

# Вестник рентгенологии и радиологии

Рецензируемый научно-практический журнал  
Выходит 1 раз в два месяца

Основан в 1920 году

DOI: 10.20862/0042-4676

*Журнал входит в Перечень периодических рецензируемых научно-практических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук*

*Журнал индексируется: SciVerse Scopus, Medline, Index Medicus*

*Издательство журнала установило лицензионные отношения в электронном виде с издательством EBSCO Publishing, ведущим мировым агрегатором полных текстов всевозможных журналов и электронных книг. Полный текст статей журнала можно найти в базе данных EBSCOhost™*

*Сайт журнала: [www.russianradiology.ru](http://www.russianradiology.ru)*

Главный редактор д. м. н., профессор, вице-президент РОПР **И.Е. Тюрин**  
Почетный главный редактор д. м. н., профессор **А.П. Савченко**

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д. м. н., профессор **С.А. Абугов** (заместитель главного редактора, Москва);  
д. м. н., профессор, акад. Российской академии наук **Б.Г. Алекян** (Москва);  
д. м. н., профессор **Я.С. Бабий** (Киев, Украина); д. м. н., профессор **Т.В. Балахонова** (Москва);  
д. м. н., профессор **А.В. Брюханов** (Барнаул); д. м. н., профессор, чл.-корр. Российской академии наук **А.Ю. Васильев** (Москва); к. м. н. **Л.И. Дмитриева** (Москва);  
д. м. н. **Е.А. Егорова** (Москва); д. м. н., профессор, акад. Российской академии наук **В.Н. Корниенко** (Москва); к. м. н., доцент **И.З. Коробкова** (ответств. секретарь, Москва);  
д. м. н., профессор, акад. Национальной академии наук Беларуси **А.Н. Михайлов** (Минск, Беларусь); д. м. н., профессор, акад. Академии наук Республики Татарстан **М.К. Михайлов** (Казань); д. м. н., профессор **А.К. Морозов** (Москва); д. м. н., профессор **Л.А. Низовцова** (Москва); д. м. н., профессор, генеральный секретарь РОПР **Н.В. Нуднов**;  
д. м. н., профессор **Е.Б. Ольхова** (Москва); д. м. н., профессор **А.Г. Осиев** (Москва);  
д. м. н., профессор **В.А. Ратников** (Санкт-Петербург); д. м. н., профессор **Т.В. Ридэн** (Москва);  
д. м. н., профессор **А.Н. Рогоза** (Москва); д. м. н., профессор **Н.И. Рожкова** (Москва);  
д. м. н., профессор **В.Б. Сергиенко** (Москва); д. м. н., профессор, президент РОПР, президент Европейского конгресса радиологов (2014 г.) **В.Е. Сеницын** (заместитель главного редактора, Москва); д. м. н., профессор, чл.-корр. Российской академии наук **В.А. Солодкий** (Москва);  
д. м. н., профессор **Г.А. Сташук**; д. м. н., профессор, акад. Российской академии наук **С.К. Терновой** (1-й заместитель главного редактора, Москва); д. м. н., профессор, вице-президент РОПР **В.М. Черемисин** (Санкт-Петербург); д. м. н. **О.В. Черкавская** (заведующая редакцией, Москва); д. м. н., профессор **М.А. Шария** (Москва);  
д. м. н., профессор **Б.Е. Шахов** (Нижний Новгород); к. м. н. **Ш.Ш. Шотемор** (Москва)

**97 (4) июль–август 2016**

# Vestnik Rentgenologii i Radiologii

Russian Journal of Radiology

**Peer Reviewed**  
**scientific and practical journal**

**Issued once in two months**

**Founded in 1920**

**DOI: 10.20862/0042-4676**

*The journal is indexed: SciVerse Scopus, Medline, Index Medicus*

*Publisher has entered into an electronic licensing relationship with EBSCO Publishing, the world's leading aggregator of full text journals, magazines and eBooks. The full text of journal can be found in the EBSCOhost™ databases*

**Magazine site: [www.russianradiology.ru](http://www.russianradiology.ru)**

Editor-in-Chief MD, Professor, Vice-President of RSR **I.E. Tyurin**

Honorary Editor-in-Chief MD, Professor **A.P. Savchenko**

## EDITORIAL BOARD

MD, Professor **S.A. Abugov** (deputy editor, Moscow); MD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences **B.G. Alekyan** (Moscow); MD, Professor **Ya.S. Babiy** (Kiev, Ukraine); MD, Professor **T.V. Balakhonova** (Moscow); MD, Professor **A.V. Bryukhanov** (Barnaul); MD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences **A.Yu. Vasil'ev** (Moscow); Cand. Med. Sci. **L.I. Dmitrieva** (Moscow); MD **E.A. Egorova** (Moscow); MD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences **V.N. Kornienko** (Moscow); Cand. Med. Sci., Associate Professor **I.Z. Korobkova** (executive secretary, Moscow); MD, Professor, Academician of National Academy of Sciences of Belarus **A.N. Mikhaylov** (Minsk, Belarus); MD, Professor, Academician of Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan **M.K. Mikhaylov** (Kazan); MD, Professor **A.K. Morozov** (Moscow); MD, Professor **L.A. Nizovtsova** (Moscow); MD, Professor, General Secretary of RSR **N.V. Nudnov**; MD, Professor **E.B. Ol'khova** (Moscow); MD, Professor **A.G. Osiev** (Moscow); MD, Professor **V.A. Ratnikov** (St. Petersburg); MD, Professor **T.V. Riden** (Moscow); MD, Professor **A.N. Rogoza** (Moscow); MD, Professor **N.I. Rozhkova** (Moscow); MD, Professor **V.B. Sergienko** (Moscow); MD, Professor, President of RSR, President of European Congress of Radiology (2014) **V.E. Sinitsyn** (deputy editor, Moscow); MD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences **V.A. Solodkiy** (Moscow); MD, Professor **G.A. Stashuk**; MD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences **S.K. Ternovoy** (1st deputy editor, Moscow); MD, Professor, Vice-President of RSR **V.M. Cheremisin** (St. Petersburg); MD **O.V. Cherkavskaya** (Head of Editorial Board, Moscow); MD, Professor **M.A. Shariya** (Moscow); MD, Professor **B.E. Shakhov** (Nizhny Novgorod); Cand. Med. Sci. **Sh.Sh. Shotemor** (Moscow)

**97 (4) July–August 2016**

## Оригинальные статьи

**Reinartz S.D., Reith S., Koos R.,  
Sucigan K.M., Kuhl C.K.,  
Mahnken A.H.**  
Dual-Source-CT coronary angiography  
for predicting success  
of revascularization in chronic  
total occlusions

**Дьячкова Г.В., Митина Ю.Л.,  
Ключин Н.М., Дьячков К.А.,  
Александров С.М., Ларионова Т.А.,  
Михайлов А.Г.**  
Качество кости у больных  
хроническим остеомиелитом костей  
стопы по данным компьютерной  
томографии

**Долгушин Б.И., Косырев В.Ю.,  
Мартынков Д.В., Демидов Л.В.,  
Шишкина Н.А., Утяшев И.А.,  
Назарова В.В.**  
Трансартериальная  
химиоэмболизация при метастазах  
уvealной меланомы в печени

## Клинические случаи

**Серова Н.С., Решетов И.В.,  
Абрамов А.С.,  
Кудрячевская К.В.**  
Лучевая диагностика остеонекроза  
нижней челюсти после лучевой  
терапии

**Бурков С.Г., Гурова Н.Ю.,  
Васильченко С.А., Голубев Н.Н.,  
Мелентьева В.Ю.**  
Современные возможности  
лучевой диагностики дивертикулеза  
тонкой кишки

## Original Articles

**197 Reinartz S.D., Reith S., Koos R.,  
Sucigan K.M., Kuhl C.K.,  
Mahnken A.H.**  
Возможности компьютерно-томогра-  
фической коронароангиографии,  
выполненной на двухэнергетическом  
компьютерном томографе, в прогно-  
зировании успеха ревааскуляризации  
хронических тотальных окклюзий

**206 Diachkova G.V., Mitina Yu.L.,  
Klyushin N.M., Diachkov K.A.,  
Aleksandrov S.M., Larionova T.A.,  
Mikhailov A.G.**  
Bone quality in patients with chronic  
osteomyelitis of the foot according  
to computed tomography data

**215 Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu.,  
Martynkov D.V., Demidov L.V.,  
Shishkina N.A., Utyashev I.A.,  
Nazarova V.V.**  
Transarterial chemoembolization  
for patients with metastatic  
uveal melanoma in the liver

## Clinical Notes

**224 Serova N.S., Reshetov I.V.,  
Abramov A.S.,  
Kudryachevskaya K.V.**  
Radiodiagnosis of osteonecrosis  
of the mandible following  
radiation therapy

**230 Burkov S.G., Gurova N.Yu.,  
Vasil'chenko S.A., Golubev N.N.,  
Melent'eva V.Yu.**  
Modern opportunities of radiation  
diagnostics of small intestine  
diverticulosis

## Обзоры литературы

**Завадовский К.В., Гуля М.О.,  
Саушкин В.В., Саушкина Ю.В.,  
Лишманов Ю.Б.**

Совмещенная однофотонная  
эмиссионная и рентгеновская  
компьютерная томография сердца:  
методические аспекты

**Панов В.О., Шимановский Н.Л.**

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

## Reviews of Literature

**235 Zavadovsky K.V., Gulya M.O.,  
Saushkin V.V., Saushkina Yu.V.,  
Lishmanov Yu.B.**

Superimposed single-photon emission  
computed tomography and X-ray  
computed tomography of the heart:  
Methodical aspects

**243 Panov V.O., Shimanovskiy N.L.**

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

Журнал «ВЕСТНИК РЕНТГЕНОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ»

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации  
Регистрационный номер 0110962

Полная версия статей размещается на сайтах [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.iprbooks.ru](http://www.iprbooks.ru), [www.ebsco.com](http://www.ebsco.com)

Адрес редакции: 121552, Москва, ул. Ярцевская, д. 34,  
корпус 1, офис 8  
Телефоны: 8 (916) 547-50-96  
E-mail: [vestnik-rentg@mail.ru](mailto:vestnik-rentg@mail.ru)

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»:

71486 – для индивидуальных подписчиков, предприятий и организаций  
81601 – в объединенном каталоге «Пресса России. Газеты и журналы»

Адреса сайтов, на которых можно оформить подписку на журнал:

<http://www.akc.ru>  
<http://www.press-med.ru>  
<http://www.pressa-rf.ru>

© Общество с ограниченной ответственностью «Лучевая диагностика»

Литературный редактор, корректор *Антонова И.В.*

Компьютерная верстка и графическая обработка материала *Непогодина М.В.*

Номер подписан в печать 24.08.2016

Формат 60×88 1/8; Печ. л. 8,0; Усл. печ. л. 7,84; Уч.-изд. л. 7,35

Сверстано и отпечатано в ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России  
119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8

т. 8-499-236-92-87

## Dual-Source-CT coronary angiography for predicting success of revascularization in chronic total occlusions

**S.D. Reinartz**<sup>1</sup>, MD, Radiologist;  
**S. Reith**<sup>1</sup>, MD, Cardiologist;  
**R. Koos**<sup>1</sup>, MD, Professor, Cardiologist;  
**K.M. Sucigan**<sup>1</sup>, Technician Working;  
**C.K. Kuhl**<sup>1</sup>, MD, Professor, Radiologist;  
**A.H. Mahnken**<sup>2</sup>, MD, Professor, Radiologist

<sup>1</sup> University Hospital, RWTH Aachen University,  
Pauwelsstrasse 30, 52074 Aachen, Germany;

<sup>2</sup> Department of Diagnostic and Interventional Radiology,  
University Hospital, Marburg University,  
Biegenstrasse 10, 35032 Marburg, Germany

## Возможности компьютерно-томографической коронароангиографии, выполненной на двухэнергетическом компьютерном томографе, в прогнозировании успеха реваскуляризации хронических тотальных окклюзий

**S.D. Reinartz**<sup>1</sup>, MD, Radiologist;  
**S. Reith**<sup>1</sup>, MD, Cardiologist;  
**R. Koos**<sup>1</sup>, MD, Professor, Cardiologist;  
**K.M. Sucigan**<sup>1</sup>, Technician Working;  
**C.K. Kuhl**<sup>1</sup>, MD, Professor, Radiologist;  
**A.H. Mahnken**<sup>2</sup>, MD, Professor, Radiologist

<sup>1</sup> University Hospital, RWTH Aachen University,  
Pauwelsstrasse 30, 52074 Aachen, Germany;

<sup>2</sup> Department of Diagnostic and Interventional Radiology,  
University Hospital, Marburg University,  
Biegenstrasse 10, 35032 Marburg, Germany

**Objective.** 25 consecutive patients underwent cardiac CT between November 2009 and September 2012 to evaluate configuration of chronic total occlusion (CTO) of a coronary artery to assess eligibility of percutaneous recanalization.

**Material and methods.** Between 11/2009 and 06/2014 25 consecutive patients underwent DSCT-CA for evaluation of CTO. Technical success and complication rate of revascularization procedures were documented. For image analysis the datasets of 12 parameters were used to calculate CTO-try score. By calibration to the study cohort the AC-CTO-try and simplified CTO-try score were constructed respectively and compared to J-CTO by the area under the ROC-curve.

**Results.** 88% of CTOs involved the right coronary artery (RCA) with a mean length of  $4.6 \pm 2.7$  cm. 68% (17/25) were stratified as difficult or very difficult CTO-segments by J-CTO. Based on CTO-try an intervention was recommended in 9/25 patients, while revascularization was attempted in 16/25 (64%) patients with a success rate of 56% ( $n = 9/16$ ). Negative predictive value for revascularization failure was 75%. By using sCTO-try, discrimination between success and failure of the intervention was measured with an AROC = 0.892.

**Conclusions.** DSCT-CA permits visualization of the occluded vessel segment and provides a tool for assessing the probability

Цель исследования – предсказать успех чрескожной реканализации хронических тотальных окклюзий (ХТО) коронарных артерий (КА) по данным компьютерно-томографической (КТ) коронароангиографии (КАГ), выполненной на двухэнергетическом компьютерном томографе (ДЭКТ) с помощью простой системы подсчета баллов.

**Материал и методы.** Для оценки приемлемости проведения чрескожной реканализации ХТО КА проведен анализ КТ-признаков ХТО у 25 пациентов, которым была выполнена ДЭКТ-КАГ за период с ноября 2009 г. по июнь 2014 г. Технический успех процедуры или ее осложнения были зафиксированы документально. Для подсчета вероятности успеха реваскуляризации ХТО использована шкала оценки, основывающаяся на данных 12 параметров КТ-изображений, полученных при ДЭКТ-КАГ. С помощью бинарной линейной регрессии были рассчитаны так называемая аахенская прогностическая шкала (АС-СТО-try), а также упрощенная прогностическая модель (sCTO-try), которые сравнивались с японской шкалой (J-СТО score) путем подсчета площади под ROC-кривыми.

**Результаты.** В 88% случаев ХТО локализовались в правой КА, средняя протяженность окклюзии составила  $4,6 \pm 2,7$  см. 68% (17/25) были оценены как сложные и очень сложные сегменты по Японской шкале оценки ХТО (J-СТО).

of revascularization failure based on the CTO-try score. SCTO-try, calibrated to our cohort and expertise, can be used for predicting success of recanalization attempt.

**Index terms:** coronary arteries; computed tomography angiography; total occlusion.

**For citation:** Reinartz S.D., Reith S., Koos R., Sucigan K.M., Kuhl C.K., Mahnken A.H. Dual-Source-CT coronary angiography for predicting success of revascularization in chronic total occlusions. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (4): 197–205. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-197-205

**For correspondence:** Sebastian D. Reinartz; E-mail: Sebastian.D.Reinartz@rwth-aachen.de

**Information about authors:**

Reinartz S.D., <http://orcid.org/0000-0003-1769-4953>

Sucigan K.M., <http://orcid.org/0000-0002-9771-4637>

Mahnken A.H., <http://orcid.org/0000-0001-8077-9306>

Основываясь на результатах предложенной нами КТ-оценки ХТО, эндоваскулярное вмешательство было рекомендовано 9 пациентам, в то время как реваскуляризация была предпринята в 64% случаев (у 16 из 25 пациентов), при этом доля успеха составила 56% (9/16). Отрицательная предсказательная ценность безуспешности реваскуляризации достигла 75%. Площадь под ROC-кривой при использовании упрощенной прогностической модели (sCTO-try) составила 0,892.

**Заключение.** ДЭКТ-КАГ позволяет визуализировать окклюзированные сегменты КА и предоставляет возможность оценки вероятности безуспешности попытки реваскуляризации КА при ХТО с помощью системы подсчета баллов (CTO-try score). Упрощенная прогностическая модель (sCTO-try), откалиброванная для нашей когорты пациентов, может быть использована для прогнозирования успеха попытки реваскуляризации ХТО КА.

**Ключевые слова:** коронарные артерии; компьютерно-томографическая ангиография; тотальная окклюзия.

**Для цитирования:** Reinartz S.D., Reith S., Koos R., Sucigan K.M., Kuhl C.K., Mahnken A.H. Dual-Source-CT coronary angiography for predicting success of revascularization in chronic total occlusions. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (4): 197–205 (in Engl.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-197-205

**Для корреспонденции:** Sebastian D. Reinartz; E-mail: Sebastian.D.Reinartz@rwth-aachen.de

## Introduction

Chronic total occlusion (CTO) of a coronary artery is a frequent phenomenon with a prevalence ranging between 12% and 20% in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) [1]. Approximately 33% of patients undergoing conventional coronary artery angiography (CCA) [2] and about 20% of patients with multi-vessel coronary artery disease (CAD) [3] suffer from CTO.

CTO is defined having a TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) 0 flow for equal or more than 3 months. According to current consensus statements and guidelines on interventional revascularization [4, 5], two requirements have to be fulfilled prior to any percutaneous or surgical revascularisation procedure.

First duration of occlusion has to be verified as well as ischemia [6] in and/or presence of viable myocardium in the territory of the target vessel is required. Assessment of myocardial viability is of particular importance in patients with impaired left-ventricular (LV) function, as revascularization of the coronary arteries does not improve global or regional LV function in the

absence of viable myocardium. However, meta analysis on current available studies identify possible advantages regarding mortality and need of coronary artery bypass graft (CABG) surgery in case of successfully accomplished procedure [7].

Endovascular recanalization of a chronically occluded coronary vessel is technically demanding and expensive procedure with only limited success rate, even if performed in specialized centers. Therefore, it is important to identify patients suitable for endovascular therapy in CTO.

So far, several studies explored parameters for predicting procedural failure by evaluating CTO morphology. In detail, calcification burden is mentioned in most references [8–12], while plaque characteristics is addressed less often [8, 13]. Length of lesion with various cut off values [8, 9, 12, 14, 15], ranging between 1.5 to 2.0 cm is another important parameter. Additionally, some minor parameters of CTO appear in literature like configuration of occluded segments as a blunt stump [12], the existence of side branches proximally or distally [10, 14] and positive vessel remodelling in the area of CTO [8]. Vessel tortuosity in front of and distally to

CTO [14] as well as tortuous course of the CTO are parameters, negatively associated with recanalization success. Based on these data, this retrospective study sought to predict procedural success by using the absence of parameters previously identified as predictors of failure in endovascular therapy of CTO.

## Materials, Methods and Patients

**Patients.** 26 consecutive patients underwent cardiac CT between November 2009 and September 2012 to evaluate configuration of CTO of a coronary artery to assess eligibility of percutaneous recanalization. One participant had to be excluded from evaluation, because the definition of CTO was not met (duration of occlusion > 3 month). The remaining 25 Patients, 19 men (76%) and 6 women (24%) had a mean (SD) age of  $65.4 \pm 10$  years (Table 1). As per protocol 0.4 mg glyceryl trinitrate (Nitrolingual®, G. Pohl-Boskamp, Hohenlockstedt, Germany) s.l. was administered 23 patients (92%). 5 (21%) patients required additionally esmolol 30–130 mg i.v. (Brevibloc, Baxter, Deerfield, IL, USA), one patient received metoprolol 5 mg (Beloc i.v.®, AstraZeneca, London, GB).

Table 1

## Patients characteristics

Parameters	Entire cohort (n = 25)	Male (n = 19)	Female (n = 6)
Demographics			
age (years)	65.4 ± 10	61.8 ± 8	76.7 ± 5
Examination			
mean heart rate (bpm)	61.3 ± 11	61.1 ± 12	61.8 ± 7
Coronary risk factors			
arterial hypertension	21 (84%)	15 (79%)	6 (100%)
diabetes	7 (28%)	6 (32%)	1 (17%)
hypercholesterolemia	10 (40%)	8 (42%)	2 (33%)
obesity	5 (21%)	3 (16%)	2 (33%)
smoking	13 (54%)	12 (63%)	1 (17%)
family history of CAD	4 (16%)	3 (16%)	1 (17%)
Coronary artery disease			
one vessel	7 (28%)	4 (21%)	3 (50%)
two vessels	9 (36%)	9 (47%)	0 (0%)
three vessels	9 (36%)	6 (32%)	3 (50%)
Cardiac function			
impaired LV-function	10 (40%)	9 (47%)	1 (17%)
symptomatic	19 (76%)	15 (79%)	4 (67%)

The study was approved by the local ethics committee and informed consent was obtained from each patient prior to the examination.

**Imaging protocol and dose estimation.** 14/25 patients (56%) underwent prospective ECG-triggered dual source CT (DSCT) using adaptive sequence mode. In 11/25 patients (44%) ECG-gating was applied with ECG-dependent tube current modulation, decreasing the nominal tube current-time product to 4% of its nominal value outside the gating window. 21 scans were performed with a first generation DSCT scanner (SOMATOM Definition, Siemens Healthcare Sector, Forchheim, Germany) after institutional replacement of the scanner the remaining 4 ECG-triggered examinations were performed with a second generation DSCT scanner (SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthcare Sector, Forchheim, Germany). Because of the scanner replacement, collimation changed from  $2 \times 32 \times 0.6$  to  $2 \times 64 \times 0.6$  and gantry rotation time improved from 330 ms to 280 ms, whereas tube current time product and peak tube voltage were kept constant throughout the different scanners.

Effective radiation dose was estimated by multiplying the dose length product (DLP) and the

chest's conversion coefficient of  $0.014 \text{ mSv} \cdot \text{mGy}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  [16].

For contrast enhancement iopromide 370 (Ultravist 370, Bayer, Berlin, Germany) was delivered with a biphasic injection protocol, applying 30 ml at 6.0 ml/s in the first phase into an antecubital vein, followed by 70 ml at 5.0 ml/s in the second phase. Thereafter a saline chaser bolus was administered at a flow rate of 5.0 ml/s.

For contrast timing the bolus-tracking technique was applied with the region of interest (ROI) positioned in the ascending aorta. Data acquisition was initiated after 5 sec after a threshold of 140 Hounsfield-Units (HU) was reached in the ROI.

**Image Reconstruction.** A section thickness of 0.75 mm with a 0.4 mm reconstruction increment was chosen for image reconstruction. The field-of-view (FOV) was set to  $180 \times 180 \text{ mm}^2$ . Image data was reconstructed applying a filtered back projection technique with a medium to smooth convolution kernel (B26f). In retrospectively ECG gated data the point of least cardiac motion was determined using the Bestphase™ algorithm [18] as well as by using phases of identical chamber filling [19]. For ECG-triggered data the phase of identical chamber filling as identified in a recent ECG recorded up to 72h

prior to examination was used as trigger point. Image data was evaluated with a dedicated software tool (Circulation Ver. 11, Siemens) on an external workstation (Leonardo Multimodality Workplace MMWP, Siemens).

**Evaluation of CTO.** For DSCT-CA two radiologists with eleven and three years experience in cardiac CT assessed in consensus the occluded coronary arteries.

Twelve predictors (Table 2) for failure of recanalization have been extracted from former studies and have been empirically subdivided into major and minor parameters for failure of intervention.

Degree of calcification [8, 9, 12] was weighted as minor parameter in case of little to moderate Calcification burden. Severe calcifications were assumed being major criteria due to literature [8–11]. If calcification appeared in a concentric ring or in a transluminal calcification  $\geq 50\%$  this was denoted as major criteria as well [13]. By observing a calcification cap proximally and distally [20] to CTO, this configuration was weighted as a major criteria.

Regarding minor criteria, remodeling index [8] was calculated by comparing cross sectional vessel diameter proximally to CTO with diameter of CTO itself. Values  $\geq 1.05$  were counted positive.

Empirically deduced CTO predictors, subdivided in minor and major criteria, with corresponding prevalence and CTO success/failure rate

Criteria	Entire cohort (n = 25)	Subgroups		
		Successful recanalization (n = 9)	Failed recanalization (n = 7)	Not attempted (n = 9)
<b>Major criteria</b>				
Concentric calcification	8 (32%)	1 (11%)	1 (14%)	6 (67%)
Severe calcifications	8 (32%)	1 (11%)	1 (14%)	6 (67%)
Bilateral calcification cap	6 (24%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (67%)
<b>Minor criteria</b>				
CTO Length > 2 cm	20 (80%)	8 (89%)	3 (43%)	9 (100%)
Side branches distal	15 (60%)	7 (78%)	5 (71%)	3 (33%)
Little to moderate calcification burden	14 (56%)	7 (78%)	4 (57%)	3 (33%)
Blunt stump	13 (52%)	6 (67%)	2 (29%)	5 (56%)
Side branches proximal	12 (48%)	6 (67%)	2 (29%)	4 (44%)
Tortuosity of CTO	6 (24%)	3 (33%)	1 (14%)	2 (22%)
Positive remodeling	5 (20%)	2 (22%)	2 (29%)	1 (11%)
Vessel tortuosity distal	1 (4%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)
Vessel tortuosity proximal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Curved length was measured from ending of antegrade coronary vessel opacification until the beginning of vessel's retrograde filling. Although this parameter was weighted as major predictor for failure in former studies [8, 9, 12, 14] it was assumed being a minor criteria. Reason for this is the mean length of occlusion being much longer than the cut off values in former studies.

