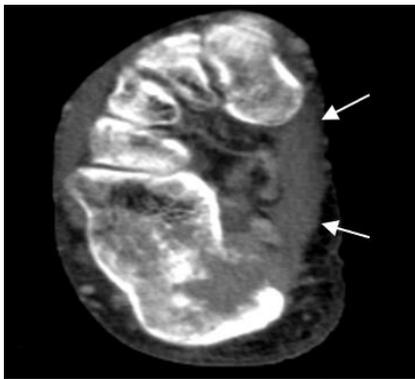


Fig. 3 а (Рис. 3 а)

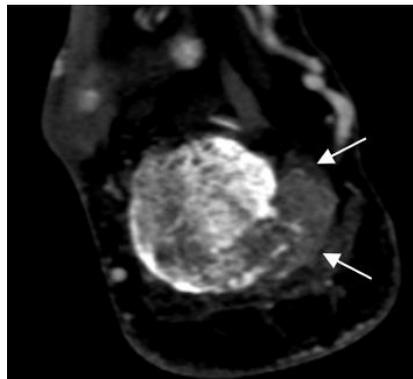


Fig. 3 б (Рис. 3 б)

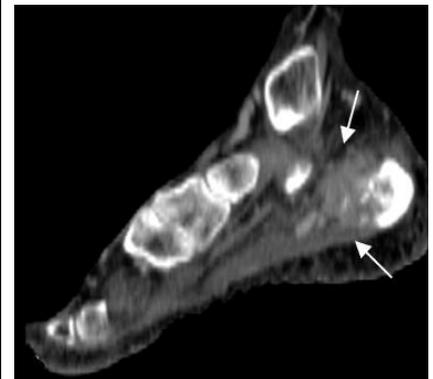


Fig. 3 в (Рис. 3 в)

**Fig. 3. CT.**

HCC bone metastasis in the right foot. axial (a), reformatted coronal (b) and reformatted sagittal (c) postcontrast CT images of the right foot show a 3,5 cm solid enhancing nodule, with ill-defined margins in the medial side of the calcaneus, with cortical interruption and extension to adjacent soft tissues.

**Рис. 3. КТ.**

Метастаз ГЦК в области правой стопы. Аксиальное (а), коронарное (б) и сагитальное (с) постконтрастные изображения КТ правой стопы. Визуализируется солидный узел, накапливающий контрастный препарат, размером 3,5 см, с нечеткими контурами по медиальной стороне пяточной кости, с нарушением кортикальной пластинки и распространением на прилежащие мягкие ткани.

cy, but usually intrahepatic metastases are observed, due to dissemination through portal vein, which leads to an intrahepatic localization [1, 4]. On the other end, dissemination through intrahepatic veins is rare and usually occurs later, causing metastases in distant organs, and the most common sites are: lungs and adrenal glands [5].

In adult age and in the elderly, chronic hindfoot pain is mainly caused by degenerative changes, which should be excluded [6]. Systemic causes such as osteoarthritis and gout should be also excluded; secondary lesions and tuberculosis are considered rare causes [6].

As for HCC, most common sites of metastases are: lungs and adrenal glands while bones are not frequent sites of HCC metastases [5]. Usually the bones involved are vertebrae, ribs, pelvis, and femurs; there is only one case report in literature that has described tibio-fibular HCC metastasis [7]. No HCC metastases in the calcaneus have yet been described [8].

A first assessment with foot radiograph is usually performed, checking for osteophytosis and other bone anomalies [9].

CT is required for a more precise assessment of a bone lesion, to evaluate cortical interruption and extra-osseous extension [3].

Bone scintigraphy can contribute in the assessment of diffuse benign and malignant bone disease, with a precise detection of lesions with bone tropism [10].

Magnetic resonance is also useful in the evaluation of a bone lesion, assessing texture features which can help in identification of primary bone tumors, and in the evaluation of soft tissue, checking for edematous changes and infiltration [3].

In our case, foot radiograph was avoided because the chronic hindfoot pain with the high alpha-fetoprotein levels raised the suspicion of bone metastases.