Sidebranches [10, 14] proximally or distally to CTO as well as vessel tortuosity [14] proximal to CTO or of CTO segment itself [20], defined as a bending  $\geq 90^\circ$ , were classified as minor criteria. Blunt configuration of CTO entry [12] was also classified as minor criteria.

Out of these parameters we empirically constructed a model for (not) recommending recanalization attempt, called CTO-try. By rating minor criteria with one point and major criteria with 5 points, CTO-try recommended rejection with values  $\geq 5$ . Vice versa, only four minor criteria were allowed for recommending interventional recanalization attempt.

For comparison purposes, J-CTO Score [15] was calculated and analysed, too. This score consists of five dichotomous variables (blunt stump, any calcification, failure of previous recanalization attempt, bending over  $45^\circ$  of CTO segment

and length  $\geq 20$  mm). These values were extracted from our data.

Results and complications during interventional procedures were monitored. Major adverse cardiac events (MACE = Death or myocardial infarction) and subsequent measures such as coronary artery bypass (CABG) surgery were also noted.

Follow up was provided by evaluating control CCA after successful CTO recanalization.

**Statistical analysis.** SPSS 20 (IBM Corporation, NY, USA) was solely used for statistical analyses. Continuous data is expressed as mean  $\pm$  single standard deviation (SD), categorical variables as counts and percentages. Significant differences in categorical data was analysed using the  $\chi^2$ -test, while t-test was used for comparing continuous data. Pearson's correlation coefficients were computed for assessing the relation of imaging features on the prediction of failure of recanalization procedures. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of DS-CTCA were computed by fourfold tables to predict success or failure of recanalization. Main-factor analysis was performed for reducing parameters regarding successful recanalization. Binary linear regression was used for calculating Logit L and there-

fore probability for successful intervention, calibrated to our data. Receiver Operating Characteristic curve analysis was applied for measuring performance of the prediction models. A *P*-value below 0.05 was interpreted as statistically significant.

## Results

**Cohort analysis and dose estimation.** The majority of patients (*n* = 18, 72%) suffered from multi-vessel CAD, two patients (8%) were previously treated with CABG. One patient (4%) underwent examination while suffering from cardiogenic shock. Female participants (*n* = 6) were significantly older than male patients (*P* < 0.001) and had either one or three vessel disease. But, mean heart rate and most of coronary risk factors except arterial hypertension and smoking did not differ between both groups significantly. However, ejection fraction was worse in male patients compared to female patients.

CTO definition was checked in electronic records by doctor's letter, date and results of former examinations (e.g. CCA, MRI etc.) to ensure duration of occlusion  $\geq 3$  month. 8 patients (32%) were reassigned due to failed primary recanalization attempt.

Viability and/ or ischemia were verified by cardiac MRI (84%) and

SPECT (4%) with regard to the territory of CTO vessel. In the remaining cases (12%,  $n = 3$ ), referring physician did not order further evaluation because of either non-interventional treatment or patient's opposition to treatment.

Regarding CT data acquisition technique (triggered vs. gated) no statistically significant difference was revealed for mean heart rate  $60 \pm 11$  bpm vs.  $62 \pm 11$  bpm. In 21 patients (84%) sinus rhythm was present, four patients (16%) suffered from atrial fibrillation.

Effective radiation dose amounted to  $6.4 \pm 2.1$  mSv for ECG-triggering. In case of ECG-gating estimated effective radiation dose was  $11.24 \pm 5.05$  mSv ( $P < 0.05$ ).

#### **CTO assessment by DSCT-CA.**

All CT scans were completed in the absence of complications and by delivering diagnostic image quality in this symptomatic cohort. A total 25 patients having each at least one CTO segment, were evaluated by DSCT-CA. The majority of CTO involved the right coronary artery (RCA) with 88% ( $n = 22$ ), followed by the left anterior descending artery (LAD: 12%,  $n = 3$ ) and the left circumflex artery (CX: 4%,  $n = 1$ ). In the latter case the LAD and RCA were also occluded, but the CX was primarily evaluated for revascularization. Therefore, a total of 37 coronary segments were evaluated with a mean length of CTO  $4.6 \pm 2.7$  cm (range 1.3 to 10.6 cm).

22 findings fulfilling major criteria for indicating treatment failure and 86 minor findings were documented during evaluation (table 2). Severe or concentric calcifications (each 32%) were the major predictor most frequently found for treatment failure. Side branches distally to CTO were observed in 60%, and little to moderate calcification in 56% of all cases. A blunt stump and side branches proximally to the CTO were registered in 52% and 48% of patients, respectively. Mean CTO-length was  $4.6$  cm  $\pm$   $2.7$  in successful attempts and  $4.5$  cm  $\pm$   $2.7$  in failed or rejected interventions ( $P = n.s.$ ).

#### **Analysis of percutaneous recanalization attempts during CCA.**

16 patients underwent endovascular revascularization, in which 9 vessels were successfully recanalized, generating a success rate of 56%. Regarding the subgroup of 11 patients with multivessel disease, success rate amounted 55%, in patients with single vessel disease it was 60% ( $n = 5$ ). Follow up by CCA was performed in 6 cases with 4 open CTO segments.

Complications occurred in 7 patients ( $n = 1$ ; successful resuscitation) with necessity for extended monitoring ( $n = 2$ ), stent implantation ( $n = 2$ ) or surgery ( $n = 2$ ). Regarding recanalization attempts ( $n = 16$ ), complication rate was 43%: 20% in patients with single vessel ( $n = 5$ ) disease and 45% for patients suffering from multivessel disease ( $P < 0.05$ ). No patient died as consequence of a percutaneous revascularization attempt.

9 patients not undergoing percutaneous treated underwent CABG surgery ( $n = 4$ ), TAVI procedure ( $n = 1$ ), rejected consent ( $n = 2$ ) or conservative therapy was decided ( $n = 2$ ) in sight of clinical circumstances.

#### **Analysis of the Score-systems.**

A total of 16 (64%) negative recommendations were given by CTO-try, in which 4 (16%) interventions succeeded and 12 (84%) failed or were not attempted.

In 9 cases positive recommendations were given by CTO-try, 5 interventions succeeded whereas 4 procedures failed. Therefore sensitivity for detecting CTO suitability for interventional desobliteration by CTO-try is 55% with specificity of 75%, PPV 55% and NPV 75%, respectively.

Because of the poor capability to predicting success of the planned intervention with an area under the ROC-curve 0.649, a prediction model called AC-CTO-try (AC = Aachen) was calculated by binary linear regression, calibrated to our data. Since the parameter "tortuosity proximal to CTO" was constantly zero, it was excluded from further

analysis. By this approach, the area under the ROC-curve was 0.958 (Fig. 1).

For practicability factor analysis was performed, revealing six main factors with Eigenvalues  $\geq 0.8$ . Therefore these parameters (Tortuosity distally to CTO, length  $> 25$  mm, blunt stump, severe calcifications, concentric calcification, non-severe calcifications) were manually chosen from a rotated component matrix, which are highly loaded on these six main factors. This simplified model (sCTO-try) yielded an area under the ROC curve 0.892.

J-CTO score classified 2 (8%) CTOs in the intermediate difficulty group, 6 (24%) patients into the difficult group (J-CTO = 2 points). 17 (68%) patients had three or more points regarding the definition of J-CTO and were therefore stratified into the very difficult group. Performance analysis regarding success of recanalization attempts revealed an area under the ROC-curve of 0.389 for J-CTO in our cohort.

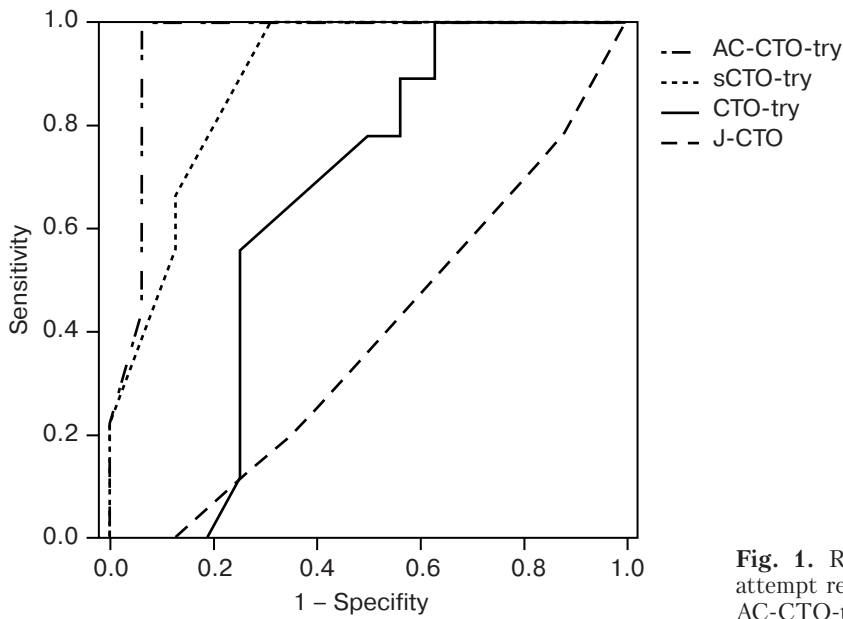
## **Discussion**

Aim of this retrospective study was to predict success or failure of percutaneous recanalization attempts by using an empirically deduced prediction model (CTO-try).

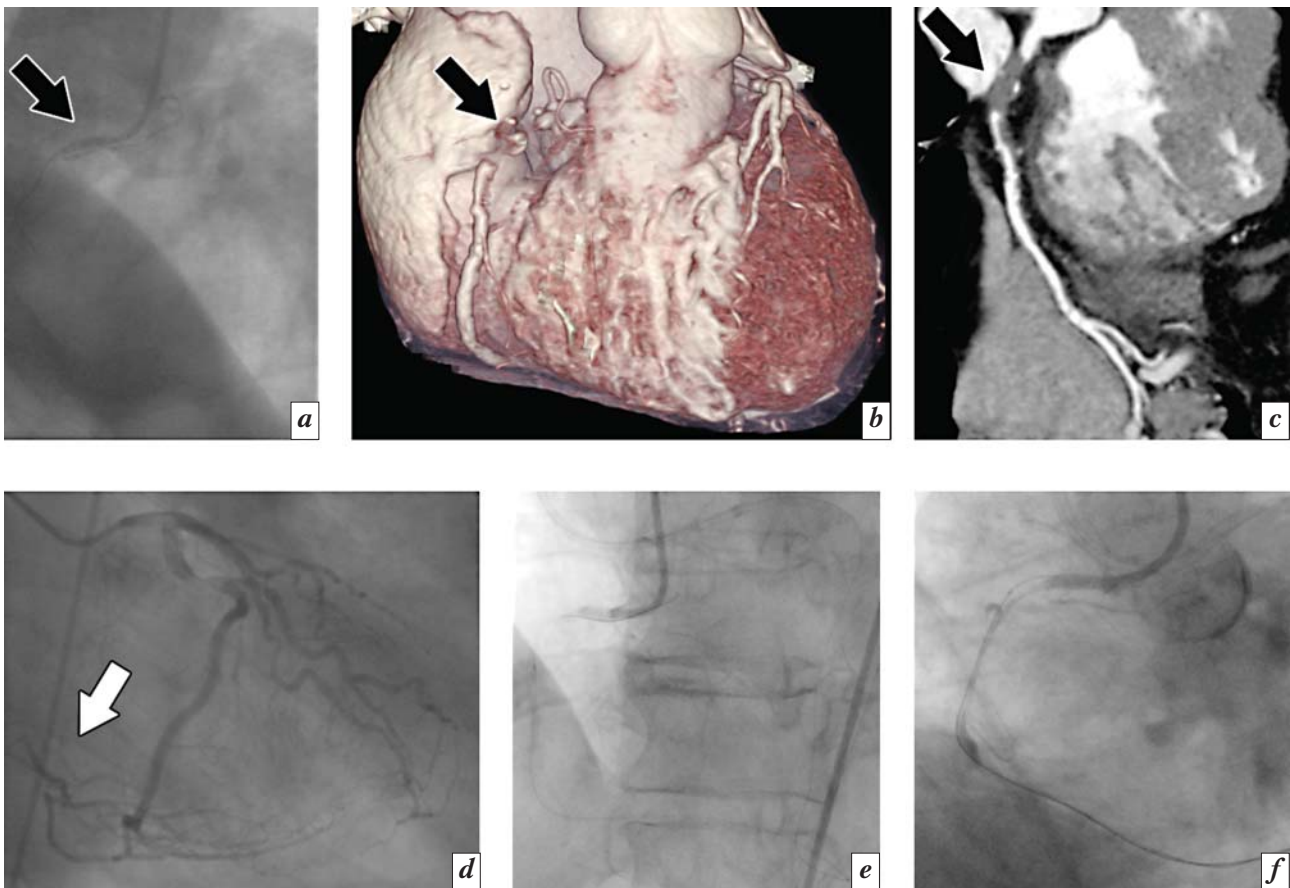
**Cohort analysis.** In consequence of CTO prevalence with proven viability, only 25 consecutive patients were available for evaluation during a time period of almost three years at our university hospital.

A majority of male patients is observable having more coronary risk factors and impaired ejection fraction. In contrary, the small number of women ( $n = 6$ ) is significantly older. Mean estimated dose in ECG-triggered examinations is comparable to existing studies using tube voltage 120 kVp [22], whereas ECG-gated examinations yield higher doses than documented in literature.

**Performance of catheter laboratory.** CT coronary angiography



**Fig. 1.** ROC-curves for successful recanalization attempt regarding CTO-try (0.649), J-CTO (0.389), AC-CTO-try (0.958) and sCTO-try (0.892)



**Fig. 2.** Example for failure of recanalization: CTO of RCA with a length of 2.0 cm, J-CTO and CTO-try scored 3 points, therefore prediction of success was 49% by CTO-try. In AC-CTO-try probability yielded  $p = 39\%$ , in sCTO-try  $p = 37\%$ . Occluded vessel in conventional coronary angiography (*a*), VRT (Volume rendering technique: *b*) and cMPR (*c*: black arrow). During CCA of the LCA collaterals to the occluded RCA (white arrow) became visible (*d*). After failure of antegrade approach, collaterals were used for retrogradely accessing CTO segment. *e* and *f*: incomplete retrograde recanalization which reoccluded during intervention.

Abbreviations: CTO – chronic total occlusion; RCA – right coronary artery; cMPR – curved multiplanar reconstruction; CCA – conventional coronary angiography; LCA – left coronary artery

is proven as a robust tool for assessing coronary arteries in patients with symptomatic CTO, as described previously for symptomatic patients [21]. In line with former results on prevalence, CTO was most frequently observed in the RCA and least common in the CX [6].

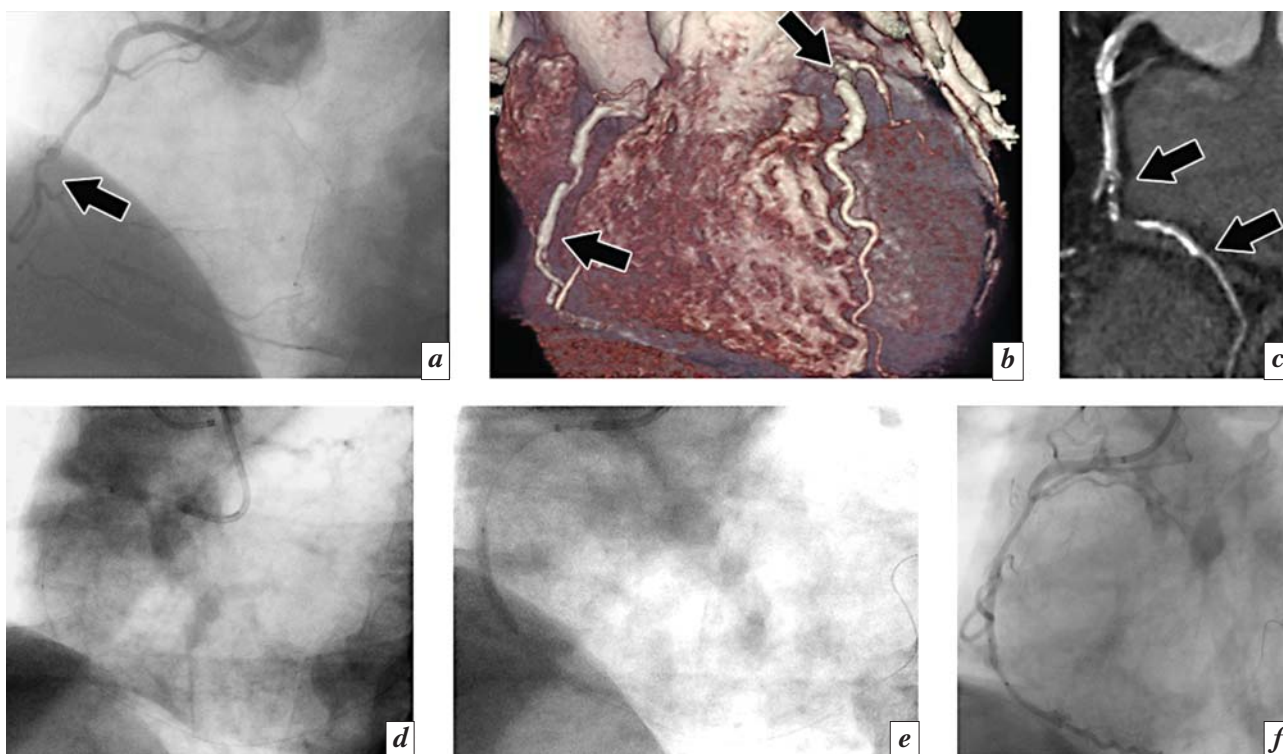
Recanalization of a chronically occluded vessel is a technically demanding, time consuming and expensive therapy in interventional cardiology. Success rate in our study is 56%, which is minor compared to current European guideline's recommendations [5], but adequate compared to other catheter laboratories in Germany [23] or the Netherlands [20] and superior when compared to the literature in patients with coronary multivessel disease [24]. Two clinical examples for failure (Fig. 2) and success (Fig. 3) – of recanalization are shown. In Fig. 2 a CTO of RCA with a length of 2.0 cm, is present

in conventional coronary angiography (a), VRT (Volume rendering technique: b) and cMPR (c: black arrow). During CCA of the LCA collaterals to the occluded RCA (d – white arrow) became visible. After failure of antegrade approach, collaterals were used for retrogradely accessing CTO segment. Finally CTO reoccluded during this approach an remained incomplete (e & f). In Fig. 3 CTO of the mid RCA with a length of 4.3 cm is visible in conventional coronary angiography (a), VRT (Volume rendering technique: b) and cMPR (c: black arrow). After antegrade guidewire passing of the CTO segment (d), PTA (e) and final recanalization result (f) of CCA is presented.

**Score-Systems.** The empirically deduced Score-Model CTO-try yielded a moderate negative predictive value and can therefore be used for refusing recanalization attempts. Furthermore, this score

is easily obtainable because calculation is simple.

But positive predictive value is poor with a low discrimination between predicting success or failure of percutaneous revascularisation try (AROC = 0.65). This is inline with the results of the J-CTO score regarding our cohort, which scored even lower with an AROC = 0.389. That means, both scores are not applicable to our cohort for prediction purposes. Therefore we calibrated the CTO-try score to our dataset by using binary logistic regression, constructing the AC-CTO-try score. Following this, discrimination between failure and success is high (AROC 0.96), but calculation complexity increased by using the new weighting coefficients. Consequently, we eliminated unnecessary parameters by performing main-factor analysis. Only parameters with high values on the main factors were admitted to the simpli-



**Fig. 3.** Example for successful recanalization: CTO of the mid RCA with a length of 4.3 cm, J-CTO score yielded 4 points and CTO-try scored 9 points, therefore prediction of success was 31% by CTO-try. In AC-CTO-try probability yielded  $p = 100$  as well as in sCTO-try. Occluded vessel in conventional coronary angiography (a), VRT (b) and cMPR (c: black arrow). Guidewire has passed CTO segment antegradely (d), PCI (e) and final result (f) of CCA.

Abbreviations: CTO – chronic total occlusion; RCA – right coronary artery; cMPR – curved multiplanar reconstruction; PTA – percutaneous coronary intervention; CCA – conventional coronary angiography

fied CTO-try (sCTO-try). By this concept, a compromise between simplicity and discriminative power (AROC 0.892) was attained. What remains to be done is to validated sCTO-try prospectively.

**Limitations.** Although, these CTO parameters were thought to indicate non-feasibility of percutaneous revascularization independently to our prediction model other factors might be responsible for treatment failure, e.g. significant stenosis in coronary vessel neighbouring CTO.

Furthermore, the interventionist's experience and learning curve in CTO revascularization is not part of this analysis, but potentially an explanation, especially since one failure is timed early in this number wise relatively small study.

In this retrospective study design, the interventionalist has not been blinded to the DSCT-CA findings, potentially having caused selection bias.

J-CTO score has been validated for predicting guidewire crossing of CTO segment within 30 minutes, and not specially for assessing success of an intervention. Reasons for this are independence from "operator's skill, experience, judgment, effort and perseverance" [15]. Our study design differed from this, because the clinical endpoint, reopened vessel after procedure, was assumed to be more important than solely achieving an important procedural step in a certain time.

Finally the small number of treated vessels (n=16) and the relatively small cohort with very difficult CTO segments according to J-CTO stratification (68%) hampers evaluation made analysis and interpretation difficult.

## Conclusions

CTO-try score is easily obtainable from DSCT-CA and suitable for predicting failure in percutaneous CTO recanalization attempts with moderate accuracy. SCTO-try can be used for predict-

ing success of intervention regarding our cohort and expertise. Yet validation of this calibrated score needs to be performed.

## Conflict of interest

*The authors declare no conflict of interest.*

## Ethical Statement

*The study was approved by the local ethics committee and informed consent was obtained from each patient prior to the examination.*

## Funding

*The study had no sponsorship.*

## References

1. Claessen B.E., Hoebbers L.P., van der Schaaf R.J. et al. Prevalence and impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery on long-term mortality in diabetic patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2010; 96 (24): 1968–72.
2. Kahn J.K. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *American heart journal*. 1993; 126 (3; Pt 1): 561–4.
3. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009; 360 (10): 961–72.
4. Di Mario C., Werner G.S., Sianos G. et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2007; 3 (1): 30–43.
5. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2010; 31 (20): 2501–55.
6. Stone G.W., Kandzari D.E., Mehran R. et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*. 2005; 112 (15): 2364–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.481283
7. Joyal D., Afilalo J., Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *American heart journal*. 2010; 160 (1): 179–87. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.04.015
8. Choi J.-H., Song Y.B., Hahn J.-Y. et al. Three-Dimensional Quantitative Volumetry of Chronic Total Occlusion Plaque Using Coronary Multidetector Computed Tomography. *Circulation Journal*. 2011; 75 (2): 366–75.
9. Li P., Gai L.Y., Yang X., Sun Z.J., Jin Q.H. Computed tomography angiography-guided percutaneous coronary intervention in chronic total occlusion. *Journal of Zhejiang University. Science. B*. 2010; 11 (8): 568–74.
10. Soon K.H., Cox N., Wong A. et al. CT coronary angiography predicts the outcome of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *Journal of interventional cardiology*. 2007; 20 (5): 359–66.
11. Yokoyama N., Yamamoto Y., Suzuki S. et al. Impact of 16-slice computed tomography in percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2006; 68 (1): 1–7.
12. Mollet N.R., Hoye A., Lemos P.A. et al. Value of preprocedure multislice computed tomographic coronary angiography to predict the outcome of percutaneous recanalization of chronic total occlusions. *The American journal of cardiology*. 2005; 95 (2): 240–3.
13. Cho J.R., Kim Y.J., Ahn C.M. et al. Quantification of regional calcium burden in chronic total occlusion by 64-slice multi-detector computed tomography and procedural outcomes of percutaneous coronary intervention. *International journal of cardiology*. 2010; 145 (1): 9–14.
14. Magro M., Schultz C., Simsek C. et al. Computed tomography as a tool for percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society*

- of *Cardiology*. 2010; 6 (Suppl G): G123–31.
15. Morino Y., Abe M., Morimoto T. et al. Predicting successful guide-wire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2011; 4 (2): 213–21.
  16. Petoussi-Hens N., Bolch W.E., Eckerman K.F. et al. Conversion Coefficients for Radiological Protection Quantities for External Radiation Exposures. *Annals of the ICRP*. 2010; 40 (2–5): 1–257.
  17. Fleischmann D., Kamaya A. Optimal vascular and parenchymal contrast enhancement: the current state of the art. *Radiologic clinics of North America*. 2009; 47 (1): 13–26.
  18. Seifarth H., Poesken M., Wienbeck S. et al. Automatic selection of optimal systolic and diastolic reconstruction windows for dual-source CT coronary angiography. *Eur. Radiol*. 2009; 19 (7): 1645–52.
  19. Reinartz S.D., Diefenbach B.S., Allmendinger T., Kuhl C.K., Mahnken A.H. Reconstructions with Identical Filling (RIF) of the heart: a physiological approach to image reconstruction in coronary CT angiography. *Eur. Radiol*. 2012; 22 (12): 2670–8.
  20. Garcia-Garcia H.M., van Mieghem C.A., Gonzalo N. et al. Computed tomography in total coronary occlusions (CTTO registry): radiation exposure and predictors of successful percutaneous intervention. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009; 4 (5): 607–16.
  21. Muhlenbruch G., Seyfarth T., Soo C.S., Pregalathan N., Mahnken A.H. Diagnostic value of 64-slice multi-detector row cardiac CTA in symptomatic patients. *Eur. Radiol*. 2007; 17 (3): 603–9.
  22. Neefjes L.A., Dharampal A.S., Rossi A. et al. Image quality and radiation exposure using different low-dose scan protocols in dual-source CT coronary angiography: randomized study. *Radiology*. 2011; 261 (3): 779–86.
  23. Werner G.S., Hochadel M., Zeymer U. et al. Contemporary success and complication rates of percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusions: results from the ALKK quality control registry of 2006. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010; 6 (3): 361–6.
  24. Prasad A., Rihal C.S., Lennon R.J., Wiste H.J., Singh M., Holmes D.R. Jr. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 49 (15): 1611–8.

Received 27 November 2015

Accepted 31 December 2015

## Качество кости у больных хроническим остеомиелитом костей стопы по данным компьютерной томографии

**Г.В. Дьячкова**, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией рентгеновских и ультразвуковых методов диагностики;  
**Ю.Л. Митина**, к. м. н., заведующая рентгеновским отделением;  
**Н.М. Ключин**, д. м. н., руководитель Центра гнойной остеологии;  
**К.А. Дьячков**, к. м. н., вед. науч. сотр.;  
**С.М. Александров**, аспирант лаборатории рентгеновских и ультразвуковых методов диагностики;  
**Т.А. Ларионова**, к. м. н., ст. науч. сотр.;  
**А.Г. Михайлов**, заведующий отделением гнойной ортопедии

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения РФ,  
ул. М. Ульяновой, 6, Курган, 640014, Российская Федерация

## Bone quality in patients with chronic osteomyelitis of the foot according to computed tomography data

**G.V. Diachkova**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Laboratory of X-ray and Ultrasonic Diagnostic Methods;  
**Yu.L. Mitina**, MD, PhD, Head of X-ray Department;  
**N.M. Klyushin**, MD, PhD, DSc, Head of Center of Septic Osteology;  
**K.A. Diachkov**, MD, PhD, Leading Researcher;  
**S.M. Aleksandrov**, Postgraduate of Laboratory of X-ray and Ultrasonic Diagnostic Methods;  
**T.A. Larionova**, MD, PhD, Senior Researcher;  
**A.G. Mikhailov**, Head of Septic Trauma and Orthopaedic Department  
Russian G.A. Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Ministry of Health of the RF,  
ul. M. Ul'yanovoy, 6, Kurgan, 640014, Russian Federation

**Цель исследования** – изучить рентгеноморфологические изменения в костях стопы при хроническом остеомиелите, разработать показатели для оценки качества кости.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) (с 64 рядами детекторов) костей стопы у 29 больных хроническим остеомиелитом таранной и пяточной костей, костей среднего отдела.

**Результаты.** Рентгеноморфологические изменения в таранной и пяточной костях при хроническом остеомиелите характеризовались выраженным полиморфизмом, сопровождались снижением плотности таранной и пяточной костей, отсутствием органотипического строения в них. В ряде случаев органотипическое строение пяточной кости полностью отсутствовало наряду с выраженными анатомическими изменениями (дефект). Таранная кость в этих случаях также подвергалась значительным изменениям, однако плотность ее не уменьшалась более чем до 200 HU. На основе анализа полученных данных об особенностях архитектоники таранной и пяточной костей, их плотности предложены критерии оценки качества кости, позволяющие оценить степень рентгеноморфологических изменений в костях стопы для выбора метода лечения и реабилитации.

**Заключение.** Использование предложенных критериев оценки качества кости показало, что умеренное нарушение качества имеется у 4 больных, значительное нарушение – у 5 и выраженное – у 20. Полученные данные необходимо учитывать при выборе метода лечения и реабилитационных мероприятий.

**Objective:** to study radiographic morphological changes in the bones of the foot in its chronic osteomyelitis and to develop indicators for assessing bone quality.

**Material and methods.** The results of foot bone multislice computed tomography (MSCT) using 64 detector rows were analyzed in 29 patients with chronic osteomyelitis of the talus, calcaneus, and midfoot bones.

**Results.** Radiographic changes in the talus and calcaneus in chronic osteomyelitis were characterized by pronounced polymorphism and accompanied by the lower density of the talus and calcaneus and by the lack of their organotypic structure. In a number of cases, the organotypic structure was entirely absent in the calcaneus along with marked anatomical changes (a defect). In these cases, the talus also undergoes considerable changes; however, its density does not decrease to more than 200 HU. Based on an analysis of the findings on the specific features of the architectonics of the talus and calcaneus and their density, the criteria for assessing bone quality, which allow estimation of the magnitude of radiographic morphological changes in the foot bones, were proposed to choose a method for treatment and rehabilitation.

**Conclusion.** The use of the proposed criteria for assessing bone quality indicated moderate, significant, and serious quality defects in 4, 5, and 20 patients, respectively. The findings should be kept in mind when choosing a method for treatment and rehabilitation measures.

**Index terms:** chronic osteomyelitis; computed tomography; foot bones.

**Ключевые слова:** хронический остеомиелит; компьютерная томография; кости стопы.

**Для цитирования:** Дьячкова Г.В., Митина Ю.Л., Ключин Н.М., Дьячков К.А., Александров С.М., Ларионова Т.А., Михайлов А.Г. Качество кости у больных хроническим остеомиелитом костей стопы по данным компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (4): 206–214. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-206-214

**Для корреспонденции:** Дьячкова Галина Викторовна; E-mail: dgv2003@list.ru

**For citation:** Diachkova G.V., Mitina Yu.L., Klyushin N.M., Diachkov K.A., Aleksandrov S.M., Larionova T.A., Mikhailov A.G. Bone quality in patients with chronic osteomyelitis of the foot according to computed tomography data. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (4): 206–214 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-206-214

**For correspondence:** Galina V. Diachkova; E-mail: dgv2003@list.ru

**Information about authors:**

Diachkova G.V., <http://orcid.org/0000-0003-1973-4680>  
Mitina Yu.L., <http://orcid.org/0000-0002-1579-3029>  
Klyushin N.M., <http://orcid.org/0000-0003-1876-2882>  
Diachkov K.A., <http://orcid.org/0000-0002-8490-3025>  
Aleksandrov S.M., <http://orcid.org/0000-0001-5511-6156>  
Larionova T.A., <http://orcid.org/0000-0002-0724-1339>  
Mikhailov A.G., <http://orcid.org/0000-0002-7184-8805>

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

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

Received 2 December 2015

Accepted 22 December 2015

## Введение

Профилактика, диагностика и лечение хронического остеомиелита остаются одной из актуальных задач травматологии и ортопедии, поскольку по частоте и тяжести, количеству осложнений и рецидивов данная патология относится к наиболее распространенным и тяжелым заболеваниям опорно-двигательной системы. Доля остеомиелита составляет 3–5% от всех заболеваний костей, такие больные требуют значительных расходов на лечение, которое включает адекватную антимикробную терапию и хирургическую обработку, восстановление кровоснабжения и стабильную фиксацию [1–5]. Лечение хронического остеомиелита – длительный и нередко болезненный процесс для больных, во многих случаях приносящий разочарование как для них, так и для врачей [4, 6]. В последнее десятилетие отмечены рост частоты заболеваемости хроническим остеомиелитом и высокая частота рецидивов (10–40%) [1, 7, 8].

Диагностика хронического остеомиелита складывается из комплекса методик, однако в клинической практике наиболее часто применяются лучевые методы, отражающие структурные изменения кости в области поражения, и этому посвящено достаточно большое количество работ [2, 9–11]. В практической

хирургии рентгенография и рутинная фистулография зачастую являются исчерпывающими диагностическими методиками для данной категории пациентов, а тактика определяется интраоперационно, в зависимости от обнаруженных во время операции патологических изменений. Преимущества КТ в диагностике хронического остеомиелита доказаны давно. По данным Г.Г. Кармазановского, при обычной рентгенографии выявляется не более 80% секвестров, в то время как компьютерная томография обеспечивает их диагностику в 100% случаев [12, 13].

Остеомиелитические процессы, нарушая и изменяя структуру кости, приводят к снижению ее функциональной способности с угрозой патологических переломов при небольшой механической нагрузке и, как следствие, к высокой инвалидизации больных [14, 15]. В связи с этим возникает необходимость предоперационной оценки качества кости для решения вопросов о методике оперативного лечения, радикальности вмешательства на кости, способах фиксации и ее продолжительности. В этом смысле мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) является надежным и объективным методом, возможности которого в решении перечисленных проблем до конца еще не использованы [16–18].

Для определения объема и этапности оперативных вмешательств у больных хроническим остеомиелитом клиницистам необходимо знать, каковы параметры структурных изменений пораженной кости (объем, тип, протяженность деструкции, заинтересованность смежных суставов, характер реактивных структурных изменений), то есть каково качество кости. Анализ литературы показал, что существует небольшое количество классификаций качества кости, и все они касаются стоматологической имплантологии. Для ортопедии аналогичных классификаций нет, и практически отсутствуют работы, которые содержали бы конкретные данные о критериях или параметрах оценки качества кости при конкретных ортопедических заболеваниях. Небольшое количество исследований на эту тему выполнено в РНЦ ВТО им. акад. Г.А. Илизарова [19, 20].

## Материал и методы

Рентгенография и МСКТ проведены 29 больным хроническим остеомиелитом костей стопы. Исследования выполняли на компьютерных томографах GE Light Speed VCT, Toshiba Aquilion-64 в положении больного лежа на спине, краниокаудально по отношению к гентри, с использованием специального алгоритма реконструкции Bone, повышающего

пространственное разрешение и улучшающего визуализацию структуры кости. Обработку аксиальных срезов проводили в режиме мультипланарной реконструкции (MPR) в коронарной и сагиттальной плоскостях.

Изучали особенности рентгеноморфологии и проводили количественную оценку показателей плотности костей стопы в единицах Хаунсфилда (HU). В дистальном отделе большеберцовой кости измеряли плотность в области эпифиза (общую и локальную), на 1,5 см проксимальнее суставной щели голеностопного сустава, а также в субхондральной зоне (на MPR). Измерение плотности губчатой части таранной и пяточной костей проводили на аксиальных срезах (сначала общую, затем локальную). На MPR измеряли локальную плотность в зонах инте-

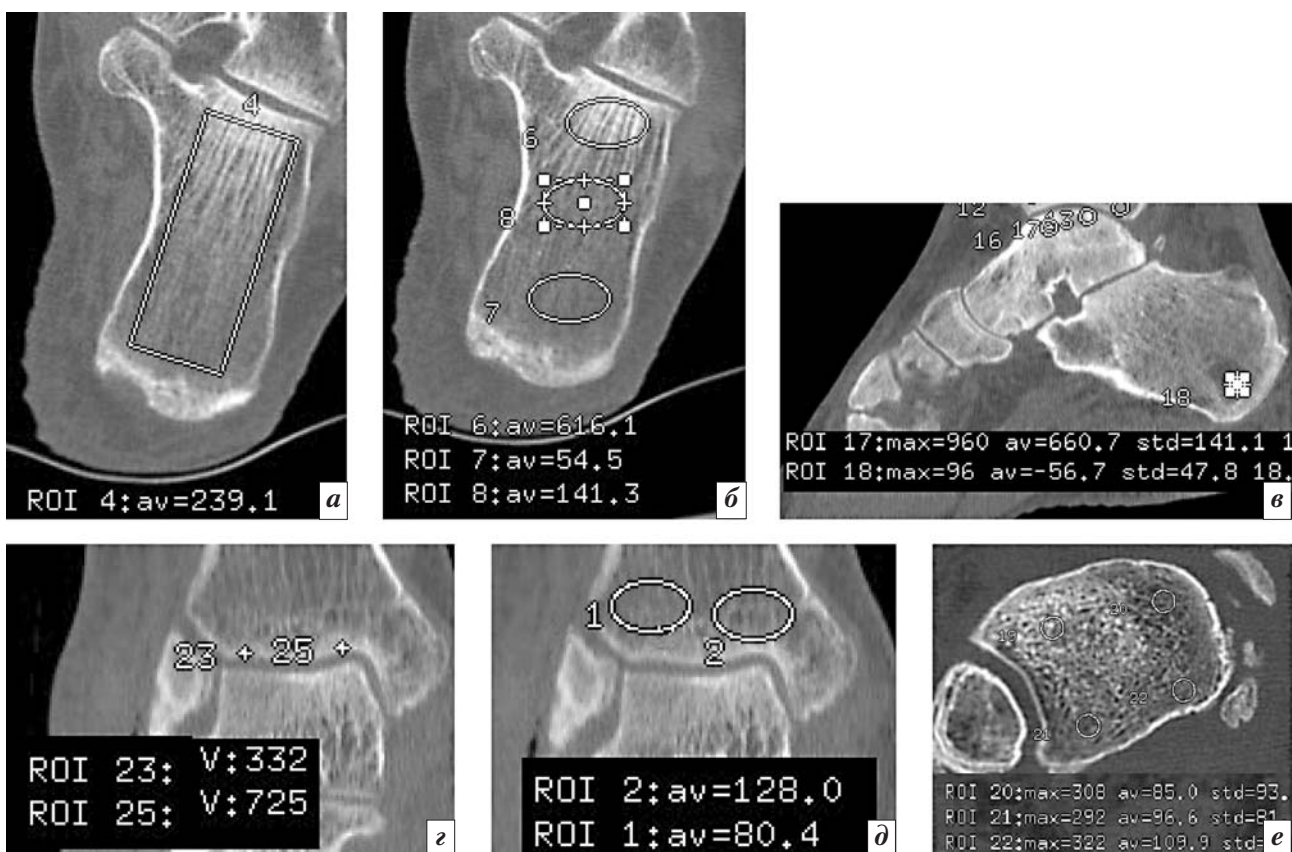
реса, которые в сагиттальной плоскости топографически лучше визуализировались. Для пяточной кости, где общая плотность значительно отличалась от плотности в области пяточного бугра или на границе между телом и передним отделом пяточной кости, это зона в области шейки, соответствующая участку кости с более редко расположенными костными трабекулами (межаркадный промежуток). За основу для сопоставления результатов исследования и последующей статистической обработки использовали и общую, и локальную плотность. На третьем этапе проводили анализ топографо-анатомических изменений в режиме 3D-реконструкций.

Оценку качества кости осуществляли, исходя из возможности компьютерной томографии, а именно:

1) выявляли специфические изменения, характерные для остеомиелита костей стопы (форма и размеры внутрикостных очагов и полостей деструкции, форма и размеры участков остеонекроза, наличие или отсутствие секвестров, очагов краевой резорбции кости);

2) выполняли количественную и качественную оценку изменений кости: проводили измерение на аксиальных срезах и на MPR общей плотности губчатой структуры пяточной, таранной костей и локальной плотности в различных отделах, в том числе субхондрального слоя (HU), изучали трабекулярный рисунок кости на аксиальных срезах и MPR (рис. 1).

Обработку количественных результатов исследования проводили с помощью программы Attestat (Гайдышев И., 2001),



**Рис. 1.** МСКТ стоп больных хроническим остеомиелитом: а, б – аксиальные срезы пяточной кости, измерение общей и локальной плотности (HU); в – MPR в сагиттальной плоскости, измерение локальной плотности пяточной кости в точке 18; г, д – MPR дистального отдела большеберцовой кости во фронтальной плоскости: измерение плотности субхондрального слоя большеберцовой кости, точки 23, 25 (г), измерение локальной плотности в дистальном отделе большеберцовой кости в зонах 1 и 2 (д); е – аксиальный срез большеберцовой и малоберцовой костей, измерение локальной плотности дистального эпифиза большеберцовой кости в точках 19–22

встроенной в Microsoft Excel. Для подтверждения выводов о различиях между полученными количественными результатами исследований в случаях с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента. Если же распределение отличалось от нормального, использовали непараметрические критерии (критерий Вилкоксона). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $p < 0,05$ , где  $p$  – достигнутый уровень значимости. Все результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $\sigma$  – выборочное стандартное отклонение.

На основе анализа полученных данных об особенностях архитектоники таранной и пяточной костей, а также с учетом полученных ранее данных о плотности таранной и пяточной костей предложены критерии оценки качества кости, позволяющие оценить степень рентгеноморфологических изменений в костях стопы для

выбора метода лечения и реабилитации.

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками Минздрава РФ, одобрено этическим комитетом РНЦ ВТО им. акад. Г.А. Илизарова. Все больные подписали информированное согласие на публикацию данных без идентификации личности.

### Результаты

Из 29 больных хроническим остеомиелитом костей стопы у 26 имел место остеомиелит таранной и пяточной костей. Поскольку хронический остеомиелит таранной и пяточной костей, имеющих строение губчатой кости, отличался длительным течением, многократными рецидивами, рентгеноморфологические изменения в них проявлялись выраженным полиморфизмом, всегда сочетались, сопровождаясь нарушениями органотипического строения (дефекты, деформации, анкилозы), а также изменением

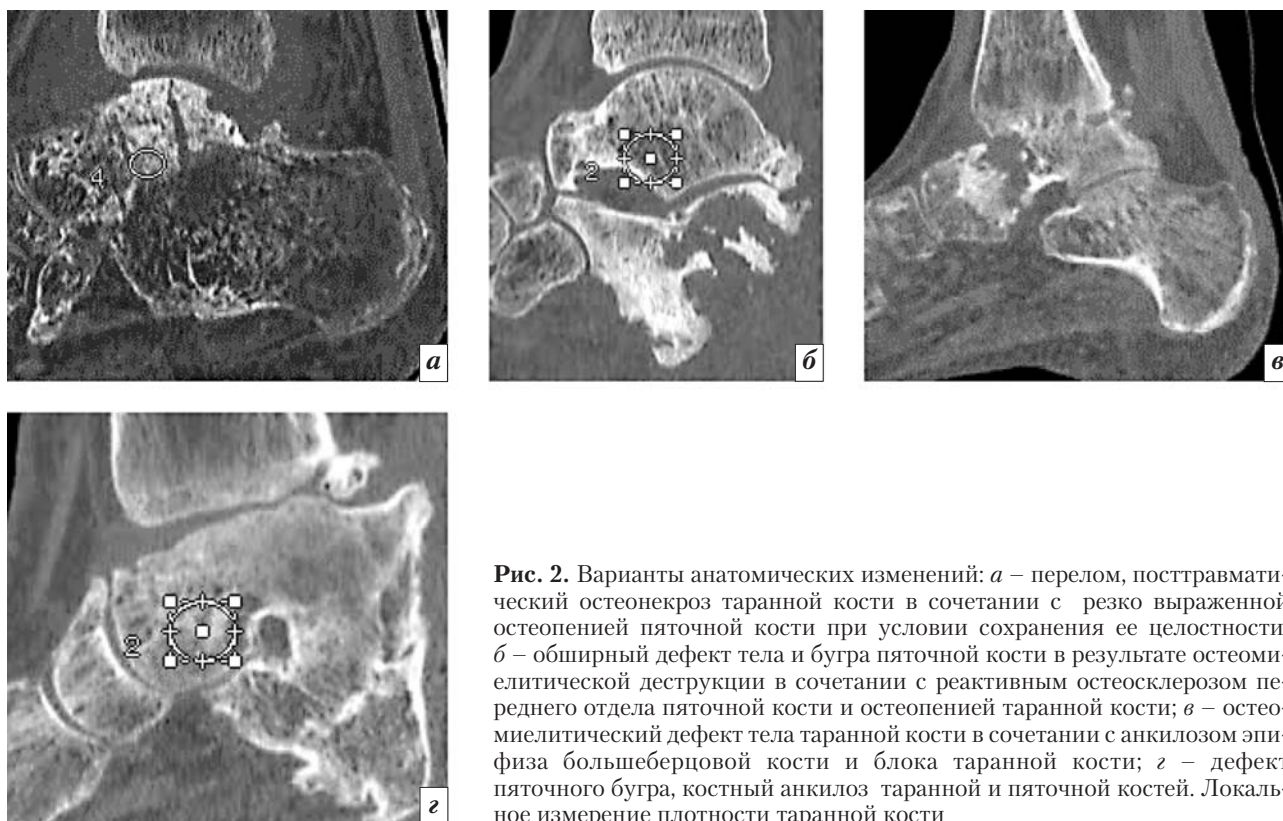
средних значений плотности (остеосклероз или остеопения). Варианты анатомических изменений таранной и пяточной костей представлены на рисунке 2.

Реактивные изменения, как правило, распространялись и на дистальный отдел большеберцовой кости, где выявлялось снижение плотности в эпиметафизарном отделе до  $76,5 \pm 10,2$  НУ. Значительно была уменьшена и плотность костей среднего отдела (рис. 3).

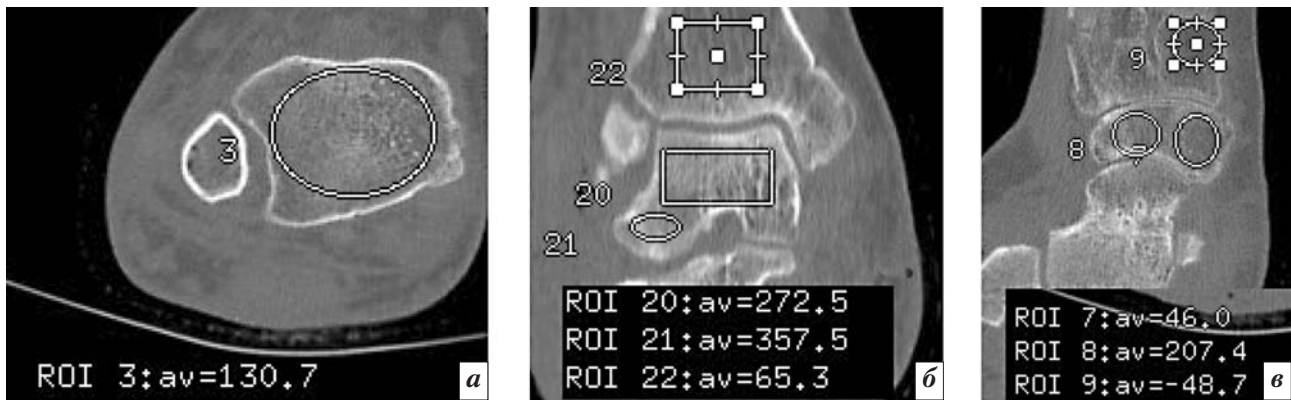
В таблице 1 приведены данные о плотности таранной и пяточной костей у больных хроническим остеомиелитом.

Таким образом, при хроническом остеомиелите таранной и (или) пяточной костей рентгеноморфологические, а в ряде случаев и рентгеноанатомические изменения распространялись на остальные кости стопы или дистальный отдел большеберцовой.

Так, у больного Б., 49 лет, в результате остеомиелита таранной кости сформировался анкилоз голеностопного сустава. Кроме таранной деструкция отмечена



**Рис. 2.** Варианты анатомических изменений: *а* – перелом, посттравматический остеонекроз таранной кости в сочетании с резко выраженной остеопенией пяточной кости при условии сохранения ее целостности; *б* – обширный дефект тела и бугра пяточной кости в результате остеомиелитической деструкции в сочетании с реактивным остеосклерозом переднего отдела пяточной кости и остеопенией таранной кости; *в* – остеомиелитический дефект тела таранной кости в сочетании с анкилозом эпифиза большеберцовой кости и блока таранной кости; *г* – дефект пяточного бугра, костный анкилоз таранной и пяточной костей. Локальное измерение плотности таранной кости



**Рис. 3.** МСКТ стопы больной К., 21 года. Измерение плотности в различных отделах: *a* – аксиальный срез на уровне дистального отдела большеберцовой и малоберцовой костей, плотность дистального отдела большеберцовой кости – 130,7 HU; *б* – MPR голеностопного сустава, плотность дистального отдела большеберцовой кости в зоне 22 – 65,3 HU, плотность таранной кости в зоне 20 – 272,5 HU; *в* – аксиальный срез на уровне таранной кости и костей среднего отдела, плотность костей среднего отдела в зонах 7, 8, 9 – 46,0–207,4 HU

Таблица 1

**Плотность таранной и пяточной костей у больных хроническим остеомиелитом**

Зона интереса	Плотность, HU			
	М	m	$\sigma$	Me
Таранная кость	228,36	14,7	65,32	210
Пяточная кость				
в области тела <sup>1, 2</sup>	105,28	11,2	69,47	110
в области пяточного бугра	28,17	9,3	10,21	–

<sup>1</sup> У 5 больных в области тела пяточной кости (в области, прилежащей к подтаранному суставу) плотность составляла 250–300 HU, поскольку в этой зоне располагались утолщенные костные трабекулы из системы проксимальной аркады).

<sup>2</sup> Достоверное отличие плотности пяточной кости в области тела и пяточного бугра ( $p < 0,05$ ).

в ладьевидной кости, изменения архитектоники выявлены во всех костях стопы. В пяточной кости практически отсутствовали аркады, отходящие от подошвенной поверхности тела пяточной кости к пяточному бугру, а расположенные под опорой таранной кости были утолщены, плотность в этой зоне достигала 374,8 HU. Поскольку таранная кость относится к губчатым костям, несет наибольшую нагрузку при опоре на стопу, строение ее отличалось от других костей. Прежде всего, она имела мелко-трабекулярное строение с наименьшим размером ячеек, плотно расположенными костными трабекулами, а плотность ее в норме составляла 400–410 HU. При возникновении в таранной кости остеомиелита плотность ее не снижалась менее 180–200 HU, кроме того, в структуре таранной кости определялись очаги

уплотнения с показателем плотности 280–390 HU (рис. 4).