Bone scintigraphy revealed a radiotracer hypercaptation in the right tibia and calcaneus. Bone CT showed multiple enhancing solid nodules compatible with metastases in the right tibia and a big tumor lesion in the medial side of the calcaneus with interruption of the cortical bone and extension in the soft tissues. A biopsy confirmed that it was an HCC metastasis.

In conclusion, in a patient with HCC and chronic hindfoot pain, with increase of alpha-fetoprotein levels, the possibility of a distant metastasis should be taken in account, as in our case, even though it is a rare cause.

**Ethics statement.**

This study received approval from Ethical Committee of Foundation IRCCS Ca' Granda Maggiore Policlinico Hospital and the patient provided written informed consent for publication of his case details and accompanying images.

**References:**

1. Kulik L., El-Serag H.B. *Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2019; 156 (2): 477-491.e1.*
2. Forner A., Reig M., Bruix J. *Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018; 391 (10127): 1301-1314.*
3. Hennemig T. *Advances in computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2016; 22 (1): 205.*
4. Mitsunobu M., Toyosaka A., Oriyama T., Okamoto E., Nakao N. *Intrahepatic metastases in hepatocellular carcinoma: the role of the portal vein as an efferent vessel. Clin Exp Metastasis. 1996; 14 (6): 520-529.*
5. Senthilnathan S., Memon K., Lewandowski R.J., et al. *Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: Analyzing patterns of progression in 285 patients. Hepatology. 2012; 55 (5): 1432-1442.*
6. Menz H.B. *Chronic foot pain in older people. Maturitas. 2016; 91: 110-114.*
7. Bhatia R., Ravulapati S., Befeler A., Dombrowski J., Gadhani S., Poddar N. *Hepatocellular carcinoma with bone metastases: Incidence, prognostic significance, and management-single-center experience. J Gastrointest Cancer. 2017; 48 (4): 321-325.*
8. Parashar K., Pandit-Taskar N. *Foot and ankle hepatocellular carcinoma metastasis. Clin Nucl Med. 2016; 41 (1): 69-71.*
9. Thomas M.J., Peat G., Rathod T., et al. *The epidemiology of symptomatic midfoot osteoarthritis in community-dwelling older adults: cross-sectional findings from the clinical assessment study of the foot. Arthritis Res Ther. 2015;17 (1): 178.*
10. Van den Wyngaert T., Strobel K., Kampen W.U., et al. *The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43 (9): 1723-1738.*

## ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В ЖУРНАЛЕ

REJR

**Р**оссийский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR, [www.rejr.ru](http://www.rejr.ru)) принимает к публикации оригинальные статьи, обзоры литературы, описания клинических случаев, лекции и тезисы докладов конференций.

Публикации принимаются по электронному адресу: [rejr@rejr.ru](mailto:rejr@rejr.ru)

Публикации должны соответствовать тематике журнала, т.е. касаться следующих направлений – лучевая диагностика, лучевая терапия и интервенционная хирургия.

Публикации в журнале бесплатны.

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование членами редакционного совета, а также ведущими специалистами по соответствующим научным и клиническим направлениям.

Требования к публикациям составлены согласно "Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы (Ann Intern Med 1997;126:36-47)".

### 1. Статьи принимаются на двух языках: русском и английском.

Для подачи статьи необходимо представить официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа, с визой руководителя на первой странице.

Статья направляется в редакцию по электронной почте. Сопроводительные документы могут быть направлены в отсканированном виде и/или обычной почтой.

Сопроводительные документы могут быть направлены в сканированном виде/обычной почтой.

Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman № 12 через 1,5 интервала. Страницы должны быть пронумерованы.

На первой странице необходимо указать инициалы и фамилию автора (авторов), название статьи, полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа, город, страна. Обязательно следует указать, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Редакция оставляет за собой право при необходимости сокращать, проводить коррекцию текста и оформления статьи без уведомления авторов.