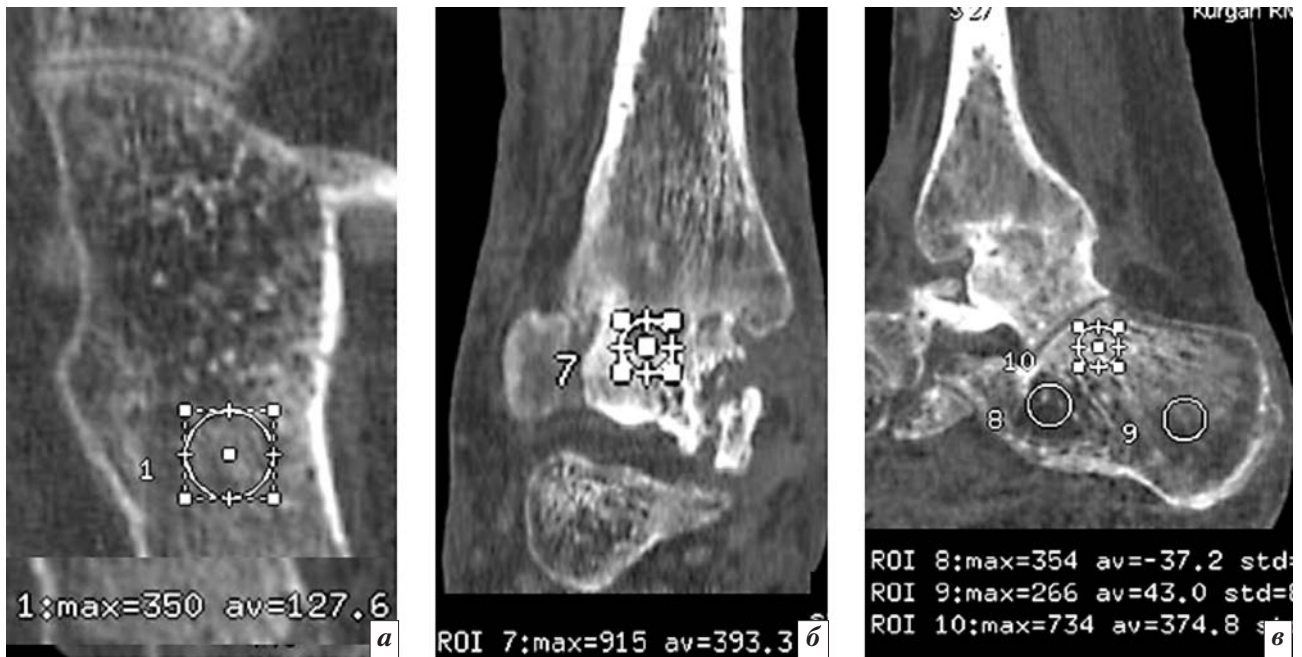
Поскольку архитектура пяточной кости отличалась от таранной, содержала участки низкой плотности, широкие межаркадные промежутки, почти у всех больных хроническим остеомиелитом возникали дефекты тела и пяточного бугра. Архитектоника и плотность таранной кости в этих случаях изменялась, но до критических показателей не снижалась, составляя 180–260 HU (рис. 5).

При длительном течении остеомиелитического процесса формировались дефекты пяточной кости, анкилоз ее с таранной костью, как у больного К., 46 лет. Архитектоника костей нарушалась, крупноячеистое строение чередовалось с бесструктурными, относительно однородными зонами склероза, участками разрежения и резорбции. В воспали-

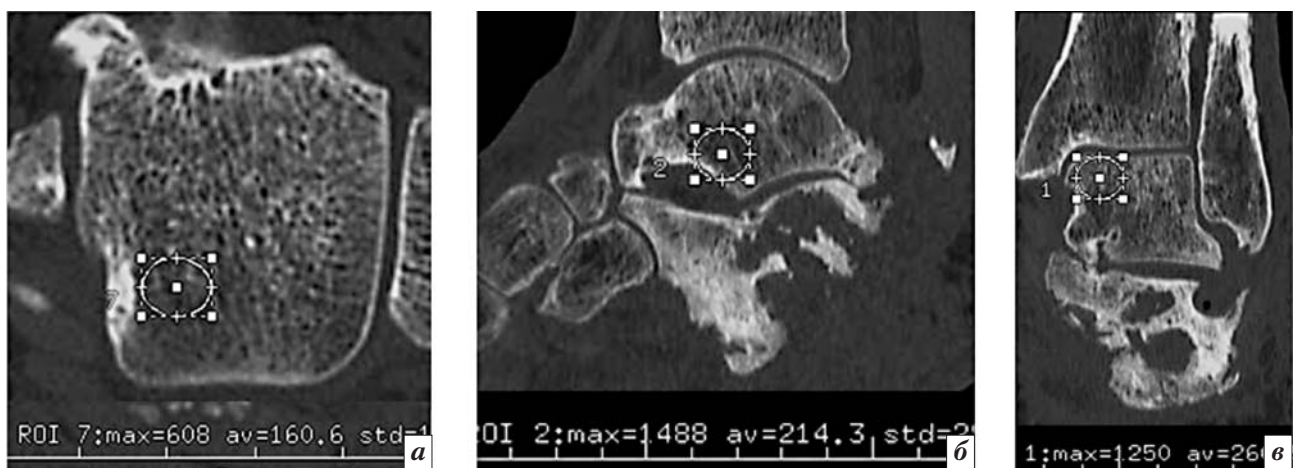
тельный процесс вовлекался и дистальный отдел голени (рис. 6).

В ряде случаев наряду с выраженными изменениями формы пяточной кости полностью отсутствовала органотипическая трабекулярная структура, весь объем пяточной кости был представлен относительно гомогенным (матовым) склерозированным костным веществом. Таранная кость в этих случаях также подвергалась значительным структурным изменениям, однако, как указывалось выше, плотность ее уменьшалась не более чем до 200 HU (рис. 7).

У двух больных было выявлено распространение остеомиелитического процесса с пяточной и таранной костей на кости среднего отдела стопы (ладьевидную, кубовидную, клиновидные) с разрушением их смежных отделов и значительными анатомиче-



**Рис. 4.** МСКТ стопы больного Б., 49 лет. Хронический остеомиелит. Анкилоз голеностопного сустава. Измерение плотности: *а* – аксиальный срез пяточной кости, плотность в зоне 1 – 127,6 HU; *б, в* – MPR во фронтальной и сагиттальной плоскостях, минимальная плотность пяточной кости в зоне 8 – 37,2 HU, в области пяточного бугра – 43,0 HU, в зоне склероза – 374,8 HU (точка 10)



**Рис. 5.** МСКТ стопы больного С., 49 лет: *а* – аксиальный срез таранной кости, локальная плотность –  $160,6 \pm 19,8$  HU; *б, в* – MPR костей заднего отдела стопы в сагиттальной (*б*) и фронтальной (*в*) плоскостях, локальное измерение плотности в различных отделах таранной кости (области 1 и 2)

скими деформациями. В данных случаях была полностью нарушена архитектура костей, зоны уплотнения чередовались с зонами разрежения костного вещества, в таранной кости плотность в отдельных участках достигала 640–780 HU, в некоторых была снижена до 140 HU. Как и в предыдущих случаях, в таранной кости не было выявлено выраженных признаков остеопороза, тогда как в дистальном отделе большеберцовой к-

ти плотность была снижена до отрицательных значений ( $-48$  HU) (рис. 8).

Обобщение данных о плотности таранной и пяточной костей и их архитектонике позволило предложить критерии оценки качества костей стопы при локализации в них остеомиелитического процесса (табл. 2).

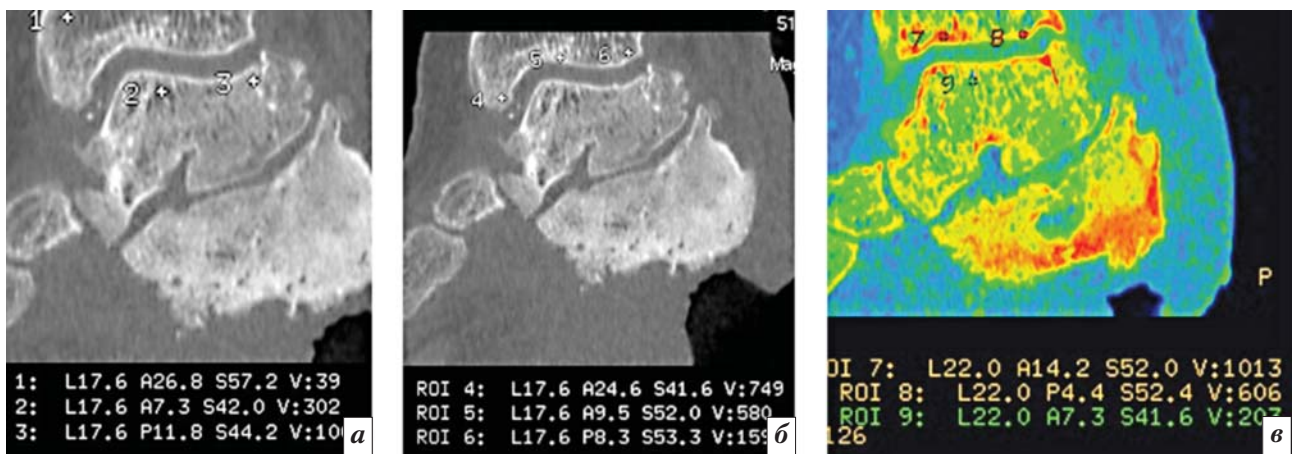
### Обсуждение

Хронический остеомиелит таранной и пяточной костей, имею-

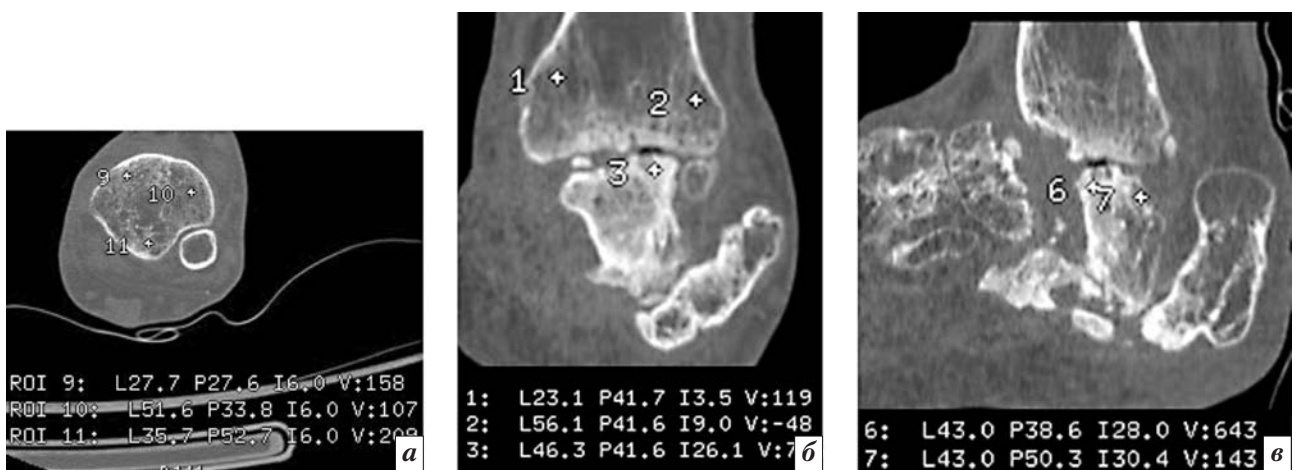
щих строение губчатой кости, отличался в исследуемой группе больных длительным течением, многократными рецидивами, а рентгеноморфологические изменения в них характеризовались выраженным полиморфизмом, сопровождалось снижением плотности таранной и пяточной костей, отсутствием органотипического строения в них. Одной из важных особенностей остеомиелита костей стопы являлось распространение изменений на



**Рис. 6.** МСКТ дистального отдела голени и стопы больного К., 46 лет. Хронический остеомиелит костей голени и стопы: *а* – аксиальный срез на уровне анкилоза таранной и пяточной костей, локальная плотность –108,4 HU; *б, в* – MPR голеностопного сустава и костей заднего отдела стопы в сагиттальной (*б*) и фронтальной (*в*) плоскостях, локальное измерение плотности в различных отделах таранной и пяточной костей (области 1 и 2)



**Рис. 7.** МСКТ стопы больной Е., 25 лет. MPR таранной и пяточной костей во фронтальной плоскости: *а* – локальная плотность таранной кости (точки 2, 3), локальная плотность дистального отдела большеберцовой кости (точка 1); *б* – локальная плотность субхондрального слоя большеберцовой кости (точки 4, 5, 6 – 159–749 HU); *в* – MPR, CologMap, локальная плотность таранной кости в точке 9 – 203 HU



**Рис. 8.** МСКТ костей стопы больного К., 39 лет: *а* – аксиальный срез на уровне дистального эпифиза большеберцовой кости, локальная плотность в точках 9, 10, 11 – 107–209 HU; *б, в* – MPR во фронтальной и сагиттальной плоскостях голеностопного сустава, сохранившихся фрагментов таранной и пяточной костей, локальная плотность таранной кости в точках 3, 6, 7 – 143–736 HU, локальная плотность дистального отдела большеберцовой кости в точках 1 и 2 – 119 и –48 HU

Критерии оценки качества кости у больных хроническим остеомиелитом костей стопы

Показатели для оценки качества кости	Критерии оценки качества кости		
	К1	К2	К3
Плотность* таранной кости	Умеренно снижена 230–300 НУ	Значительно снижена 200–220 НУ	Резко снижена 180–200 НУ
Архитектоника таранной кости	Мелкотрабекулярное строение с зонами резорбции и склероза	Мелкотрабекулярное строение с распространенными зонами повышенной плотности и участками резорбции	Мелко- и груботрабекулярное, крупнопетлистое строение с участками уплотнения
Плотность пяточной кости	Снижена: тело 160–240 НУ пяточный бугор 30–40 НУ	Значительно снижена: тело 110–160 НУ пяточный бугор 10–30 НУ	Резко снижена: тело 100–110 НУ пяточный бугор –20...–60 НУ
Архитектоника пяточной кости	Частичное сохранение аркад, разделенных неширокими зонами резорбции	Отсутствие передней и дистальной аркад	Полное нарушение органотипического строения

Примечание. К1 – умеренное нарушение качества кости (4 больных); К2 – значительное нарушение качества кости (5 больных); К3 – выраженное нарушение качества кости (20 больных).

\* Нормальные показатели плотности таранной и пяточной костей были получены в результате ранее выполненных исследований [21].

дистальный отдел большеберцовой кости, где определялось снижение плотности в эпиметафизарном отделе до 24–166 НУ, корковой пластинки – до 900–930 НУ. Кроме того, имело место формирование в дистальном эпифизе большеберцовой кости межтрабекулярных дефектов. Как показали полученные данные, у всех больных изменения в пяточной кости были более выраженными, чем в таранной. В норме рентгеновская плотность таранной кости, имеющей выраженное мелкокачественное строение с плотно расположенными трабекулами, составляла 400–410 НУ, тогда как у 26 больных она колебалась от 130 до 280 НУ с уменьшением в зонах резорбции до отрицательных значений. Среднее значение составило  $208 \pm 76$  НУ ( $n=29$ ). Плотность пяточной кости была резко снижена у 20 больных: в области тела – до 100–110 НУ, в области пяточного бугра – до –20...–60 НУ. У 8 больных органотипическое строение пяточной кости полностью отсутствовало наряду с выраженными анатомическими изменениями (дефект).

### Заключение

Обобщение данных о состоянии таранной и пяточной костей

при локализации в них остеомиелитического процесса с использованием предложенных нами критериев оценки качества кости показало, что умеренное нарушение качества имеется у 4 больных, значительное нарушение – у 5 и выраженное – у 20. Выявлено достоверное уменьшение показателей плотности и изменение архитектоники в дистальном отделе большеберцовой кости, что значительно осложняет клиническую картину остеомиелита костей стопы. Полученные данные необходимо учитывать при выборе метода лечения и реабилитационных мероприятий.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Литература

1. Галкин Р.А., Лещенко И.Г. Ошибки в хирургической практике и их предупреждение. Самара: Содружество; 2008.
2. Усик С.Ф., Федосеев М.М., Братийчук А.Н., Анипченко А.Н. Остеомиелит: клиника, диагностика, лечение: Учебное пособие. Саратов; 2007.
3. Радаев С.В. Анализ заболеваемости и исходов лечения остеомиелитов по данным учреждений г. Тольятти. В кн.: Сборник тезисов докладов 71-й итоговой научной конференции студенческого научного общества Самарского государственного медицинского университета. Самара; 2003: 158–9.
4. Lazzarini L., De Lalla F., Mader J.T. Long bone osteomyelitis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2002; 4 (5): 439–45.
5. Waldvogel F.A. Infectious diseases in the 21st century: old challenges and new opportunities. *Int. J. Infect. Dis.* 2004; 8 (1): 5–12.
6. Ikpeme I.A., Ngim N.E., Ikpeme A.A. Diagnosis and treatment of pyogenic bone infections. *Afr. Health Sci.* 2010; 10 (1): 82–8.
7. Bhavan K.P., Kirmani N. Hematogenous vertebral osteomyelitis. *Mo Med.* 2009; 106 (4): 277–82.
8. Kumar J., Ramachandran M., Little D., Zenios M. Pelvic osteomyelitis in children. *J. Pediatr. Orthop.* В. 2010; 19 (1): 38–41.
9. Вовк Е.А. Диагностическое значение различных лучевых методов при хроническом остеомиелите. В кн.: Материалы докладов Всероссийской конференции дипломированных специалистов «Молодые ученые медицине». Самара; 2010; 15–7.
10. Завадовская В.Д. Методы исследования, рентгеноанатомия и патологические синдромы заболеваний опорно-двигательного аппарата: Учебное пособие. Томск; 2004.

11. Шевцов В.И., Лапынин А.И., Ларионова Т.А., Смотров Л.А. Рентгенорадионуклидные исследования у больных хроническим остеомиелитом. *Травматология и ортопедия России*. 2007; 4: 34–7.
12. Кармазановский Г.Г., Васильев Н.А. Компьютерно-томографическая диагностика хронического остеомиелита длинных трубчатых костей нижней конечности. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1992; 1: 47–8.
13. Кармазановский Г.Г. Лучевая диагностика хронического остеомиелита длинных костей. *Медицинская визуализация*. 1997; 3: 54–8.
14. Гостищев В.К., Липатов К.В., Стан Е.А. Прогнозирование прочности длинных костей в хирургии хронического остеомиелита. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2009; 4 (2): 81–2.
15. Girschick H.J., Zimmer C., Klaus G., Darge K., Dick A., Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007; 3 (12): 733–8.
16. Дьячкова Г.В., Митина Ю.Л. Роль комплексной лучевой диагностики в решении проблемы рецидивов хронического посттравматического остеомиелита длинных трубчатых костей. *Травма*. 2003; 4 (3): 281–5.
17. Кармазановский Г.Г., Косова И.А. Рентгенологическая семиотика хронического остеомиелита длинных костей. М.: ВИДАР; 2013.
18. Hua Y., Nackaerts O., Duyck J., Maes F., Jacobs R. Bone quality assessment based on cone beam computed tomography imaging. *Clin. Oral Implants Res.* 2009; 20 (8): 767–71.
19. Дьячкова Г.В., Дьячков К.А., Александров С.А., Ларионова Т.А., Ключин Н.М. Оценка качества кости методом мультисрезовой компьютерной томографии у больных хроническим остеомиелитом. *Травматология и ортопедия России*. 2013; 3: 88–95.
20. Дьячкова Г.В., Митина Ю.Л. КТ-семиотика пролиферативных изменений в бедренной кости при хроническом остеомиелите, развившемся после острого гематогенного остеомиелита. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2011; 4: 60–4.
21. Исакова Т.М., Дьячкова Г.В., Суходолова Л.В., Дьячков К.А. КТ- и МРТ-характеристика голеностопного сустава при застарелых повреждениях. *Медицинская визуализация*. 2009; 5: 60–3.

## References

1. Galkin R.A., Leshchenko I.G. Errors in surgical practice and their prevention. Samara: Sodrzhestvo; 2008 (in Russ.).
2. Usik S.F., Fedoseev M.M., Bratiychuk A.N., Anipchenko A.N. Osteomyelitis: clinical picture, diagnosis, treatment: A textbook. Saratov; 2007 (in Russ.).
3. Radaev S.V. The analysis of morbidity and outcomes of treatment by the data of the Tol'yatti institutions. In: A book of abstracts 71 final conference of Student Scientific Society of the Samara State Medical University. Samara; 2003; 158–9 (in Russ.).
4. Lazzarini L., De Lalla F., Mader J.T. Long bone osteomyelitis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2002; 4 (5): 439–45.
5. Waldvogel F.A. Infectious diseases in the 21st century: old challenges and new opportunities. *Int. J. Infect. Dis.* 2004; 8 (1): 5–12.
6. Ikpeme I.A., Ngim N.E., Ikpeme A.A. Diagnosis and treatment of pyogenic bone infections. *Afr. Health Sci.* 2010; 10 (1): 82–8.
7. Bhavan K.P., Kirmani N. Hematogenous vertebral osteomyelitis. *Mo Med.* 2009; 106 (4): 277–82.
8. Kumar J., Ramachandran M., Little D., Zenios M. Pelvic osteomyelitis in children. *J. Pediatr. Orthop. B.* 2010; 19 (1): 38–41.
9. Vovk E.A. Diagnostic significance of different radiation techniques for chronic osteomyelitis. In: Materials of the reports the All-Russian conference of graduates "Young scientists to Medicine". Samara; 2010; 15–7 (in Russ.).
10. Zavadovskaya V.D. Locomotorium diseases: methods of studying, roentgen anatomy and pathological syndromes: A textbook. Tomsk; 2004 (in Russ.).
11. Shevtsov V.I., Lapynin A.I., Lariova T.A., Smotrova L.A. Rentgen-radiionuklide studies in patients with chronic osteomyelitis. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2007; 4: 34–7 (in Russ.).
12. Karmazanovskiy G.G., Vasil'ev H.A. Computed-tomography diagnosis of lower limb long tubular bone chronic osteomyelitis. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 1992; 1: 47–8 (in Russ.).
13. Karmazanovskiy G.G. Radiation diagnosis long bone chronic osteomyelitis. *Meditsinskaya Vizualizatsiya*. 1997; 3: 54–8 (in Russ.).
14. Gostishchev V.K., Lipatov K.V., Stan E.A. Prediction of long bone strength in chronic osteomyelitis surgery. *Al'manakh Instituta khirurgii imeni A.V. Vishnevskogo*. 2009; 4 (2): 81–2 (in Russ.).
15. Girschick H.J., Zimmer C., Klaus G., Darge K., Dick A., Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007; 3 (12): 733–8.
16. D'yachkova G.V., Mitina Yu.L. The role of complex radiation diagnosis in solution of the problem of the recurrences of long tubular bone chronic posttraumatic osteomyelitis. *Travma*. 2003; 4 (3): 281–5 (in Russ.).
17. Karmazanovskiy G.G., Kosova I.A. X-ray semiotics of long bone chronic osteomyelitis. Moscow: VIDAR; 2013 (in Russ.).
18. Hua Y., Nackaerts O., Duyck J., Maes F., Jacobs R. Bone quality assessment based on cone beam computed tomography imaging. *Clin. Oral Implants Res.* 2009; 20 (8): 767–71.
19. D'yachkova G.V., D'yachkov K.A., Aleksandrov S.A., Larionova T.A., Klyushin N.M. Bone quality evaluation by the technique of multislice computed tomography in patients with chronic osteomyelitis. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2013; 3: 88–95 (in Russ.).
20. D'yachkova G.V., Mitina Yu.L. CT-semiotics of proliferative femoral changes for chronic osteomyelitis developed after acute hematogenous osteomyelitis. *Vestnik Trvmatologii i Ortopedii imeni N.N. Priorova*. 2011; 4: 60–4 (in Russ.).
21. Isakova T.M., D'yachkova G.V., Sukhodolova L.V., D'yachkov K.A. CT- and MRI-characteristic of the ankle for long-standing injuries. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2009; 5: 60–3 (in Russ.).

Поступила 02.12.2015  
Принята к печати 22.12.2015

## Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах увеальной меланомы в печени

**Б.И. Долгушин**, д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии (КиЭР) РОНЦ им. Н.Н. Блохина;

**В.Ю. Косырев**, д. м. н., вед. науч. сотр. НИИ КиЭР;

**Д.В. Мартынков**, науч. сотр. НИИ КиЭР;

**Л.В. Демидов**, д. м. н., профессор, заведующий отделением биотерапии опухолей;

**Н.А. Шишкина**, врач-рентгенолог НИИ КиЭР;

**И.А. Утяшев**, науч. сотр.;

**В.В. Назарова**, врач-онколог, аспирант отделения биотерапии опухолей

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ,  
Каширское шоссе, 24, Москва, 115478, Российская Федерация

## Transarterial chemoembolization for patients with metastatic uveal melanoma in the liver

**B.I. Dolgushin**, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute of Clinical and Experimental Radiology (RICER) of N.N. Blokhin RCRC;

**V.Yu. Kosyrev**, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of RICER;

**D.V. Martynkov**, Researcher of RICER;

**L.V. Demidov**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Tumors Biotherapy;

**N.A. Shishkina**, Radiologist of RICER;

**I.A. Utyashev**, Researcher;

**V.V. Nazarova**, Oncologist, Postgraduate of Department of Tumors Biotherapy

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the RF,  
Kashirskoye shosse, 24, Moscow, 115478, Russian Federation

*Цель исследования* – оценка безопасности и эффективности применения метода трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в лечении неоперабельных больных с увеальной меланомой с изолированным метастатическим поражением печени при излеченном первичном очаге.

*Материал и методы.* В РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2000 г. получил лечение 31 пациент с метастазами увеальной меланомы в печени, из них мужчин было 13 (42%), женщин – 18 (58%). Средний возраст составил  $45,12 \pm 13,22$  года, диапазон – от 23 лет до 71 года. Время выявления метастатического поражения печени после лечения первичной опухоли варьировало от 2 до 180 мес, медиана – 23 мес. Объем поражения печени до 25% имели 11 больных, до 50% – 13, до 75% – 7 больных. Всего было выполнено 62 ТАХЭ-вмешательства. В качестве эмболизирующей составляющей использовались: липиодол 10 мл – в 45 случаях, микросферы – в 11 случаях (размеры частиц варьировали от 100 до 500 мкм), у 6 пациентов применялись комбинации представленных эмболизирующих материалов. В качестве химиопрепарата выступал доксорубин в дозировке 100 мг, или гемзар 1–2 г, или карбоплатин 450 мг.

*Результаты.* В 100% случаев ТАХЭ была технически успешной. Осложнений, связанных с ее техническим выполнением, не наблюдалось. Локальный ответ отмечен у 21 (67,7%) пациента с метастазами увеальной меланомы. Длительность наблюдения за пациентами после проведенной ТАХЭ варьировала от 2 до 60 мес. Медиана наблюдения при этом составила 10 мес. Общая выживаемость у данной группы пациентов рассчитывалась методом Карпан–Меьер. Однолетняя выживаемость составила  $51,0 \pm 9,5\%$ , 2-летняя –  $34,0 \pm 15,2\%$ . Медиана

*Objective:* to evaluate the safety and efficacy of transarterial chemoembolization method (TACE) in the treatment of inoperable patients with uveal melanoma with isolated liver metastases with cured the primary focus.

*Material and methods.* In N.N. Blokhin RCRC since 2000, 31 patients received treatment with metastatic uveal melanoma in the liver. Among them: men – 13 (42%), women – 18 (58%). The average age of  $45.12 \pm 13.22$  years, range 23–71 years. Time detection of liver metastases after treatment of the primary tumor ranged from 2 to 180 months, median – 23 months. Liver lesion volume to 25% was in 11 patients, to 50% in 13, to 75% in 7 patients. Total 62 TACE intervention was performed. As used embolizing materials: Lipiodol 10 ml in 45 cases, microspheres – in 11 cases (particle sizes ranged from 100 to 500 microns), combinations presented embolizing materials have been used in 6 patients. As the chemotherapy Doxorubicin performed at a dosage of 100 mg, or Gemzar 1–2 g, or Carboplatin 450 mg.

*Results.* 100% of the TACE was technically successful. Complications related to the technical implementation not observed. Local response was observed in 21 (67.7%) patients with metastatic uveal melanoma. Duration of monitoring of patients after TACE was held from 2 to 60 months. Median follow-up in this case was 10 months. Overall survival in this group of patients was calculated by Kaplan–Meier. 1-year was  $51.0 \pm 9.5\%$ , 2-year  $34.0 \pm 15.2\%$ . The median survival – 12.9 months. 20 patients were alive at the time of the study, 11 died from progression.

*Conclusion.* In this study transarterial chemoembolization in patients with metastatic uveal melanoma in the liver has estab-

выживаемости – 12,9 мес. На момент исследования 20 пациентов были живы, 11 умерли от прогрессирования заболевания.

**Заключение.** В проведенном исследовании трансартериальная химиоэмболизация у больных с метастазами увеальной меланомы в печени зарекомендовала себя как эффективный и хорошо переносимый метод лечения. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у 68% пациентов. Медиана общей выживаемости была сопоставима с представленной в литературных данных.

**Ключевые слова:** увеальная меланома; трансартериальная химиоэмболизация; метастазы.

**Для цитирования:** Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Мартынков Д.В., Демидов Л.В., Шишкина Н.А., Утяшев И.А., Назарова В.В. Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах увеальной меланомы в печени. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (4): 215–223. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-215-223

**Для корреспонденции:** Мартынков Дмитрий Владимирович; E-mail: d.martynkov@yandex.ru

## Введение

Увеальная меланома является наиболее распространенной первичной злокачественной внутриглазной опухолью у взрослых. Уровень заболеваемости, по данным разных авторов, колеблется от 2,3 до 13,3 случаев на 1 млн населения [1]. В России этот показатель в разных регионах колеблется от 6,23 до 8 случаев на 1 млн взрослого населения [2]. На момент постановки диагноза более 95% больных имеют опухоль, ограниченную глазом, а их средний возраст составляет 62 года. Опухоль редко бывает наследственной. Нет убедительной связи с ультрафиолетовым излучением, но есть слабая ассоциация с кожной меланомой [1, 3, 4].

Около 90% этих опухолей расположены в сосудистой оболочке, тонком сосудистом слое между склерой и сетчаткой. Традиционными методами лечения являются хирургия, брахитерапия или дистанционная лучевая терапия. Энуклеация выполняется при больших опухолях с экстраокулярным распространением или у пациентов с выраженными симптомами, например при значительной боли [4].

По сводным литературным данным, 5-летняя выживаемость с момента постановки диагноза первичной опухоли составляет около 70%, а общая 10-летняя выживаемость – 60%. Не менее половины всех пациентов к моменту выявления опухоли глаза имеют системные проявления заболевания. Метастазами опухоли поражаются легкие, кости, мозг, подкожные ткани, брюшина и другие внутренние органы. Печень – основная мишень метастазирования у более чем 90% пациентов. Причем, являясь первым органом рубезом гематогенной диссеминации, у половины больных она остается единственным местом метастазирования, и именно состояние опухоли в печени определяет клиническое течение заболевания у большинства пациентов. Показатель общей выживаемости после развития метастазов в печени составляет от 2 до 9 мес [3, 5].

Лечение пациентов с метастазами меланомы требует комплексного подхода, включающего системное воздействие. Однако на сегодняшний день химиотерапия имеет ограниченную эффективность по причине высокой первичной/вторичной лекарст-

venной устойчивости опухолевых клеток. В отличие от кожной меланомы для метастатической увеальной меланомы пока не выработаны оптимальные режимы системного лекарственного лечения. Кроме того, отсутствует и эффективная адъювантная терапия для пациентов с высоким риском развития метастазов [3, 5].

Неудовлетворительные результаты системного лечения диссеминированной увеальной меланомы побуждают к поиску альтернативных/дополнительных методов воздействия. В настоящее время идет активное изучение возможностей локорегионарного лечения при изолированном метастатическом поражении печени. Используют регионарную химиотерапию, иммуноэмболизацию, изолированную перфузию печени, химиоэмболизацию. Последняя методика интересна тем, что помимо ишемического влияния на ткань позволяет достигнуть большей, чем при системной химиотерапии, концентрации препарата в опухоли, это приводит к повышению цитотоксического эффекта непосредственно в опухоли и снижению системной токсичности. В качестве эмболизи-

ished itself as an effective and well-tolerated treatment. Objective response or stabilization process in the liver was observed in 68% of patients. A median overall survival was comparable to that provided in the literature.

**Index terms:** uveal melanoma; transarterial chemoembolization; metastases.

**For citation:** Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Martynkov D.V., Demidov L.V., Shishkina N.A., Utyashev I.A., Nazarova V.V. Transarterial chemoembolization for patients with metastatic uveal melanoma in the liver. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (4): 215–223 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-215-223

**For correspondence:** Dmitriy V. Martynkov; E-mail: d.martynkov@yandex.ru

**Information about authors:**  
Dolgushin B.I., <http://orcid.org/0000-0001-7185-7165>  
Kosyrev V.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-3083-2102>  
Martynkov D.V., <http://orcid.org/0000-0001-5920-8066>  
Demidov L.V., <http://orcid.org/0000-0002-8562-6082>  
Shishkina N.A., <http://orcid.org/0000-0003-2942-7553>  
Utyashev I.A., <http://orcid.org/0000-0003-3474-5273>  
Nazarova V.V., <http://orcid.org/0000-0003-0532-6061>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 7 June 2016

Accepted 27 June 2016

рующей составляющей лечебной композиции могут быть использованы различные материалы, такие как липиодол ультрафлюид, поливиниловые частицы и микросферы. Применение данного метода вселяет умеренный оптимизм у специалистов, так как предварительные результаты лечения в ряде исследований демонстрируют увеличение общей выживаемости. Однако для объективной оценки эффективности этого метода систематизированных данных еще не достаточно.

Целью данного исследования была оценка безопасности и эффективности применения метода трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в лечении неоперабельных больных с увеальной меланомой с изолированным метастатическим поражением печени при излеченном первичном очаге.

### Материал и методы

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2000 г. 31 пациент получил лечение по поводу изолированного поражения печени метастазами увеальной меланомы. Из них мужчин было 13 (42%), женщин – 18 (58%). Средний возраст составил  $45,12 \pm 13,22$  года, диапазон – от 23 лет до 71 года. Лечение первичной опухоли было в основном хирургическим. В группе больных с увеальной меланомой проведено 19 энуклеаций глаза, а в 12 случаях – брахитерапия. Адьювантное лечение по поводу первичного очага было выполнено у 10 пациентов, в основном в виде иммунотерапии. В дальнейшем все пациенты находились под динамическим наблюдением. Время выявления метастатического поражения печени после лечения первичной опухоли варьировало от 2 до 180 мес (медиана 23 мес). При обследовании по поводу вторичного поражения печени у всех пациентов был изучен анамнез заболевания, выполнены анализы крови (общеклинический, биохимический, коагулограмма), рентгенография органов грудной клетки, УЗИ, КТ или МРТ брюшной

полости с внутривенным контрастированием, КТ головного мозга, 6 больным выполнена ПЭТ/КТ всего тела. Во всех случаях была нормальная функция печени, отмечалось не более чем двукратное превышение печеночных трансаминаз, статус по шкале Карновского 60% или более.

На момент лечения у всех пациентов не было экстрапеченочного поражения. Кроме того, обязательными критериями включения пациентов в данное исследование являлось отсутствие тромбоза порталных вен и признаков обструкции желчных путей, объем поражения печеночной ткани менее 75%.

Из 31 пациента объем поражения печени до 25% был у 11, до 50% – у 13, до 75% – у 7 больных. Чаще всего встречалось билобарное поражение. Количество узлов в печени варьировало от 1 до 25.

Оценка клинического статуса проводилась до лечения и через месяц после него. Оценка ответа опухоли на лечение выполнялась по модифицированным критериям RECIST (mRECIST).

Трансартериальная химиоэмболизация в качестве первой линии лечения выполнена 9 больным, а 22 больным на первом этапе лечения проводилась химиоиммунотерапия, и ее неэффективность (увеличение размеров и количества опухолей в пределах печени) рассматривалась как показание для ТАХЭ.

Всего было выполнено 62 ТАХЭ-вмешательства. В зависимости от объема поражения, характера кровоснабжения опухолей и ответа на лечение больным проведено от 1 до 5 сеансов ТАХЭ: у 13 пациентов – одна ТАХЭ, у 11 – две, у 3 – три, у 2 – четыре и у 2 – пять ТАХЭ. При билобарном поражении печени обычно выполняли не менее двух вмешательств: последовательно оказывалось воздействие на одну и вторую доли (этапная эмболизация).

Рентгенэндоваскулярное вмешательство проводили по стан-

дартной методике. Выполнялась чрескожная пункция бедренной артерии по Сельдингеру, с последующей диагностической ангиографией печени, оценкой артериальной анатомии, локализации и количества питающих опухоль сосудов, объема поражения и состояния воротной системы. Для масляной эмболизации проводилась как селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий, так и суперселективная катетеризация с использованием микрокатетерной техники.

В качестве эмболизирующего материала использовались: только липиодол 10 мл – 45 случаев, только микросферы – 11 случаев (размеры частиц варьировали от 100 до 500 мкм), в 6 случаях в ходе одного вмешательства одновременно вводили комбинацию представленных эмболизирующих материалов. В качестве химиопрепарата использовали доксорубин в дозировке 100 мг, или гемзар 1–2 г, или карбоплатин 450 мг.

### Результаты

В 100% случаев ТАХЭ была технически успешной: пациентам вводился необходимый объем химиоэмболизирующей смеси в питающие опухоль сосуды печени. Осложнений, связанных с техническим выполнением ТАХЭ, не наблюдалось. Постэмболизационный синдром (ПЭС: подъем температуры тела и артериального давления, тошнота, рвота, боли в области печени) различной степени выраженности присутствовал у большинства пациентов ( $n = 28$ ; 90,3%). Консервативное лечение было эффективно во всех случаях. У половины больных в 1-е сутки после ТАХЭ отмечались умеренно интенсивные боли в правом подреберье и эпигастрии, купируемые наркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами. Другие симптомы ПЭС, а также повышение уровня ферментов печени купировались в течение 2–7 сут. Тя-

желых интра- или постоперационных осложнений не было.

Локальный ответ в виде уменьшения опухолевых узлов в печени (PR – частичный ответ) или стабилизации (SD) наблюдался после проведенного рентгенэндоваскулярного лечения у 21 (67,7%) пациента. Длительность наблюдения за пациентами после ТАХЭ варьировала от 2 до 60 мес. Медиана наблюдения при этом составила 10 мес. Общая выживаемость у данной группы пациентов, рассчитанная методом Kaplan–Meier, составила: 1-летняя  $51,0 \pm 9,5\%$ , 2-летняя  $34,0 \pm 15,2\%$ . Медиана выживаемости – 12,9 мес. 20 пациентов живы на момент исследования, 11 умерли от прогрессирования заболевания (в основном пациенты с поражением 50–75% объема печени).

На рисунке 1 представлена кривая общей выживаемости для данной группы пациентов.

**Клинический пример № 1.**

Пациентка Н., 61 год. По поводу меланомы хориоидеи левого глаза в 1997 г. выполнена энуклеация левого глаза. При обследовании в 2012 г. выявлены метастазы в печени. Проведено четыре курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме CVD (цисплатин + винбластин + ДТИК). Стабилизация. Проведено четыре курса химио-

эмболизации артерий печени (гемзар 1,5 г + липиодол 10 мл): 1) 31.10.2012 г.; 2) 30.11.2012 г.; 3) 29.03.2013 г.; 4) 02.09.2013 г. В настоящее время отмечается стабилизация. Длительность наблюдения 36 мес.

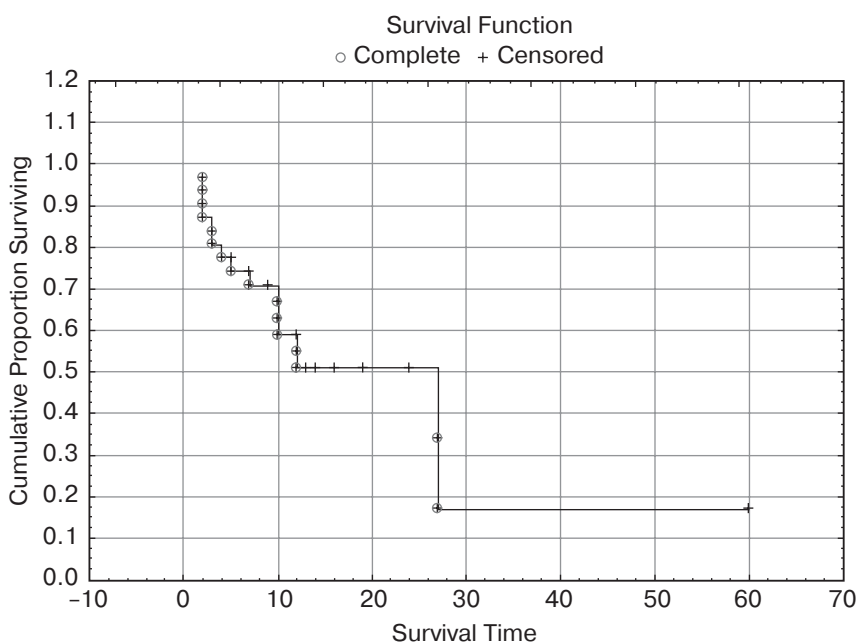
На рисунке 2 представлены ангиограммы печени до начала внутриартериального лечения: определяется массивная неоднородно контрастируемая опухоль в правой доле печени. На рисунке 3 – компьютерные томограммы до ТАХЭ, через 15 и 36 мес после ТАХЭ. За время наблюдения размеры опухоли существенно не изменились, вместе с тем в структуре опухолевого узла появились обширные зоны некроза.

**Клинический пример № 2.**

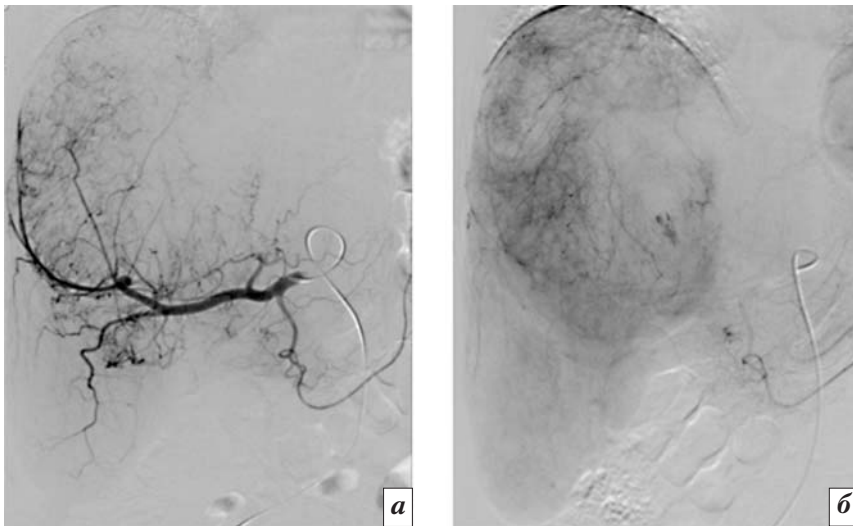
Пациентка М., 40 лет. В апреле 2011 г. при осмотре в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца выявлена меланома цилиарного тела, при дообследовании – без признаков отдаленного метастазирования. С 27.05.2011 г. по 03.06.2011 г. проведен курс протонной терапии СОД 65 Гр по 80%-й изодозе за 5 фракций, а также внутривенно (в/в) капельно низкодозная химиотерапия 5-ФУ. В апреле 2013 г. выявлена киста (?) в печени, в 2014 г. – множественные метастазы в печень. 13.05.2014 г. выполнена пункционная био-

псия образования в печени. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований выявлены метастазы меланомы. Мутации в генах GNAQ и GNA11 не обнаружены. Получила четыре курса ПХТ по схеме паклитаксел 225 мг/м<sup>2</sup> в общей дозе (ОД) 360 мг в/в капельно в 1-й день курса, карбоплатин АУС 6 в/в капельно в 1-й день курса в ОД 700 мг. Отмечалась некоторая отрицательная динамика в виде увеличения количества и размера узлов в печени. Проведено пять курсов химиоэмболизации печени: 1) 19.09.2014 г. (доксорубин 100 мг + липиодол 10 мл); 2) 07.11.2014 г. (доксорубин 100 мг + гепасферы 50 мг); 3) 30.01.2015 г. (доксорубин 100 мг + гепасферы 50 мг); 4) 27.03.2015 г. (доксорубин 100 мг + гепасферы 50 мг); 5) 19.06.2015 г. (карбоплатин 450 мг + липиодол 10 мл). У пациентки отмечена стабилизация опухолевого процесса в печени. Длительность наблюдения 14 мес.

На рисунке 4 представлены результаты ангиографического исследования печени до 2-го курса ТАХЭ (хорошо васкуляризованный узел в правой доле печени) и сразу после ТАХЭ с применением микросфер (отмечается практически полное отсутствие



**Рис. 1.** График общей выживаемости пациентов с изолированным метастатическим поражением печени увеальной меланомой после ТАХЭ печени



**Рис. 2.** Ангиограммы печени до ТАХЭ: *а* – артериальная фаза; *б* – венозная фаза



**Рис. 3.** Компьютерные томограммы печени до лечения (*а*), через 15 мес (*б*) и 36 мес (*в*) после ТАХЭ

артериального контрастирования опухоли). На рисунке 5 – компьютерные томограммы печени до лечения и после двух курсов ТАХЭ. Отмечаются уменьшение размеров опухолевых узлов, некроз части узлов.

В нашем исследовании трансартериальная химиоэмболизация у больных с метастазами увеальной меланомы в печени зарекомендовала себя как эффективный и хорошо переносимый метод лечения. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у 68% пациентов. Медиана общей выживаемости сопоставима с представленной в литературных данных. Комбинация химиотерапевтических препаратов с эмболизирующими материалами, такими как липиодол или микросферы, в варианте селективной или суперселективной ТАХЭ удобна для использования и удовлетворительно переносится пациентами. Тщательная эм-

болизация питающих артерий, особенно при наличии множества коллатералей, необходима для достижения адекватного эффекта.

### Обсуждение

Даже в случаях изолированного метастатического поражения печени при увеальной меланоме хирургия и методы локальной деструкции (абляции) редко бывают применимы по причине мультифокальности изменений. В двух исследованиях у пациентов, которым проводилась хирургическая резекция печени при метастазах в сроки менее 3,75 года [6] и менее 5 лет [7] после постановки диагноза первичной опухоли, развился ранний рецидив заболевания.

Об использовании ТАХЭ для контроля роста метастатических опухолей меланомы в печени впервые сообщено в 1986 г. За прошедшие 30 лет было предпринято несколько попыток применения

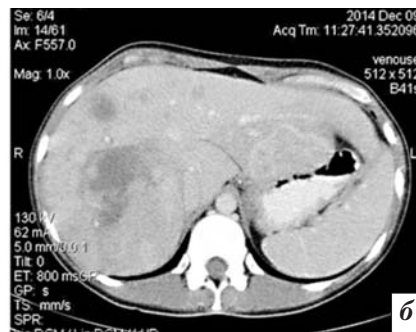
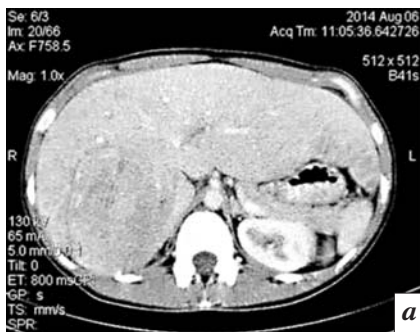
данного метода при лечении больных с метастазами увеальной меланомы в печени и показана возможность повышения общей выживаемости таких больных. В различных исследованиях для химиоэмболизации использовались различные химиотерапевтические агенты в сочетании с разными эмболизирующими материалами.

В 1986 г. С.Н. Carrasco et al. сообщили первые результаты химиоэмболизации с использованием цисплатина и частиц поливинилового спирта для контроля роста метастазов увеальной меланомы в печени [17]. У 2 пациентов была продемонстрирована значительная регрессия метастазов в печени, продолжавшаяся 6 и 19 мес соответственно.

В 1988 г. G.M. Mavligit et al. опубликовали свои результаты, полученные при использовании этого же метода уже в большей серии ( $n = 30$ ) пациентов [8]. Общий ответ после химиоэмболиза-



**Рис. 4.** Ангиограммы печени до ТАХЭ (а) и сразу после ТАХЭ (б)



**Рис. 5.** Компьютерные томограммы печени, венозная фаза, до (а) и после (б) лечения. Отмечаются уменьшение размеров опухолевых узлов, некроз части узлов

ции составил 46%, при этом у 1 (3%) пациента получен полный ответ, у 13 (43%) – частичный. Медиана общей выживаемости составила в среднем 11 мес, у отреагировавших пациентов она достигала 14 мес (диапазон от 9,0 до 54 мес), тогда как у не ответивших на лечение – 6 мес (2,0–19 мес). Хотя эти результаты были обнадеживающими, T. Sato et al. из этого же института не удалось добиться аналогичного эффекта при химиоэмболизации с тем же химиотерапевтическим агентом. Медиана общей выживаемости в их исследовании ( $n = 14$ ) была 6,6 мес с уровнем ответа 0% [11].

В исследовании A.Y. Vedikian et al. у 201 пациента с метастазами увеальной меланомы в печени сравнивались системная терапия, внутриартериальная химиоинфузия и химиоэмболизация. У пациентов с химиоэмболизацией была достигнута частота ответа 36%, в то время как системные методы лечения показали уровень ответов менее 1%. Хотя разница в общей выживаемости для двух групп пациентов не была статистически значимой (медиана

на 6,0 мес против 5,0 мес,  $p = 0,2$ ), у ответивших на химиоэмболизацию пациентов ОВ была значительно больше, чем у пациентов, которые не отреагировали на нее (медиана 14,5 и 5,0 мес соответственно;  $p = 0,003$ ), или у пациентов, которые получали внутривенную системную химиотерапию (медиана 14,5 и 5,0 мес соответственно;  $p = 0,003$ ). Авторы пришли к выводу, что по сравнению с другими методами лечения химиоэмболизация продемонстрировала свою эффективность и должна быть методом выбора для пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени [10].

K. Patel et al. были опубликованы результаты 2-й фазы исследования, включающего 30 пациентов, в лечении которых использовали 100 мг 1,3-бис (2-хлорэтил)-1-нитрозомочевины (BCNU) с Gelfoam [12]. BCNU был выбран из-за высоких темпов печеночной экстракции и эффективности в лечении меланомы. Медиана общей выживаемости в этом исследовании составила 5,2 мес (диапазон от 0,1 до 27,6 мес). Авторы объясняют такую короткую

ОВ включением всех пациентов, в том числе тех, которые не закончили даже один курс лечения из-за быстрого прогрессирования заболевания. Если бы эти пациенты были исключены, медиана общей выживаемости увеличилась бы до 7,4 мес (от 1,6 до 27,6 мес). Как и в исследовании G.M. Mavligit et al., общая выживаемость значительно различалась в зависимости от ответа на лечение. Пациенты, у которых удалось достичь полного или частичного ответа, имели общую выживаемость 21,9 мес (от 7,4 до 27,6 мес), пациенты со стабилизацией – 8,7 мес (от 2,9 до 14,4 мес), а пациенты с прогрессированием заболевания достигли общей выживаемости всего 3,3 мес (1,6–5,6 мес).

Также, по данным K. Patel et al., выживаемость и ответ на химиоэмболизацию были связаны с объемом метастазов в печени. У пациентов с объемом опухолевого поражения печени менее 20% ( $n = 6$ ) уровень отклика (полный ответ + частичный ответ) был 33,3%, медиана ОВ 19 мес (диапазон от 3,8 до 27,6 мес). У пациентов с опухолевым поражением

более 20% ( $n = 18$ ) уровень ответа составил 16,7%. Для пациентов с объемом опухоли 20–50% общая выживаемость составила 5,6 мес (от 0,1 до 14 мес), а для тех, кто имел более 50% опухолевой массы в печени ( $n = 11$ ), медиана ОВ составила всего 2,1 мес (от 0,6 до 7,5 мес).