### Правила оформления научных статей.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы.

Случаи из практики должны иметь следующие разделы: введение/актуальность проблемы, данные истории болезни, данные клинического, лабораторного и лучевого обследования пациента, обсуждение полученных результатов, заключение.

Для написания оригинальных статей используются стандарты CONSORT, систематических обзоров и мета-анализов – стандарты PRISMA.

Рекомендуется воспользоваться учебным пособием Н.Г. Поповой, Н.Н. Коптяевой «Академическое письмо: статьи IMRAD» (Попова Н.Г., Коптяева Н.Н. Академическое письмо: статьи IMRAD. Учебное пособие для аспирантов и научных сотрудников естественнонаучных специальностей. Екатеринбург: ИФиП УрО РАН, 2015. 160 с.).

Титульная страница:

На русском языке: заглавие статьи; инициалы и фамилии авторов; принадлежность автора к соответствующему учреждению; полное название учреждений, из которых вышла работа.

На английском языке: заглавие статьи; инициалы и фамилии авторов; принадлежность автора к соответствующему учреждению; полное название учреждений, из которых вышла работа.

Для первого автора необходимо дополнительно указать телефон; e-mail для обратной связи  
Структурированное резюме на русском и английском языках, для оригинальных статей и случаев из практики, построенное СТРОГО по схеме:

Цель исследования.

Материал и методы.

Результаты.

Обсуждение.  
Выводы/Заключение.

**Подзаголовки резюме выделяются жирным шрифтом.** Для обзорных статей строгая структура резюме не обязательна.

**Резюме должно сопровождаться ключевыми словами (не менее трех). Объем текста авторского резюме не должно превышать 250 слов.**

**Ключевые слова через запятую на русском и английском языках.**

При выборе ключевых слов рекомендуется руководствоваться словарем ключевых слов MeSH.

Авторам следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированных с иностранных слов. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия. Узкоспециальные термины должны быть расшифрованы.

Содержание оригинальной статьи.

Введение.

Цель исследования.

Материал и методы.

Результаты.

Обсуждение.

Выводы/Заклучение.

Список литературы.

Содержание случаев из практики.

Введение/Актуальность проблемы.

Данные истории болезни.

Данные клинического, лабораторного и лучевого обследования.

Обсуждение.

Заклучение.

Список литературы.

Статья должна быть тщательно выверена автором. В математических формулах необходимо четко разметить все элементы: латинские и греческие буквы, надстрочные и подстрочные индексы, прописные и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры.

Список составляют по правилам оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте они даются в скобках в соответствии со списком литературы.

Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.

Ссылки на рефераты и авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому давать их не следует.

Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Единицы измерения даются в системе СИ.

Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, схемы, диаграммы) прилагается **по тексту и отдельным файлом.**

**Подрисуночные подписи.**

После каждого рисунка необходимо указывать **подрисуночные подписи на русском и английском языках.**

**Пример. Рис. 1. Метод исследования, проекции.** Область исследования. Краткое описание рисунка.

**Fig. 1. Method, reconstructions.** Area of interest. Description.

В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение.

Фотографии должны быть предоставлены в оригинальном виде без применения ретуши и цветокоррекции.

Изображения должны быть представлены в форматах TIFF, JPG (самого высокого качества).

Размер снимка должен быть не менее 1500\*1500 пикселей.

Объект съемки должен быть в фокусе.

**Ответственность авторов.**

Автор обязательно подписывает статью. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами. Ставя под статьей свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.

При определении авторства рекомендуется руководствоваться критериями ICJME.

Автор должен иметь точную и полную информацию по исследованию, описанному в статье, которая может быть представлена по запросу.

Автор не имеет право представлять одну статью на публикацию в нескольких научных изданиях. В случае использования в статье информации, которая была ранее опубликована, автор обязан указать источник и автора цитируемой информации. Кроме того, автор обязан представить редактору копию цитируемой статьи.

Автору необходимо подтвердить, что его статья оригинальна, и указать источники цитируемой информации, при наличии таковой, для получения разрешения ссылки на работы других авторов.