Таким образом, у пациентов с ограниченной распространенностью опухоли в печени (<20%) отмечены более высокая общая выживаемость и лучший ответ на лечение, чем у больных с более распространенным поражением. Следует отметить, что у 2 пациентов в этом исследовании с объемом опухолевого распространения более 50% зафиксирован значительный регресс метастазов в печени после химиоэмболизации. Пациенты с большим объемом опухоли, которые отреагировали на химиоэмболизацию, имели хороший общий статус, нормальный билирубин и обычную архитектуру сосудов печени. Поэтому авторы рекомендовали химиоэмболизацию с BCNU в качестве лечения при массивном поражении (более 50% опухолевого замещения) у пациентов с вышеперечисленными характеристиками [12]. Основываясь на этих результатах, авторы в течение нескольких лет использовали высокую дозу (200 мг) BCNU при лечении этой конкретной популяции пациентов и отметили обнадеживающие результаты – 22%-ную выживаемость спустя более 1 года после обработки обеих долей печени.

В исследовании W.L. Monsky et al. показано, что даже объем липиодола коррелирует с последующим некрозом опухоли, снижением в целом ее объема и выживаемостью пациента [18].

В 2007 г. T. Vogl et al. в своем исследовании (Гербе, Villepinte, Франция) оценили распространение и накопление в печени липиодола и ответ на лечение у 12 пациентов с метастазами в печени увеальной меланомы после химиоэмболизации с 10 мг/м<sup>2</sup> митомидина С и рассасывающихся

микросфер [14]. Пациенты, у которых была достигнута частичная ремиссия ( $n = 3$ ) или стабилизация заболевания ( $n = 5$ ), имели гиперваскулярные опухоли со значительным поглощением липиодола, в то время как у пациентов с относительно гиповаскулярными опухолями и минимальным поглощением липиодола чаще отмечалось прогрессирование заболевания ( $n = 4$ ). Кроме того, медиана общей выживаемости у пациентов с частичным ответом на лечение была значительно больше, чем у тех, кто не ответил на химиоэмболизацию: 21 и 16,5 мес соответственно ( $p < 0,01$ ).

K.V. Sharma et al. при выполнении химиоэмболизации использовали композицию с 50 мг цисплатина, 50 мг доксорубицина и 10 мг митомидина С с липиодолом с последующим введением либо Gelfoam, либо частиц поливинилового спирта, чтобы замедлить артериальный поток [19]. Из 20 пациентов у 13 (65%) была достигнута стабилизация, у 7 (35%) произошло прогрессирование заболевания. Медиана ОВ составила 271 день. Пациенты с опухолями узлового вида, по данным ангиографии, имели лучшую общую выживаемость, чем больные с рассыпным типом сосудов (медиана 750 и 109 дней соответственно;  $p = 0,0002$ ). Авторы предположили, что ангиографические результаты и последующая выживаемость могут соответствовать биологическому профилю метастатической опухоли и что инфильтративная картина чаще наблюдается при более агрессивной опухоли.

Позднее той же группой авторов была проведена оценка ангиоархитектоники опухолей пациентов для прогнозирования выживаемости после химиоэмболизации [15]. Распределение пациентов было таким же, как и при их первоначальном исследовании: узловая модель с четко очерченными границами опухоли ( $n = 11$ ) и диффузно инфильтративная ( $n = 9$ ) модель распределения ме-

тастазов. По результатам исследования большая общая выживаемость отмечена у пациентов с узловым паттерном (в среднем 12,7 мес), чем с инфильтративной картиной заболевания (в среднем 3,7 мес). Кроме того, общая 1-летняя выживаемость у пациентов с узловым паттерном составила 58%, тогда как из пациентов с инфильтративным характером распределения 1 год не пережил никто. Авторы еще раз заключают, что ангиографический характер проявления метастазов в печени позволяет четко прогнозировать общую выживаемость после химиоэмболизации. В отличие от первоначального исследования (2008 г.) в настоящем исследовании для определения гистопатологических и генетических особенностей метастазов печени была проведена биопсия, и результаты ее впоследствии сравнили с типом распределения метастазов. Эпителиоидный тип, свидетельствующий о неблагоприятном прогнозе, был выявлен у 5 пациентов с инфильтративным рисунком и только у 1 пациента с узловым характером метастазов. Оценка генетических особенностей ( $n = 9$ ) также продемонстрировала более агрессивное поведение опухолевых клеток у пациентов с инфильтративными опухолями. Делеция метастатического гена-супрессора на хромосоме 8p была отмечена у 4 пациентов с инфильтративным типом и ни у одного – с узловым паттерном метастазов. Хотя эти результаты не были статистически значимыми, для инфильтративного типа характерна тенденция к большей агрессивности с точки зрения гистопатологических и генетических особенностей, чем для узлового, что коррелирует с выживаемостью.

Другие исследователи также свидетельствуют об эффективности химиоэмболизации в лечении пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени (см. таблицу) [8–16]. Согласно их оценке, общая выживаемость у пациентов после химиоэмболи-

зации была больше, чем у тех, кому она не проводилась.

За последние несколько лет появились сообщения об использовании для лечения пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени микросфер с лекарственным покрытием, нагруженных иринотеканом или доксорубицином. Гранулы с лекарственным покрытием получают из гидрогеля поливинилового спирта, который был модифицирован с сульфонатными группами для контролируемой загрузки и доставки химиотерапевтических агентов. Таким образом, эмболизация сосудов опухоли сферами с лекарственным покрытием позволяет локально доставлять и длительно высвобождать цитотоксические лекарственные средства непосредственно в опухоль, одновременно оказывая ишемическое повреждение.

В 2009 г. G. Fiorentini et al. представили результаты 2-й фазы своих исследований, в которых использовался Иринотекан (100 мг) с микросферами для лечения 10 пациентов [20]. После химиоэмболизации у всех больных наблюдался частичный ответ на лечение (по данным RECIST). У 3 пациентов после ТАХЭ отмечен лучший ответ с уменьшением размера опухоли на 90%, у 3 наблюдалось уменьшение опухоли на 80% и у 4 – на 60–70%. Пациенты с ограниченным распространением опухоли

( $\leq 25\%$  объема печени) в момент первой химиоэмболизации показали наибольший отклик на лечение (90%), пациенты с большей распространенностью опухоли ( $\leq 75\%$  объема печени) продемонстрировали менее выраженный ответ на лечение. Медиана общей выживаемости составила 6,5 мес (от 4 до 9 мес). Восемь пациентов были живы на момент анализа. Два пациента с 60 и 75%-м распространением опухоли умерли после химиоэмболизации через 6 и 4 мес соответственно из-за прогрессирования заболевания.

В 2012 г. M. Venturini et al. опубликовали данные своего исследования, согласно которому ответ после лечения 5 пациентов микросферами с иринотеканом (100 мг) составил 80% [21]. При этом у 1 пациента был полный ответ, у 2 – частичный, у 1 достигнута стабилизация заболевания и у 1 произошло прогрессирование. Длительность последующего наблюдения варьировала от 8 до 13 мес (в среднем 10,6 мес). Все пациенты были живы на момент последнего наблюдения.

В США недавно была завершена вторая фаза многоцентрового клинического исследования, в рамках которого изучались результаты лечения 20 пациентов с метастатической увеальной меланомой печени с использованием микросфер DcBead, насыщенных доксорубицином. На основании полученных данных авторы

утверждают, что такое лечение в настоящее время является методом выбора для пациентов с более чем 50%-м поражением печени.

Таким образом, проблема лечения неоперабельных больных с метастатической увеальной меланомой печени не теряет своей актуальности. Многие вышеуказанные авторы в своих работах сообщают о клинических успехах трансартериальной химиоэмболизации при метастазах увеальной меланомы в печени, но их подход основан на эмпирических данных и предпочтениях в технике и комбинации препаратов конкретного специалиста. Несмотря на многолетний международный клинический опыт, до настоящего времени отсутствуют стандартные протоколы и сравнительные клинические испытания, демонстрирующие превосходство результатов одного конкретного химиотерапевтического средства над другим. В России имеются лишь единичные сообщения о применении ТАХЭ у больных с метастазами увеальной меланомы в печени [22, 23].

Очевидна необходимость проведения рандомизированных многоцентровых исследований для стандартизации подходов к лечению данной сложной категории пациентов.

## Заключение

Рентгенохирургический или интервенционный радиологический метод химиоэмболизации

**Сводные литературные данные о применении метода ТАХЭ в лечении больных увеальной меланомой при метастатическом поражении печени**

Авторы исследования	Число пациентов	Препараты	ОВ ответивших, мес	ОВ не ответивших, мес	Медиана ОВ, мес
G.M. Mavligit et al. [8]	30	Cisplatin	14	6	11
M. Cantore et al. [9]	8	Carboplatin	–	–	15
A.Y. Bedikian et al. [10]	44	Cisplatin	14,5	5	6
T. Sato et al. [11]	14	Cisplatin	–	–	6,6
K. Patel et al. [12]	24	BCNU (100 мг)	21,9	3,3	5,2
P.E. Huppert et al. [13]	14	Cisplatin/Carboplatin	14,5	10	11,5
T. Vogl et al. [14]	12	Mitomycin C	21	16,5	21
P.N. Dayani et al. [15]	21	Mitomycin C, cisplatin, doxorubicin	12,7	3,7	7,6 (средн.)
S. Gupta et al. [16]	125	В основном cisplatin	15,8	6,1	6,7

Примечание. ОВ – общая выживаемость.

(ТАХЭ) позволяет создавать оптимальные возможности для эффективной доставки лекарственных средств и эмболизирующих частиц по артериям в пораженный орган, в данном случае в печень.

Данные об эффективности метода ТАХЭ в лечении изолированного неоперабельного поражения печени при увеальной меланоме, полученные в РОНЦ им Н.Н. Блохина в ходе представленного исследования, свидетельствуют о существенном увеличении показателя общей выживаемости по сравнению с группой исторического контроля, а также о его безопасности.

Представленные результаты дают основание для разработки новых стандартов лечения метастатической меланомы, сочетающих возможности системного воздействия и локальной трансартериальной химиоэмболизации.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Литература / References

1. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1881–5.
2. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии*. 2006; 1: 13–5. [Brovkina A.F. Modern aspects of treatment of choroidal melanomas: Problems, discussion questions. *Vestnik Oftalmologii*. 2006; 1: 13–5 (in Russ.).]
3. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Semin. Oncol.* 2010; 37 (2): 127–38.
4. Shields C.L., Shields J.A. Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clin. Dermatol.* 2009; 27 (1): 122–33.
5. Spagnolo F., Caltabiano G., Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat. Rev.* 2012; 38 (5): 549–53.
6. Hsueh E.C., Essner R., Foshag L.J., Ye X., Wang H.J., Morton D.L. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer*. 2004; 100 (1): 122–9.
7. Aoyama T., Mastrangelo M.J., Berd D. et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2000; 89 (7): 1561–8.
8. Mavligit G.M., Charnsangavej C., Carrasco C.H., Patt Y.Z., Benjamin R.S., Wallace S. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA*. 1988; 260 (7): 974–6.
9. Cantore M., Fiorentini G., Aitini E. et al. Intra-arterial hepatic carboplatin-based chemotherapy for ocular melanoma metastatic to the liver. Report of a phase II study. *Tumori*. 1994; 80 (1): 37–9.
10. Bedikian A.Y., Legha S.S., Mavligit G. et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M.D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer*. 1995; 76 (9): 1665–70.
11. Sato T., Nathan F.E., Berd D., Sullivan K., Mastrangelo M.J. Lack of effect from chemoembolization for liver metastasis from uveal melanoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995; 14: 415.
12. Patel K., Sullivan K., Berd D. et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res.* 2005; 15 (4): 297–304.
13. Huppert P.E., Fierlbeck G., Pereira P. et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur. J. Radiol.* 2010; 74 (3): e38–e44.
14. Vogl T., Eichler K., Zangos S. et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2007; 133 (3): 177–84.
15. Dayani P.N., Gould J.E., Brown D.B., Sharma K.V., Linette G.P., Harbour J.W. Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127 (5): 628–32.
16. Gupta S., Bedikian A.Y., Ahrar J. et al. Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: response, survival, and prognostic factors. *Am. J. Clin. Oncol.* 2010; 33 (5): 474–80.
17. Carrasco C.H., Wallace S., Charnsangavej C., Papadopoulos N.E.J., Patt Y.Z., Mavligit G.M. Treatment of hepatic metastases in ocular melanoma. Embolization of the hepatic artery with polyvinyl sponge and cisplatin. *JAMA*. 1986; 255 (22): 3152–4.
18. Monsky W.L., Kim I., Loh S. et al. Semiautomated segmentation for volumetric analysis of intratumoral Ethiodiol uptake and subsequent tumor necrosis after chemoembolization. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (5): 1220–30.
19. Sharma K.V., Gould J.E., Harbour J.W. et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (1): 99–104.
20. Fiorentini G., Aliberti C., Del Conte A. et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009; 23 (1): 131–7.
21. Venturini M., Pilla L., Agostini G. et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads preloaded with irinotecan as a first-line approach in uveal melanoma liver metastases: tumor response and predictive value of diffusion-weighted MR imaging in five patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2012; 23 (7): 937–41.
22. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Мартынков Д.В., Демидов Л.В., Утяшев И.А., Орлова К.В. Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах меланомы в печени. Материалы 19 Российского онкологического конгресса. 17–19 ноября 2015 г. Москва. М.; 2015: 270. [Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Martynkov D.V., Demidov L.V., Utyashev I.A., Orlova K.V. Transarterial chemoembolization for metastatic uveal melanoma in the liver: Materials 19 Russian cancer congress. Moscow, November 17–19, 2015. Moscow; 2015: 270 (in Russ.).]
23. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Мартынков Д.В. Метастазы меланомы в печени: возможности трансартериальной химиоэмболизации: Материалы 9 научно-практической конференции «Интервенционная радиология в онкологии». 29 мая 2016 г. Москва. М.; 2016. [Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Martynkov D.V. Melanoma metastases in the liver: Transarterial chemoembolization opportunities: Materials 9 of Scientifically-practical conference "Interventional radiology in oncology". Moscow, May 29, 2016. Moscow; 2016 (in Russ.).]

Поступила 07.06.2016

Принята к печати 27.06.2016

## Лучевая диагностика остеонекроза нижней челюсти после лучевой терапии

**Н.С. Серова**, д. м. н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии;

**И.В. Решетов**, д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой пластической хирургии  
Института профессионального образования;

**А.С. Абрамов**, ординатор;

**К.В. Кудрячевская**, врач-хирург

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ,  
ул. Малая Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

## Radiodiagnosis of osteonecrosis of the mandible following radiation therapy

**N.S. Serova**, MD, PhD, DSc, Professor of Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy;

**I.V. Reshetov**, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences,  
Head of Department of Plastic Surgery Institute of Vocational Education;

**A.S. Abramov**, Resident Physician;

**K.V. Kudryachevskaya**, Surgeon

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the RF,  
ul. Malaya Trubetskaya, 8, stroenie 2, Moscow, 119991, Russian Federation

В статье описан случай остеонекроза нижней челюсти у пациента, прошедшего курс лучевой терапии при лечении рака языка. Проведена оценка возможностей методов лучевой диагностики в выявлении местных тканевых реакций после лучевой терапии, проявляющихся в виде радионекроза. Для анализа изменений костной ткани выполнялись клинично-лабораторное обследование, а также комплексная лучевая диагностика, что позволило достоверно оценить состояние костных структур и мягких тканей, определить степень поражения и выявить осложнения. По данным проведенных рентгенологических исследований установлено, что при оценке состояния костной ткани многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) сопоставимы по диагностической эффективности, однако для выявления изменений мягких тканей более информативна МСКТ. КЛКТ может успешно применяться в ходе и после лечения остеонекроза челюстей в качестве контрольного метода для оценки его эффективности.

**Ключевые слова:** остеонекроз; лучевая терапия; многосрезовая компьютерная томография, конусно-лучевая компьютерная томография.

**Для цитирования:** Серова Н.С., Решетов И.В., Абрамов А.С., Кудрячевская К.В. Лучевая диагностика остеонекроза нижней челюсти после лучевой терапии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (4): 224–229. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-224-229

**Для корреспонденции:** Абрамов Александр Сергеевич; E-mail: 79032324456@ya.ru

The paper describes a case of mandibular osteonecrosis in a patient who has received a radiotherapy cycle for tongue cancer. It deals with estimating the capacities of radiodiagnostic techniques to detect local tissue responses manifesting as radionecrosis after radiotherapy. To assess bone changes, clinical and laboratory examinations and comprehensive radiodiagnosis were made, which could validly evaluate the bone structures and soft tissues, determine the degree of injury, and identify complications. X-ray studies established that when evaluating the bone tissue, multislice computed tomography (MSCT) and cone-beam computed tomography (CBCT) were comparable in their diagnostic efficiency; however, MSCT was of greater informative value for the detection of soft tissue changes. CBCT may be successfully used during and after jaw osteonecrosis treatment as a control technique to evaluate its efficiency.

**Index terms:** osteonecrosis; radiation therapy; multislice computed tomography; cone-beam computed tomography.

**For citation:** Serova N.S., Reshetov I.V., Abramov A.S., Kudryachevskaya K.V. Radiodiagnosis of osteonecrosis of the mandible following radiation therapy. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (4): 224–229 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-224-229

**For correspondence:** Aleksandr S. Abramov; E-mail: 79032324456@ya.ru

### Information about authors:

Serova N.S., <http://orcid.org/0000-0001-6697-7824>

Reshetov I.V., <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Abramov A.S., <http://orcid.org/0000-0002-5739-3170>

Kudryachevskaya K.V., <http://orcid.org/0000-0002-5420-7088>

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

**Funding.** The work was performed within the framework of RF President Grant MD-5534.2016.7 "Development of new radiation technologies and applications of algorithms in 3D-modeling, diagnosis and monitoring of treatment of diseases and injuries of the maxillofacial region".

Received 8 June 2016

Accepted 24 June 2016

## Введение

В настоящее время наблюдается рост злокачественных новообразований полости рта, при лечении которых широко применяется лучевая терапия [1–3].

Использование современных технологий лучевой терапии позволяет оптимизировать результаты лечения и снизить риск развития постлучевых реакций. Однако неизбежное включение здоровых тканей в поле облучения может приводить к их повреждению и сопровождаться развитием характерной картины местного лучевого поражения. Тяжесть данных изменений и частота их возникновения зависят главным образом от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения, размера поля облучения и продолжительности временного периода после лечения [4, 5].

При лечении злокачественных новообразований головы и шеи с использованием лучевой терапии чаще поражается нижняя челюсть. Отмечено, что лечение остеорадионекроза может оказаться гораздо более сложным, чем лечение самой опухоли. Возникновение лучевого остеонекроза наблюдается при лечении образований в области преддверия гортани, основания языка и области миндалин, особенно при использовании брахитерапии. Частота возникновения лучевого остеонекроза значительно варьирует, по данным разных исследований, и составляет от 1 до 40% среди пациентов, получавших лучевую терапию на область головы и шеи [5, 6].

Различают ранние и поздние лучевые повреждения. В костной

ткани изменения, соответствующие позднему периоду, наименее изучены. Поздние местные поражения костной ткани проявляются в виде остеонекроза, который характеризуется нарушением кровоснабжения и последующей деструкцией костной ткани, возникающей в области воздействия облучения [2, 6].

Существует несколько классификаций стадирования лучевого остеонекроза нижней челюсти в зависимости от тяжести клинических признаков и симптомов (табл. 1). В настоящее время в клинической практике наиболее часто используется классификация постлучевого остеонекроза нижней челюсти по J.V. Epstein et al. (табл. 2) [7–9].

По данным клинического осмотра ротовой полости таких пациентов определяется оголение альвеолярных отростков челюстей, визуализируются обнаженные участки кости характерного серого или желто-коричневого цвета, отмечаются частичная или полная адентия, наличие гнойного отделяемого, свищевых ходов, гиперемия слизистой оболочки полости рта, признаки гингивита, пародонтита [10, 11].

Лучевые проявления остеорадионекроза определяются не ранее чем через 6 мес после проведенного лечения. Однако большинство случаев лучевых остеонекрозов нижней челюсти проявляются в промежутке от 2 до 5 лет после окончания лучевой терапии. Причем у пациентов, суммарная доза облучения которых превышала 64 Гр, в 95% случаев отмечено развитие лучевого остеонекроза нижней челю-

сти. В некоторых публикациях указано, что на частоту возникновения остеорадионекрозов влияет время проведения стоматологических вмешательств. При удалении зубов и любого рода травматизации нижней челюсти после проведения лучевой терапии риск развития остеонекроза удваивается. Удаление зубов перед лучевой терапией является лучшей тактикой ведения данной группы пациентов, так как эта манипуляция сводит риск возникновения остеорадионекроза нижней челюсти к минимуму. Но необходимо отметить, что возможность развития данной патологии сохраняется годами, а сниженная способность к заживлению считается постоянной [4, 6, 9].

К специфическим рентгенологическим признакам остеонекроза, возникающего после проведения радиологического лечения, относят склероз замыкательных пластинок костей, очаги деструкции с признаками секвестрации костной ткани, чередование зон остеопороза и остеосклероза, в ряде случаев наблюдаются патологические переломы нижней челюсти, в отличие, например, от «фосфорных остеонекрозов», когда наблюдается муфтообразная периостальная реакция вокруг нижней челюсти [6, 10–12].

Сочетание анамнестических данных, жалоб пациента, данных клинического осмотра, инструментальных и рентгенологических методов исследования, особенно таких, как многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) и конусно-лучевая ком-

Таблица 1

Классификации лучевого остеонекроза, используемые в клинической практике

Авторы	Год создания	Количество стадий	Основа стадирования
J.V. Epstein et al.	1987	3	Прогрессирование заболевания
C. Glazman, K.W. Grätz	1995	1–5	Протяженность экспозиции кости и необходимость лечения
G. Støre, M. Boysen	2000	0–3	Комбинация радиологических и клинических параметров
E.M. Kagan, E.R. Schwartz	2002	I–III	Клинические и инструментальные находки

## Классификация лучевого остеонекроза по J.B. Epstein et al. (1987 г.)

Стадия	Характеристика
I	Заживший
	А. Без патологического перелома В. Патологический перелом
II	Хроническое персистирование (без прогрессирования)
	А. Без патологического перелома В. Патологический перелом
III	Активное прогрессирование
	А. Без патологического перелома В. Патологический перелом

пьютерная томография (КЛКТ), позволяет оценить точную распространенность патологического процесса, вовлечение костей других областей скелета помимо челюстно-лицевой области, определить объем оперативного вмешательства, а также обеспечить более точный прогноз послеоперационной реабилитации пациента.

### Клиническое наблюдение

В клинику обратился пациент С., 68 лет, с жалобами на затруднение открывания рта (ограничение открывания до 2 см), боли в области тела нижней челюсти с обеих сторон, дискомфорт, возникающий при приеме пищи, нарушение речи. По данным анамнеза, в 2012 г. был диагностирован рак языка. В связи с этим заболеванием пациент получил 8 курсов химиотерапии, курсы лучевой терапии. Данных за рецидив заболевания получено не было. Через 2 мес после окончания последнего курса лучевой терапии пациента начали беспокоить боли в области зубов 3.5–3.6 и их подвижность. Стоматологом было принято решение об их удалении. Спустя еще 1 мес пациент обратился к стоматологу с аналогичными жалобами в области зубов 3.7, 4.5, 4.6. Данные зубы также были удалены. После проведенных стоматологических вмешательств пациент стал отмечать затруднение открывания рта, оголение костной ткани в области удаленных

зубов, отхождение из лунок костных фрагментов (секвестров). В клинике челюстно-лицевой хирургии поэтапно были проведены секвестрэктомия и протезирование с использованием металлоконструкций. В связи с дальнейшим ухудшением состояния пациент поступил в клинику Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для обследования и определения тактики дальнейшего лечения.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Температура тела 37,8 °С. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, перкуторно-легочный звук. ЧДД 16 в минуту, ЧСС 74 уд/мин, АД 124/77 мм рт. ст. Сердечные тоны звучные, ритмичные. Осмотр полости рта: слизистые гиперемированы, отмечается оголение костной ткани в области удаленных зубов, отхождение из лунок секвестров, открывание рта ограничено до 2 см, болезненное.

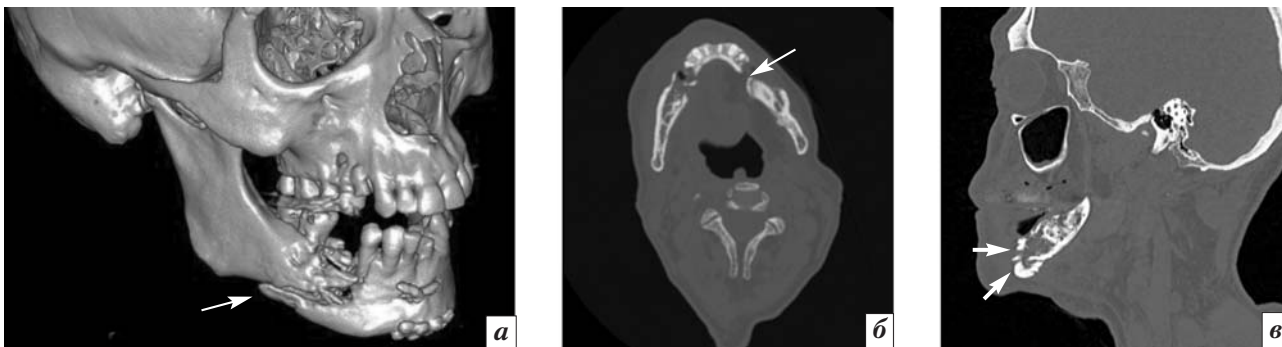
Для уточнения локализации патологического процесса, определения его распространенности, наличия сопутствующих осложнений, точной оценки состояния альвеолярного гребня нижней челюсти пациенту были проведены МСКТ и КЛКТ челюстно-лицевой области. Оба метода позволили получить исчерпывающую информацию о состоянии костной ткани, однако КЛКТ значительно уступала в визуализации мягких тканей.

При проведении компьютерной томографии с последующи-

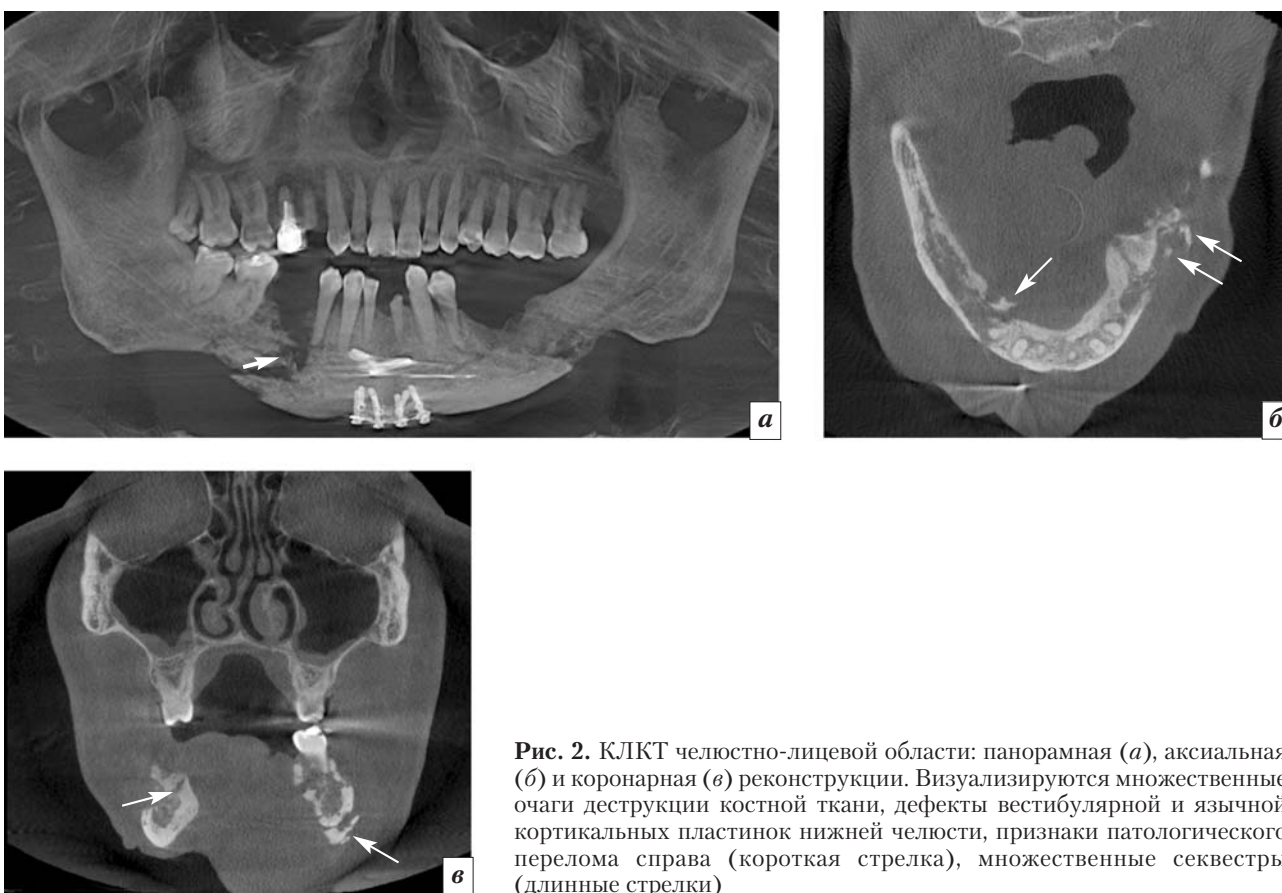
ми мультипланарной и 3D-реконструкциями были получены следующие данные: в подбородочной области (3.1, 3.2, 4.1, 4.2) по вестибулярной кортикальной пластинке и нижнему краю альвеолярной части визуализировались металлические конструкции. В области отсутствующих зубов 3.5–3.7, 4.5, 4.6 определялись очаги деструкции костной ткани с нечеткими и неровными контурами, неправильной формы, размером максимально до 30×9×11 мм. По всей высоте альвеолярного гребня нижней челюсти определялись дефекты костной ткани. Лингвальная и вестибулярная кортикальные пластинки были фрагментированы, местами не прослеживались. В области вестибулярной кортикальной пластинки определялся дефект костной ткани протяженностью до 28 мм. В полости дефекта визуализировались костные фрагменты (секвестры) размером до 2×3×3 мм. Отмечалось разрушение верхней и нижней стенок нижнечелюстного канала с обеих сторон (рис. 1).

При проведении контрольного исследования после проведенного лечения (через 1 мес) пациенту была выполнена конусно-лучевая компьютерная томография. По данным исследования отмечалась отрицательная динамика: в области отсутствующих зубов 3.5–3.7, 4.5, 4.6 очаги деструкции костной ткани увеличились в размерах (максимально до 35×12×19 мм), выявлен патологический перелом нижней челюсти в зоне костного дефекта справа. В полости дефекта продолжали визуализироваться костные фрагменты (рис. 2).

При проведении контрольного исследования через 2 мес после лечения пациенту была выполнена конусно-лучевая компьютерная томография. По данным КЛКТ зафиксирована отрицательная динамика: в области очага деструкции справа отмечено увеличение количества костных фрагментов в зоне дефекта нижней челюсти,



**Рис. 1.** МСКТ костей лицевого скелета: трехмерная (а), аксиальная (б) и сагиттальная (в) реконструкции. Визуализируются очаги деструкции костной ткани, патологический перелом нижней челюсти справа (длинные стрелки). В полости костного дефекта отмечается наличие костных фрагментов (короткие стрелки)



**Рис. 2.** КЛКТ челюстно-лицевой области: панорамная (а), аксиальная (б) и коронарная (в) реконструкции. Визуализируются множественные очаги деструкции костной ткани, дефекты вестибулярной и язычной кортикальных пластинок нижней челюсти, признаки патологического перелома справа (короткая стрелка), множественные секвестры (длинные стрелки)

максимальный размер до  $4 \times 7 \times 4,5$  мм. Зона костно-деструктивных изменений увеличилась до  $40 \times 15 \times 23$  мм (рис. 3).

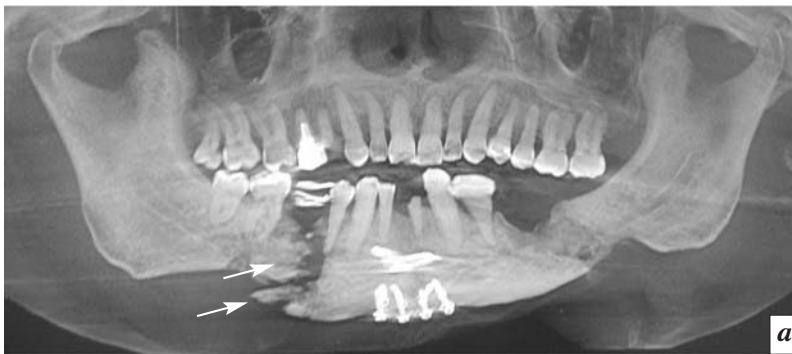
### Обсуждение

Представленный случай демонстрирует типичное проявление клиники остеонекроза нижней челюсти после проведенной лучевой терапии, с упорным и длительным течением, плохо поддающегося лечению. Согласно общепринятой классифика-

ции, остеорадионекроз нижней челюсти пациента С. соответствовал III В стадии (по J.V. Epstein et al.). Типичным является то, что манифестирование заболевания было связано со стоматологическим лечением, при этом первичные проявления этой патологии совпали с данными, описанными в литературе [4, 6, 7, 9].

Лучевые методы исследования в комплексе позволили получить исчерпывающую информацию о локализации и распро-

странности остеонекроза нижней челюсти после прохождения пациентом курса лучевой терапии. Представленный в клиническом наблюдении алгоритм использования методов лучевой диагностики (КЛКТ, МСКТ) применялся как до, так и после оперативного вмешательства, что позволило учитывать их результаты при планировании тактики лечения пациента. По данным МСКТ и КЛКТ была получена типичная рентгенологическая



**Рис. 3.** КЛКТ челюстно-лицевой области: панорамная (а), аксиальная (б) реконструкции. Визуализируется дефект вестибулярной кортикальной пластинки, больший по сравнению с предыдущим исследованием. В полости дефекта определяются костные секвестры (длинные стрелки)

картина постлучевого остеонекроза нижней челюсти [6, 10–12].

МСКТ позволила собрать наиболее полный объем необходимой информации о локализации и распространенности остеонекротического процесса. Стоит отметить, что одним из основных преимуществ данного метода в отличие от КЛКТ являлась возможность оценки состояния окружающих мягких тканей, изменения в которых играют значительную роль в определении дальнейшей тактики лечения данной категории пациентов. КЛКТ была информативна для диагностики костно-деструктивных изменений в динамике.

### Заключение

В настоящее время наблюдается неуклонный рост числа больных с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области, которые наносят непоправимый урон физическому и эмоциональному здоровью пациентов. Этим обусловлен и рост числа пациентов, у которых после курса лучевой терапии данной области развились различные осложнения, в том числе остеорадионекроз. Характерные для этого осложнения данные анамнеза, клинического осмотра, рентгенологических методов исследования позволяют максимально точно установить диагноз. Однако лишь высокотехно-

логичные методы лучевой диагностики (МСКТ или КЛКТ) при исследовании челюстно-лицевой области у этой группы пациентов дают возможность своевременно установить характер патологического процесса, его распространенность, наличие сопутствующих осложнений, что определяет дальнейшую тактику ведения больного, обеспечивает оценку качества проводимой терапии, позволяет адекватно планировать последующее реконструктивно-восстановительное лечение.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ МД-5534.2016.7 «Разработка новых лучевых технологий и алгоритмов их применения в 3D-моделировании, диагностике и мониторинге лечения заболеваний и повреждений челюстно-лицевой области».

### Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015.
2. Studer G., Bredell M., Studer S., Huber G., Glanzmann C. Risk pro-

file for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlenther Onkol.* 2016; 192 (1): 32–9.

3. Ольшанский В.О., Решетов И.В., Томина С.В. Проблема рака гортани на страницах журнала «Вестник оториноларингологии». *Вестник оториноларингологии.* 2006; 5: 56–8.
4. Постнов Ю.Г. Лечение поздних лучевых повреждений костей и мягких тканей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск; 2012.
5. Barret A., Dobbs J., Morris S., Roques T. Practical radiotherapy planning. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009: 44–62, 88–204.
6. Rapidis A.D., Scully C. Oral oncology: imagine the future. *Future Oncol.* 2009; 5 (8): 1221–3. DOI: 10.2217/fon.09.102.
7. He Y., Liu Z., Tian Z., Dai T., Qiu W., Zhang Z. Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015; 44 (12): 1547–57. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.04.006.
8. Thorn J.J., Hansen H.S., Specht L., Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2000; 58 (10): 1088–93.
9. Mendenhall W.M. Mandibular osteoradionecrosis. *J. Clin. Oncol.* 2004; 15; 22 (24): 4867–8.
10. Бабкова А.А., Серова Н.С., Басин Е.М., Курешова Д.В., Паша С.П., Корнев А.И. Лучевая диагностика остеонекрозов кос-

тей лицевого черепа у пациентов на фоне употребления дезморфина. *REJR*. 2014; 2; 109–14.

11. Медведев Ю.А., Басин Е.М. Фосфорные некрозы челюстей. *Врач*. 2012; 1; 21–5.
12. Серова Н.С., Курешова Д.Н., Бабкова А.А., Басин Е.М. Многосрезовая компьютерная томография в диагностике токсических фосфорных некрозов челюстей. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015; 5; 11–6.

## References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State Russian oncological aid to the population in 2014. Moscow: P.A. Herzen MNIOI; 2015 (in Russ.).
2. Studer G., Bredell M., Studer S., Huber G., Glanzmann C. Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlenther Onkol*. 2016; 192 (1): 32–9.
3. Ol'shanskiy V.O., Reshetov I.V., Tomina S.V. The problem of laryngeal cancer on the pages of *Vestnik Otorinolaringologii*. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2006; 5: 56–8 (in Russ.).
4. Postnov Yu.G. Treatment of late radiation damage to bone and soft tissue: MD, PhD. Theses of Diss. Obninsk; 2012 (in Russ.).
5. Barret A., Dobbs J., Morris S., Roques T. Practical radiotherapy planning. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009: 44–62, 88–204.
6. Rapidis A.D., Scully C. Oral oncology: imagine the future. *Future Oncol*. 2009; 5 (8): 1221–3. DOI: 10.2217/fon.09.102.
7. He Y., Liu Z., Tian Z., Dai T., Qiu W., Zhang Z. Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg*. 2015; 44 (12): 1547–57. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.04.006.
8. Thorn J.J., Hansen H.S., Specht L., Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J. Oral. Maxillofac. Surg*. 2000; 58 (10): 1088–93.
9. Mendenhall W.M. Mandibular osteoradionecrosis. *J. Clin. Oncol*. 2004; 15; 22 (24): 4867–8.
10. Babkova A.A., Serova N.S., Basin E.M., Kureshova D.V., Pasha S.P., Kornev A.I. Radiological diagnosis of osteonecrosis of the facial bones of the skull in patients on background dezmorфина use. *REJR*. 2014; 2; 109–14 (in Russ.).
11. Medvedev Yu.A., Basin E.M. Phosphorus necrosis of the jaws. *Vrach*. 2012; 1; 21–5 (in Russ.).
12. Serova N.S., Kureshova D.N., Babkova A.A., Basin E.M. Multi-slice computed tomography in the diagnosis of toxic phosphorus necrosis of the jaws. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2015; 5; 11–6 (in Russ.).

Поступила 08.06.2016

Принята к печати 24.06.2016

## Современные возможности лучевой диагностики дивертикулеза тонкой кишки

**С.Г. Бурков**, д. м. н., врач-гастроэнтеролог, врач ультразвуковой диагностики;  
**Н.Ю. Гурова**, к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог;  
**С.А. Васильченко**, к. м. н., заведующая диагностическим отделением, врач ультразвуковой диагностики;  
**Н.Н. Голубев**, к. м. н., врач-гастроэнтеролог;  
**В.Ю. Мелентьева**, врач-рентгенолог

ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента Российской Федерации,  
Грохольский пер., 31, Москва, 129090, Российская Федерация

## Modern opportunities of radiation diagnostics of small intestine diverticulosis

**S.G. Burkov**, MD, PhD, DSc, Gastroenterologist, Ultrasound Diagnostic Doctor;  
**N.Yu. Gurova**, MD, PhD, Head of Radiology Department, Radiologist;  
**S.A. Vasil'chenko**, MD, PhD, Head of Diagnostic Department, Ultrasonic Diagnostics Physician;  
**N.N. Golubev**, MD, PhD, Gastroenterologist;  
**V.Yu. Melent'eva**, Radiologist

Policlinic № 3 of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation,  
Grokhol'skiy pereulok, 31, Moscow, 129090, Russian Federation

Дивертикулез дистальных отделов тонкой кишки относится к редким и труднодиагностируемым заболеваниям. Данная патология часто имеет бессимптомное течение, а первые клинические проявления нередко свидетельствуют о развитии осложнений. Ведущее место в диагностике дивертикулеза тонкой кишки занимают лучевые методы исследования: ультразвуковое исследование, энтерография с барием, компьютерная или магнитно-резонансная томография.

В публикации представлен краткий обзор этиопатогенеза, клиники и диагностики данной нозологии. Возможности современных лучевых методов иллюстрированы клиническим наблюдением пациента с крупными дивертикулами тощей и подвздошной кишок.

**Ключевые слова:** дивертикулы тонкой кишки; дивертикулез тонкой кишки; ультразвуковое исследование; энтерография; магнитно-резонансная томография.

**Для цитирования:** Бурков С.Г., Гурова Н.Ю., Васильченко С.А., Голубев Н.Н., Мелентьева В.Ю. Современные возможности лучевой диагностики дивертикулеза тонкой кишки. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (4): 230–234. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-230-234

**Для корреспонденции:** Голубев Николай Николаевич; E-mail: nngolubev@mail.ru

Diverticulosis of distal parts of a small intestine is a rare and difficultly diagnosed disease. This pathology usually is asymptomatic, and the first clinical manifestations often testify the development of complications. The leading seat in the diagnosis of diverticulosis is borrowed with beam investigative techniques: ultrasonography, barium enterography, CT or MRI.

In this article a brief review of clinics and possibilities of instrumental diagnosis of diverticulosis of small intestine is presented and illustrated by clinical case of a patient with large jejunoileal diverticulosis.

**Index terms:** diverticula of the small intestine; small intestine diverticulosis; ultrasound; enterography; magnetic resonance imaging.

**For citation:** Burkov S.G., Gurova N.Yu., Vasil'chenko S.A., Golubev N.N., Melent'eva V.Yu. Modern opportunities of radiation diagnostics of small intestine diverticulosis. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (4): 230–234. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-230-234

**For correspondence:** Nikolay N. Golubev; E-mail: nngolubev@mail.ru

### Information about authors:

Burkov S.G., <http://orcid.org/0000-0001-7404-5859>  
Gurova N.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-1351-4193>  
Vasil'chenko S.A., <http://orcid.org/0000-0002-5867-4994>  
Golubev N.N., <http://orcid.org/0000-0002-9297-603X>  
Melent'eva V.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-3365-0128>

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

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

Received 16 May 2016  
Accepted 6 June 2016

## Введение

Дивертикулез кишечника характеризуется наличием мешковидных выпячиваний кишечной стенки. В зависимости от строения дивертикулы подразделяются

на истинные, в стенке которых прослеживаются все слои полого органа, и ложные, у которых мышечный и подслизистый слои отсутствуют. По происхождению дивертикулы делятся на врожденные и приобретенные. Истин-

ные дивертикулы чаще всего являются врожденными, а ложные – приобретенными.

По сравнению с дивертикулезом толстой кишки дивертикулы тонкой кишки встречаются значительно реже. Как правило, они

локализуются в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Дивертикулы тощей и подвздошной кишок являются нечастой диагностической находкой.

По данным ретроспективного исследования R. Akhrass et al., из 208 пациентов с дивертикулезом тонкой кишки изолированные дивертикулы ДПК были выявлены у 79% обследованных, дивертикулы тощей или подвздошной кишки – у 18%, дивертикулы всех трех отделов тонкой кишки были обнаружены лишь в 3% случаев [1].

При проведении энтерографии дивертикулы тощей и подвздошной кишок выявляются у 2% пациентов. По данным аутопсии их регистрируют в 1,3–4,6% случаев. Дивертикулы тощей кишки в 26% случаев могут сочетаться с дивертикулами ДПК и в 35% – толстой кишки [2].

Дивертикулы тощей или подвздошной кишки являются приобретенными псевдивертикулами. Исключение представляет врожденный дивертикул Меккеля. Их размер может составлять от нескольких миллиметров до 3 см и более.

Этиопатогенез дивертикулеза тонкой кишки изучен мало. Основное значение придается нарушению моторики тонкой кишки и высокому давлению в просвете органа. В качестве факторов риска рассматриваются рацион с низким содержанием клетчатки и высоким содержанием жиров, пожилой возраст, системный склероз, висцеральная мио- и нейропатия [2, 3].

В большинстве случаев неосложненный дивертикулез тонкой кишки имеет бессимптомное течение. Часть пациентов могут предъявлять жалобы на неспецифическую хроническую боль или дискомфорт в животе, метеоризм. Чаще эти симптомы возникают через несколько часов после приема пищи [4].

К осложнениям дивертикулеза тонкой кишки относят дивер-

тикулит, явные или скрытые тонкокишечные кровотечения, кишечную непроходимость, перфорацию тонкой кишки и мальабсорбцию. В последнем случае имеют место диарея, стеаторея, дефицит железа и витаминов. Развитие мальабсорбции связывают с нарушением моторики тонкой кишки, застоем кишечного содержимого и избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке [2, 4, 5].

Диагностика как неосложненных, так и осложненных дивертикулов тонкой кишки зачастую непростая, что связано с неспецифической клинической картиной. Обзорная рентгенография, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия, как правило, не позволяют поставить диагноз, однако помогают исключить другие заболевания желудочно-кишечного тракта, имеющие сходные симптомы. Значительно более информативны энтерография с барием, компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография органов брюшной полости. Однако эти методы исследования далеко не всегда применяются на начальных этапах обследования, особенно при неосложненном течении дивертикулеза [2].

При бессимптомном течении дивертикулеза тонкой кишки лечение, в том числе хирургическое, не требуется. Пациенту может быть рекомендована диета с повышенным содержанием растительной клетчатки. При синдроме мальабсорбции, связанном с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, назначают антибактериальные и полиферментные препараты. При развитии осложнений пациенты нуждаются в госпитализации в хирургический стационар для решения вопроса о проведении оперативного лечения [2, 3].

Для иллюстрации вышеизложенного приводим собственное клиническое наблюдение.

## Клинический случай

Пациент В., 1950 г. р., обратился с жалобами на диарею до 3 раз в сутки, периодические ноющие боли в эпигастрии и околопупочной области через 2–3 ч после приема пищи, вздутие живота, снижение аппетита.

Перечисленные жалобы беспокоили в течение 1,5 года. В течение года масса тела пациента снизилась на 10 кг. В последние несколько месяцев вес стабилизировался.

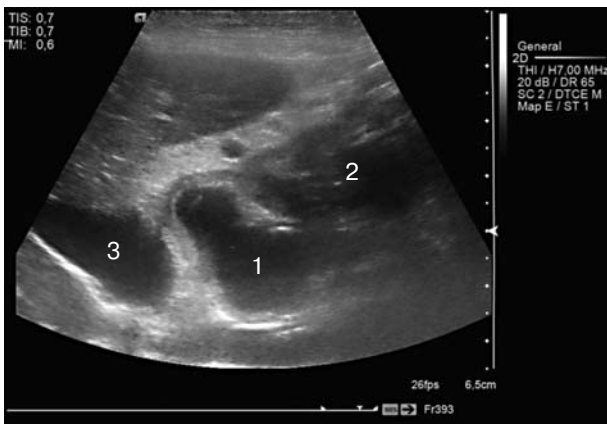
В анамнезе желчнокаменная болезнь, хронический гастрит, язвенная болезнь ДПК.

В связи с указанными жалобами за последние 6 мес прошел ряд обследований по программе онкопоиска. Результаты ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, рентгенографии легких, общего и биохимического анализов крови, анализа крови на онкомаркеры РЭА, АФП, СА19-9 не дали диагностически значимой информации. При проведении колоноскопии в сигмовидной кишке выявлены дивертикулы размером 0,3–0,6 см без признаков воспаления.

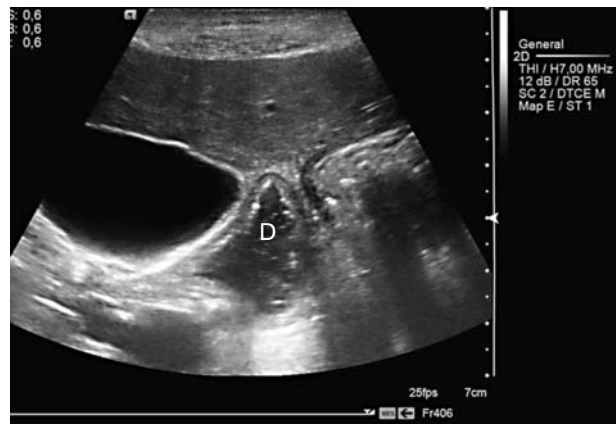
На момент обращения состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розового цвета. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Рост 169 см. Вес 55 кг. ИМТ 19 кг/м<sup>2</sup>. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Костно-мышечная система без видимой патологии.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. АД 135/85 мм рт. ст. Пульс 86 в минуту.

Живот не увеличен, участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Отмечается урчание в околопупочной области. При глубокой пальпации сигмовидная и слепая, восходящая и нисходящая ободочная кишка определяются в виде эластичного чувствительного цилиндра.



**Рис. 1.** УЗИ двенадцатиперстной кишки (линейный датчик 7,5 МГц, программа «Pediatric Abdomen»): 1 – дивертикул; 2 – желудок; 3 – желчный пузырь



**Рис. 2.** Дивертикул двенадцатиперстной кишки (D) на фоне ее сокращенного просвета (линейный датчик 7,5 МГц, программа «Pediatric Abdomen»)

Печень не пальпируется, нижний край ее перкуторно определяется у края реберной дуги. Симптом Ортнера отрицательный.

Стул 3 раза в день, неоформленный (5–6 тип по Бристольской шкале формы кала), светло-коричневого цвета, примесей крови и слизи нет.

Таким образом, ранее проведенные исследования не выявили причин хронической диареи и снижения массы тела. Для уточнения диагноза пациенту было рекомендовано дообследование, включающее определение ТТГ (3,5 мЕд/л), кальпротектина кала (148 мкг/г – умеренное повышение, норма до 100 мкг/г), а также УЗИ полых органов брюшной полости.

**УЗИ полых органов.** На серии УЗ-срезов (рис. 1) визуализируется анэхогенное образование размером до 6,0 см, прилежащее к желудку и желчному пузырю

и имеющее соустье с просветом ДПК диаметром не менее 1,6 см (дивертикул). По мере прохождения перистальтической волны (рис. 2) отмечается практически полное сокращение просвета ДПК, в то время как просвет образования не меняется, а происходит только хаотическое движение его неомогенного содержимого.

В желудке и ДПК хорошо прослеживается слоистость стенок, в частности гипоэхогенный мышечный слой, отсутствующий в стенке образования (см. рис. 2).

В желчном пузыре визуализируется конкремент размером около 1 см (рис. 3).

Толщина стенки толстой кишки до 0,3–0,5 см, визуализируются единичные разрозненные дивертикулы размером до 0,8 см. Эхогенность и структура окружающих тканей не изменены.