Автор несет ответственность за соблюдение национальных и местных законов при проведении исследований с участием людей и животных.

Автор должен получить разрешение на публикацию от человека (людей), который принимал участие в исследовании, и соблюдать конфиденциальность.

Необходимо заявить о наличии или отсутствии потенциального конфликта интересов (например, конкурирующие интересы, которые, по мнению автора, могут иметь прямое или опосредованное влияние на публикационный процесс) (см. рекомендации ICJME).

При идентификации значительной ошибки в публикации автор обязан незамедлительно сообщить об этом редактору. На протяжении всего процесса публикации автор обязан сотрудничать с редактором и издателем, добавляя, убавляя и исправляя статью, в случае необходимости. При выявлении значительной ошибки, неточности данных и др. после публикации редакция оставляет за собой право изъять опубликованную статью.

Автор полностью берет на себя ответственность за возможный плагиат текста, рисунков и др. Любое нарушение авторских прав будет рассмотрено согласно алгоритму COPE.

При рассмотрении полученных авторских материалов Редакция руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47), принципами EASE и «Singapore Statement on Research Integrity».

Авторам рекомендуется предоставлять ссылку на свой цифровой профиль в ORCID.

Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.

Корректурa авторам не высылается.

### **Правила оформления пристатейных списков литературы.**

Правила оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов составлены с учетом "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы" Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

Порядок составления списка: 1) автор(ы) книги или статьи (при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах -- 6 первых авторов "и др.", в иностранных -- "et al."); 2) если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить "ред.", в иностранных "ed."; 3) название книги и статьи; 4) выходные данные.

### **Образец списка литературы (состоит из двух частей):**

#### Литература

1. Tasali N., Cubuk R., Sinanoğlu O., Sahin K., Saydam B. MRI in Stress Urinary Incontinence Endovaginal MRI With an Intracavitary Coil and Dynamic Pelvic MRI. Urology Journal. 2012; 9 (1): 397–404.

2. Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Баринаева М.Н., Пушкарь Д.Ю. Недержание мочи при напряжении после хирургического лечения пролапса тазовых органов. Экспериментальная и клиническая урология. 2014; 2: 98-102.

3. Баринаова М.Н., Солопова А.Е., Гвоздев М.Ю., Годунов Б.Н., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография при стрессовом недержании мочи. Акушерство, гинекология, репродуктология. 2015; 9 (1): 43-52.

References

1. Tasali N., Cubuk R., Sinanoğlu O., Sahin K., Saydam B. MRI in Stress Urinary Incontinence Endovaginal MRI With an Intracavitary Coil and Dynamic Pelvic MRI. Urology Journal. 2012; 9 (1): 397-404.

2. Tupikina N.V., Kasyan G.R., Gvozdev M.Yu., Barinova M.N., Pushkar' D.Yu. Stress incontinence after surgery for pelvic organ prolapse. Experimental and clinical urology. 2014; 2: 98-102 (in Russian).

3. Barinova M.N., Solopova A.E., Gvozdev M.Yu., Godunov B.N., Ternovoy S.K. Magnetic Resonance Imaging for Stress Urinary Incontinence. Obstetrics, gynecology, reproductology. 2015; 9 (1): 43-52 (in Russian).

**Оформление книг, монографий, сборников:**

Юдин Л.А., Кондрашин С.А. Лучевая диагностика заболеваний слюнных желез. Москва, Видар, 1995. 120 с.

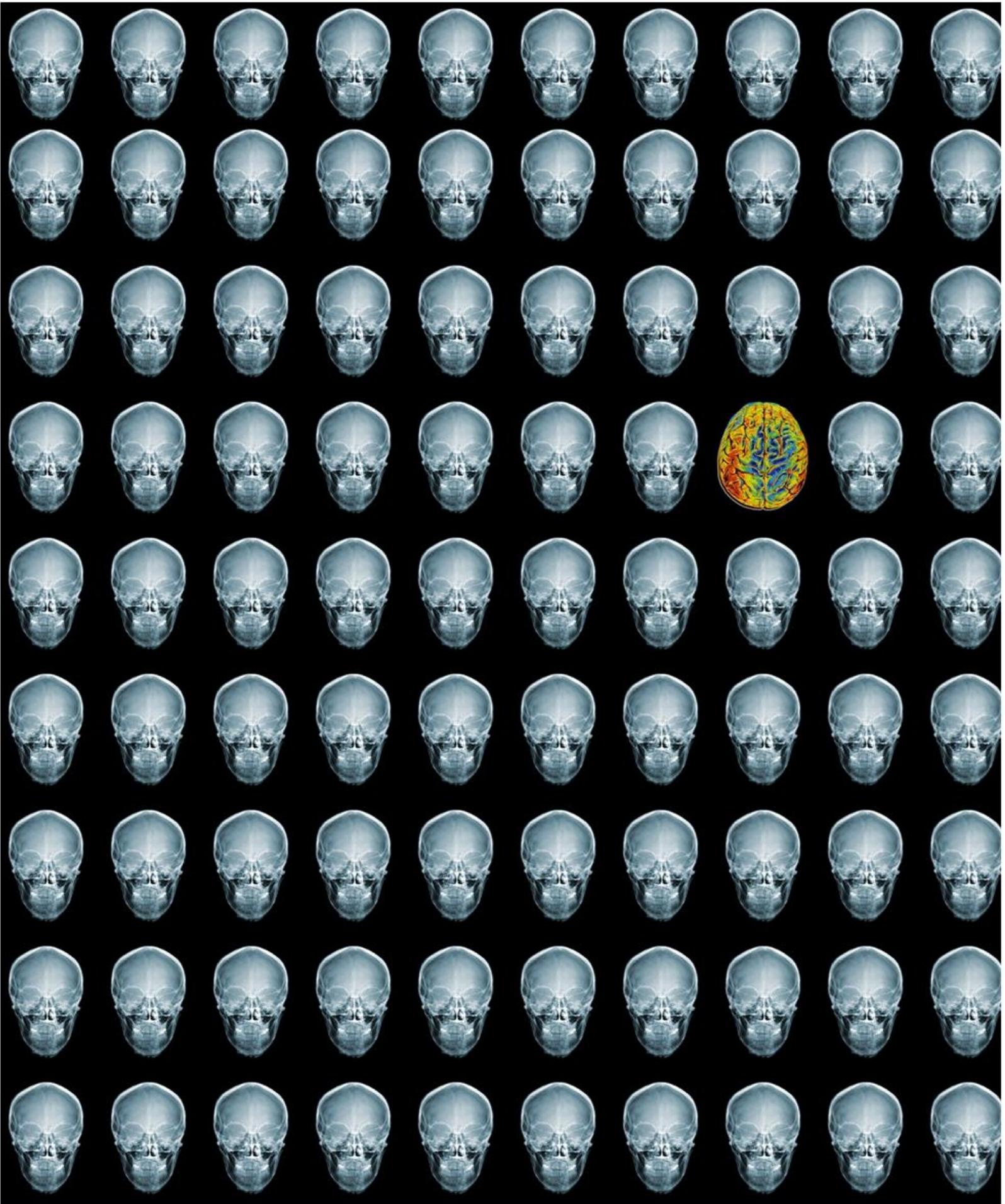
Yudin L.A., Kondrashin S.A. Radiology of the salivary glands diseases. Moscow, Vidar, 1995. 120 p. (in Russian).

**Оформление статьи с DOI:**

McHugh K., Disini L. Commentary: for the children's sake, avoid non-contrast CT. Cancer Imaging. 2011; 1 (11): 16–18. DOI: 10.1102/1470-7330.2011.0003

**Оформление интернет-ресурса:**

Chronic respiratory disease (2015). Available at: [http://www.who.int/respiratory/other/Pulmonary\\_hypertension/ru/](http://www.who.int/respiratory/other/Pulmonary_hypertension/ru/) (accessed 7 February 2014) (in Russian).



# REJR

Том 11. № 2. 2021 год.