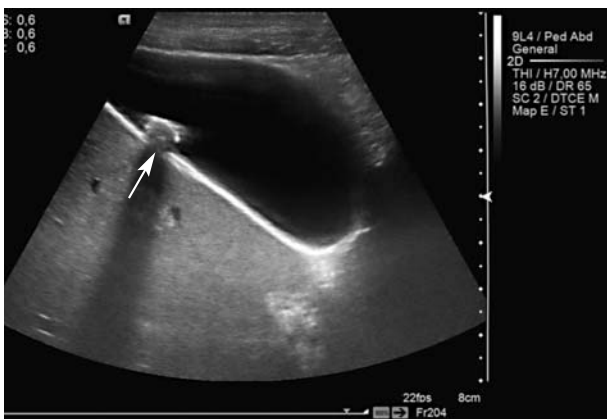
**Заключение:** дивертикул ДПК, дивертикулез толстой кишки, конкремент желчного пузыря.

Учитывая данные ультразвукового исследования, была проведена *энтерография с пассажем бария* (рис. 4–9).

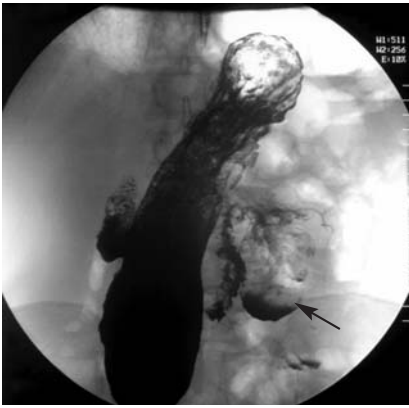
В нисходящей ветви ДПК определяется дивертикул неправильной округлой формы, с неровными контурами, размером 7×5 см. В начальном отделе тощей кишки – дивертикул с ровными контурами, округлой формы, размером до 5 см (см. рис. 4).

Через 1,5 ч бариевой массой выполнены все отделы тощей кишки. Выявляются множественные мешотчатоподобные образования от 2–3 до 5 см, имеющие четкие контуры и горизонтальные уровни жидкости, бариевой взвеси и газа (см. рис. 5).

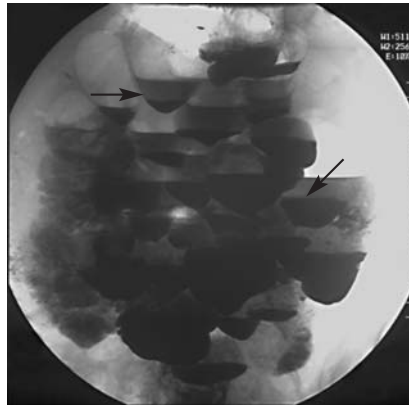
Через 2 ч 20 мин бариевая взвесь сохраняется в дивертикуле ДПК, выражены множественные



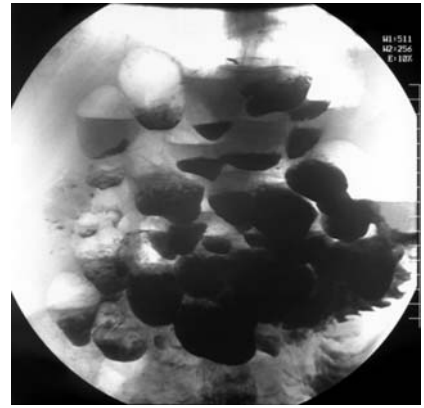
**Рис. 3.** УЗИ желчного пузыря, конкремент обозначен стрелкой (линейный датчик 7,5 МГц, программа «Small Parts»)



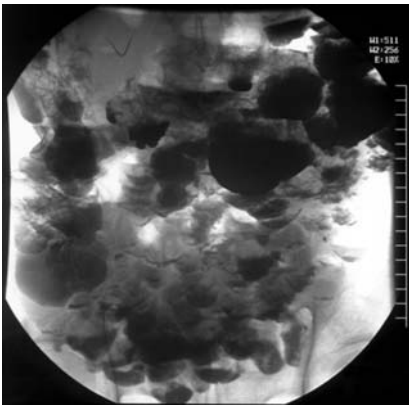
**Рис. 4.** Энтерография: пассаж бария по тонкой кишке. На рентгенограмме визуализируется гигантский дивертикул дистальных отделов ДПК (стрелка)



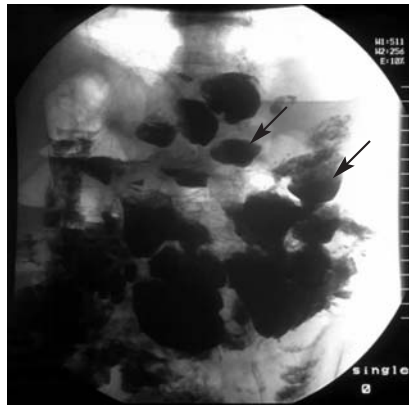
**Рис. 5.** Рентгенограмма, выполненная через 1,5 ч от начала исследования: множественные дивертикулы тощей кишки с уровнями бария (стрелки), симулирующие кишечную непроходимость



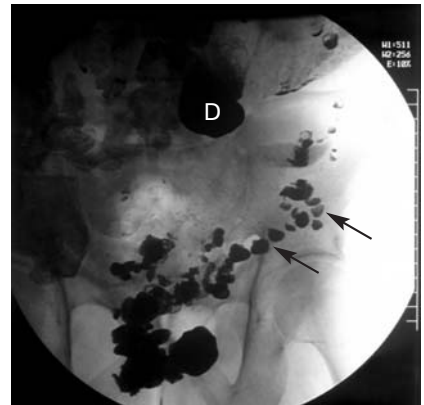
**Рис. 6.** Рентгенограмма пассажа бария через 2 ч 20 мин от начала исследования. Контрастное вещество заполнило всю тонкую кишку, визуализируются множественные дивертикулы тощей и подвздошной кишок



**Рис. 7.** Рентгенограмма органов брюшной полости через 3 ч 20 мин от начала контрастирования: бариевая масса выполнила тонкую и половину ободочной кишки, сохраняется контраст в дивертикулах



**Рис. 8.** Рентгенограмма органов брюшной полости через 6 ч: в левой половине брюшной полости сохраняются множественные дивертикулы с уровнями контраста в них (стрелки)



**Рис. 9.** Рентгенограмма органов брюшной полости, выполненная через 24 ч от начала исследования. Контраст сохраняется в гигантском дивертикуле ДПК (D), мелких дивертикулах нисходящего отдела ободочной и сигмовидной кишок (стрелки)

уровни жидкости в остальных тонкокишечных структурах, симулирующие уровни жидкости при тонкокишечной непроходимости (см. рис. 6).

Через 3 ч 20 мин бариевая взвесь сохраняется в тощей и подвздошной кишках с множественными уровнями в описанных выше структурах, заполняется купол слепой кишки (см. рис. 7).

Через 6 ч бариевая взвесь в тонкой кишке визуализируется с множественными уровнями в левой половине брюшной полости. Далее барий заполняет купол слепой кишки, выполняет

восходящую часть толстой кишки (см. рис. 8).

На отсроченных снимках через 24 ч бариевая взвесь сохраняется в крупном дивертикуле ДПК, также определяются остатки бария в тонкой кишке. Визуализируются остатки бариевой массы в дивертикулах толстой кишки (см. рис. 9).

Заключение: множественные дивертикулы тонкой и толстой кишок. Уровни жидкости, бария и воздуха, симулирующие тонкокишечную непроходимость, при исследовании через 24 ч четко контрастировали дивертикулы.

При повторном осмотре клинко-лабораторных данных в пользу наличия кишечной непроходимости получено не было. Для уточнения диагноза проведена *MPT органов брюшной полости*.

На серии полученных МР-томограмм выявлены дивертикул ДПК, множественные (12) крупные (до 3,0–5,0 см) дивертикулы тощей кишки с жидкостью и кишечным содержимым, а также 3 дивертикула подвздошной кишки размером 2,0–2,5 см. При исследовании в режиме T2-ВИ с подавлением сигнала от жира (T2 FS) признаки воспаления

вокруг дивертикулов не выявлены. При водной нагрузке в Т2-режиме дивертикулы выполнились водой. В крупных дивертикулах, особенно ДПК и начального отдела тощей кишки, на фоне жидкости визуализировалось кишечное содержимое.

**Заключение:** МР-признаки множественных дивертикулов двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок без признаков воспаления (дивертикулита).

Таким образом, был подтвержден рентгенологический диагноз: дивертикулярная болезнь тонкой и толстой кишок. Гигантские дивертикулы ДПК, тощей и подвздошной кишок, дивертикулы сигмовидной кишки. Синдром мальабсорбции.

Учитывая отсутствие осложнений, требующих хирургического лечения, выбрана консервативная тактика ведения. Наличие множественных тонкокишечных дивертикулов исключает возможность резекции пораженного участка тонкой кишки. Для коррекции синдрома мальабсорбции рекомендованы полноценная щадящая диета, курсовой прием рифаксимина в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней и постоянный прием панкреатина в дозе 10 000 ЕД липазы 3 раза в день.

При контрольном осмотре через 4 нед состояние пациента удовлетворительное. На фоне терапии отмечена положительная динамика. Боли в животе отсутствуют. Стул 1 раз в день, периодически неоформленный. Масса тела оставалась стабильной.

### **Заключение**

Данный клинический пример иллюстрирует случай сочетан-

ного дивертикулеза тонкой и толстой кишок с гигантскими дивертикулами тощей и подвздошной кишок, манифестировавшими клиникой синдрома мальабсорбции.

Учитывая развитие у пациента хронической диареи и немотивированного снижения массы тела, изначально диагностический процесс был направлен на поиск злокачественного новообразования. Однако анализ анамнеза, клинической картины, данные УЗИ полых органов, рентгенологическая картина при пассаже бария по тонкому и толстому кишечнику позволили в итоге поставить заключительный диагноз, что было подтверждено результатами МРТ-исследования.

На представленном примере показаны возможности различных лучевых методов в первичной и уточняющей диагностике дивертикулярной болезни тонкой кишки. Продемонстрирована ведущая роль классического метода пассажа бария по тонкой кишке. В целом, дивертикулез тонкой кишки является редкой патологией, однако об этом заболевании следует помнить при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с неспецифическими острыми и хроническими абдоминальными симптомами.

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **Финансирование**

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## **Литература**

1. Akhrass R., Yaffe M.B., Fischer C. et al. Small-bowel diverticulosis: perceptions and reality. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 184 (4): 383–8.
2. Falidas Vlachos K., Mathioulakis S., Archontovasilis F., Villias C. Multiple giant diverticula of the jejunum causing intestinal obstruction: report of a case and review of the literature. *World J. Emerg. Surg.* 2011; 6: 8.
3. Кочуков В.П., Ложкевич А.А., Кирпичев А.Г., Конакова Е.В., Мимоход А.А. Лапароскопическое лечение дивертикулеза тощей кишки. *Вестник МЕДСИ.* 2015; 26: 54–66.
4. Longo W.E., Vernava A.M. Clinical implications of jejunoileal diverticular disease. *Dis. Colon. Rectum.* 1992; 35: 381–8.
5. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х; 2002.

## **References**

1. Akhrass R., Yaffe M.B., Fischer C. et al. Small-bowel diverticulosis: perceptions and reality. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 184 (4): 383–8.
2. Falidas Vlachos K., Mathioulakis S., Archontovasilis F., Villias C. Multiple giant diverticula of the jejunum causing intestinal obstruction: report of a case and review of the literature. *World J. Emerg. Surg.* 2011; 6: 8.
3. Kochukov V.P., Lozhkevich A.A., Kirpichev A.G., Konakova E.V., Mimokhod A.A. Laparoscopic treatment diverticulosis of jejunum. *Vestnik MEDSI.* 2015; 26: 54–66 (in Russ.).
4. Longo W.E., Vernava A.M. Clinical implications of jejunoileal diverticular disease. *Dis. Colon. Rectum.* 1992; 35: 381–8.
5. Parfenov A.I. Enterology. Moscow: Triada-X; 2002 (in Russ.).

Поступила 16.05.2016

Принята к печати 06.06.2016

## Совмещенная однофотонная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография сердца: методические аспекты

**К.В. Завадовский**<sup>1,2</sup>, д. м. н., вед. науч. сотр.;

**М.О. Гуля**<sup>1,2</sup>, к. м. н., врач-рентгенолог;

**В.В. Саушкин**<sup>1</sup>, к. м. н., мл. науч. сотр.;

**Ю.В. Саушкина**<sup>1</sup>, к. м. н., врач-радиолог;

**Ю.Б. Лишманов**<sup>1,2</sup>, д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель научного направления НИИ кардиологии

<sup>1</sup>ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

«Научно-исследовательский институт кардиологии»,

ул. Киевская, 111А, Томск, 634012, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,  
пр-т Ленина, 30, Томск, 634050, Российская Федерация

## Superimposed single-photon emission computed tomography and X-ray computed tomography of the heart: Methodical aspects

**K.V. Zavadovsky**<sup>1,2</sup>, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate;

**M.O. Gulya**<sup>1,2</sup>, MD, PhD, Radiologist;

**V.V. Saushkin**<sup>1</sup>, MD, PhD, Junior Research Associate;

**Yu.V. Saushkina**<sup>1</sup>, MD, PhD, Radiologist;

**Yu.B. Lishmanov**<sup>1,2</sup>, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member  
of Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Direction

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute,

ul. Kievskaya, 111A, Tomsk, 634012, Russian Federation;

<sup>2</sup>National Research Tomsk Polytechnic University,

prospekt Lenina, 30, Tomsk, 634050, Russian Federation

За последнее время в области мировой радиологии и ядерной медицины наметился явный тренд к выполнению гибридных (комбинированных, совмещенных) исследований. К сожалению, в отечественной литературе практически отсутствуют работы как методического, так и исследовательского характера по данной тематике. В основу данной статьи легли рекомендации Североамериканского общества ядерной медицины и молекулярных изображений, Североамериканского общества ядерной кардиологии, Общества сердечно-сосудистой компьютерной томографии, а также принципы, изложенные в совместной позиции Европейского общества ядерной медицины, Европейского радиологического общества, Европейского совета по ядерной медицине. Целью статьи является знакомство читателей с некоторыми методическими аспектами выполнения совмещенной однофотонной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии сердца (ОФЭКТ/КТ). В данной публикации обсуждаются основные показания и противопоказания к выполнению гибридных кардиологических исследований, а также приводятся другие сведения, полезные при отборе пациентов на исследование. Рассказывается о подготовке пациента и мерах предосторожности. Дана информация об основных радиофармпрепаратах и оборудовании для совмещенных исследований. Приведены параметры записи изображений, сведения о коррекции поглощения гамма-квантов по данным КТ. Затронута тема интерпретации результатов определения кальциноза коронарных артерий, КТ-коронарографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда. Приведены методические аспекты совмещения радионуклидного и КТ-изображений, возможные источники ошибок при

Global radiology and nuclear medicine have recently shown a clear trend towards hybrid (combined, superimposed) studies. Unfortunately, the Russian literature virtually lacks both methodological and research works on this topic. The basis for this paper was the guidelines of the North American Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, the North American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography and the principles as jointly set out by the European Society of Nuclear Medicine, the European Society of Radiology, and the European Association of Nuclear Medicine.

The purpose of the paper is to familiarize readers with some methodical aspects of performing superimposed single-photon emission computed tomography (SPECT) and X-ray computed tomography (CT) of the heart. This publication discusses the main indications for and contraindications to hybrid cardiological studies and gives other data that are useful to select patients for examination. A patient's preparation and prevention measures are described. There is information on major radiotracers and equipment for superimposed studies. There are imaging parameters and information on the correction of gamma-ray quantum absorption according to CT data. The paper concerns the interpretation of the results of identifying coronary artery calcification and those of CT coronarography and myocardial perfusion scintigraphy. It presents the methodical aspects of superimposition of radionuclide and CT images, the possible sources of errors during superimposed SPECT/CT, and recommendations for making a diagnostic conclusion. The issues of radiation load and radiation safety are discussed.

выполнении совмещенного ОФЭКТ/КТ-исследования, а также рекомендации по формированию диагностического заключения. Обсуждаются вопросы лучевой нагрузки и радиационной безопасности.

**Ключевые слова:** миокард; коронарные артерии; перфузия; однофотонная эмиссионная компьютерная томография/компьютерная томография; совмещение; коррекция поглощения.

**Для цитирования:** Завадовский К.В., Гуля М.О., Саушкин В.В., Саушкина Ю.В., Лешманов Ю.Б. Совмещенная однофотонная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография сердца: методические аспекты. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (4): 235–242. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-235-242

**Для корреспонденции:** Завадовский Константин Валерьевич; E-mail: konstzav@gmail.com

**Index terms:** myocardium; coronary arteries; perfusion; single-photon emission computed tomography/computed tomography; superimposition; absorption correction.

**For citation:** Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Saushkin V.V., Saushkina Yu.V., Lishmanov Yu.B. Superimposed single-photon emission computed tomography and X-ray computed tomography of the heart: Methodical aspects. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (4): 235–242 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-235-242

**For correspondence:** Konstantin V. Zavadovsky; E-mail: konstzav@gmail.com

**Information about authors:**

Zavadovsky K.V., <http://orcid.org/0000-0002-1513-8614>

Gulya M.O., <http://orcid.org/0000-0001-5689-9754>

Saushkin V.V., <http://orcid.org/0000-0001-5564-3802>

Saushkina Yu.V., <http://orcid.org/0000-0002-0193-9453>

Lishmanov Yu.B., <http://orcid.org/0000-0001-7324-504X>

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

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation (grant № 14-15-00178).

Received 18 November 2015

Accepted 28 March 2016

## Введение

За последнее время в области мировой радиологии и ядерной медицины наметился явный тренд к выполнению гибридных (комбинированных, совмещенных) исследований. Обусловлено это, с одной стороны, увеличением выпуска гибридных томографов, с другой стороны, осознанием ценности исследования, несущего как анатомическую, так и функциональную информацию. Чаще всего под гибридным исследованием понимают совмещение рентгеновской компьютерной томографии (КТ) с позитронной эмиссионной (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной (ОФЭКТ) компьютерной томографией. Выполнение совмещенных исследований в кардиологии определяется необходимостью, во-первых, сопоставления морфологических данных об атеросклеротическом поражении коронарных артерий, вызывающем нарушение магистрального кровотока и/или перфузии миокарда, и, во-вторых, выполнением коррекции поглощения гамма-квантов мягкими тканями при записи скинтиграфического изображения. К сожалению, в отечественной литературе практически отсутствуют работы как методического, так и исследовательского характера по данной

тематике [1]. Заполнить этот пробел призвана данная статья, в которой методические аспекты изолированного проведения перфузионной скинтиграфии миокарда (ПСМ) и рентгеновской компьютерной томографии будут изложены кратко, поскольку они уже освещены в литературе [2]. Основное же внимание будет уделено технике выполнения совмещенных кардиологических исследований. Кроме того, в настоящей статье не будут рассматриваться методические аспекты выполнения ПЭТ/КТ-исследований в кардиологии.

В основу данной работы легли рекомендации Североамериканского общества ядерной медицины и молекулярных изображений, Североамериканского общества ядерной кардиологии, Общества сердечно-сосудистой компьютерной томографии [3], а также принципы, изложенные в совместной позиции Европейского общества ядерной медицины, Европейского радиологического общества, Европейского совета по ядерной медицине [4].

## Показания к совмещенным кардиологическим исследованиям

Показаниями к проведению совмещенных кардиологических

исследований являются: 1) коррекция поглощения при радионуклидном исследовании перфузии миокарда; 2) совмещенная оценка миокардиальной перфузии и кальциноза коронарных артерий; 3) сопоставление локализации зон нарушенной миокардиальной перфузии и топографии коронарных артерий; 4) оценка функциональной (гемодинамической) значимости стенозов коронарных артерий; 5) визуализация жизнеспособности миокарда; 6) исследование воспалительных процессов.

## Отбор пациентов на исследование

Решение о целесообразности проведения исследования принимает лечащий врач (кардиолог или терапевт) или совместно врач-радиолог (рентгенолог) и лечащий врач. Противопоказания для ОФЭКТ сердца и КТ-коронарографии (КТКГ) следующие [5–7]: беременность (независимо от срока); нестабильное состояние (острый инфаркт миокарда, декомпенсация сердечной недостаточности, выраженная гипотония); недопустимые для сканера размеры тела пациента; невозможность обеспечения венозного доступа; фибрилляция предсердий; частая желудочковая или

предсердная экстрасистолия; невозможность задержки дыхания; выраженная аллергия или анафилаксия на йодсодержащие контрастные вещества в анамнезе; почечная недостаточность; противопоказания к использованию бета-блокаторов (бронхоспастические заболевания в стадии обострения, выраженный стеноз аортального клапана).

### **Подготовка пациента и меры предосторожности**

Подготовка к радионуклидному исследованию или КТ-исследованию как части гибридного исследования проводится так же, как к изолированному исследованию:

1. Процедура выполняется натощак (исключить прием пищи минимум за 4 ч до исследования).

2. Должны отсутствовать противопоказания к нагрузочному тестированию или фармакологическим стресс-тестам, а также к бета-блокаторам и нитроглицерину.

3. Кофеинсодержащие продукты (кофе, чай, кофеинсодержащие медикаменты, энергетические напитки и др.) должны быть исключены как минимум за 12 ч до ПСМ и КТКГ.

4. При выполнении КТКГ у пациентов с легкой аллергией в анамнезе необходима премедикация: преднизолон 50 мг перорально за 13, 7 и 1 ч до контрастирования в комбинации с дифенгидрамом 50 мг перорально за 1 ч до контрастирования [8]. Пациентам с выраженной аллергией или анафилаксией в анамнезе исследование противопоказано.

5. Для выполнения КТКГ необходимо использовать внутривенный периферический катетер (размер 20 G, в идеале 18 G), для ПСМ достаточно тонкой внутривенной линии.

6. При проведении КТКГ пациент должен сотрудничать с врачом в плане задержки дыхания.

7. При проведении гибридного исследования очень важно учитывать взаимодействие между

различными фармакологическими средствами. Нежелательно использовать бета-блокаторы перед выполнением ПСМ. Противопоказана комбинация препаратов на основе фосфодиэстеразы (силденафил и варденафил в течение 24 ч, а тадалафил в течение 48 ч) с нитроглицерином [9]. Дипиридамоксодержащие препараты не следует использовать как минимум за 48 ч до фармакологического тестирования с применением аденозина или дипиридамола. Использование кофеинсодержащих медикаментов может лимитировать вазодилатационный эффект фармакологических агентов и снижать таким образом чувствительность ПСМ в отношении идентификации ишемии. Метформин должен быть отменен за 48 ч до КТКГ и вновь назначен после оценки функции почек.

8. При проведении нагрузочных тестов пациенты должны быть подготовлены к записи ЭКГ.

9. Помещения, где выполняются совмещенные ОФЭКТ/КТ-исследования, должны быть оснащены всем необходимым оборудованием и медикаментами для оказания реанимационных мероприятий.

### **Радиофармацевтические препараты**

Наиболее часто используемыми для ПСМ радиофармацевтическими препаратами (РФП) являются  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрил (зарегистрирован в РФ под названием Технетрил) и  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрафосмин (зарегистрирован в РФ под названием Myoview). Препараты на основе  $^{99m}\text{Tc}$  обеспечивают высокое качество изображения (в связи с низким рассеянием излучения) и низкую лучевую нагрузку на пациента.

### **Оборудование**

Для ОФЭКТ/КТ используют классические гамма-камеры с кристаллами на основе йодида натрия или новые ОФЭКТ-сканеры

с твердотельными детекторами: кадмий-цинк-теллуриды или активированными таллием йодид-цезиевыми. Для выполнения КТКГ необходимы КТ-сканеры, оснащенные 64 и более рядами детекторов. При этом рекомендованное пространственное разрешение 0,4–0,6 мм, а временное разрешение – 500 мс или менее (предпочтительное  $\leq 350$  мс) [7, 8].

### **Параметры записи изображений**

При проведении ПСМ с комплексами технеция наиболее часто используют двухдневный протокол, предполагающий выполнение двух инъекций РФП с одинаковой дозой (952–1110 МБк/25–30 мКи), или однодневный протокол (низкодозовое исследование в покое и высокодозовое на нагрузке) [5]. Исследование только на нагрузке может сократить сроки диагностики, лучевую нагрузку и стоимость исследования. В ряде работ показано, что нормальный результат нагрузочной ПСМ эквивалентен нормальному результату ПСМ в формате «нагрузка-покой» в плане стратификации риска у пациентов с низкой вероятностью ИБС [10, 11].

Типичный протокол записи представлен в таблице 1 [5].

### **Коррекция поглощения гамма-квантов по данным КТ**

Для КТ-коррекции поглощения трансмиссионное исследование выполняют без внутривенного контрастирования, задержки дыхания и ЭКГ-синхронизации, срезами толщиной ~5 мм [12]. Если ПСМ проводится по двухдневному протоколу, то на второй день повторять трансмиссионный скан для коррекции поглощения не рекомендуется из соображений снижения лучевой нагрузки. Коррекцию поглощения гамма-квантов мягкими тканями грудной клетки обычно осуществляют на гибридных сканерах, но можно пользоваться и КТ-сканом, полученным на

Примерный протокол проведения перфузионной сцинтиграфии миокарда

Параметр исследования	Покой	Нагрузка
Доза	29–444 МБк*	810–1330 МБк*
Время между инъекцией РФП и исследованием	30–60 мин	15–60 мин
Энергетическое окно	15–20%, симметричное	15–20%, симметричное
Коллиматор	Низкоэнергетический, высокого разрешения	Низкоэнергетический, высокого разрешения
Орбита вращения детекторов	180° (от 45° RAO до 45° LPO)	180° (от 45° RAO до 45° LPO)
Матрица сбора данных**	64 × 64 128 × 128	64 × 64 128 × 128
Число проекций	60–64	60–64
Время на проекцию, с	Не менее 25	Не менее 20
ЭКГ-синхронизация	Рекомендована	Необходима
Число кадров на сердечный цикл	8 (предпочтительнее 16)	
Коррекция поглощения	Сбор данных для коррекции поглощения гамма-квантов выполняют до или после сканирования	

\* При использовании новых ОФЭКТ-сканеров на основе твердотельных детекторов и новых программных алгоритмов реконструкции изображений могут быть применены меньшие дозы РФП.

\*\* При использовании новых ОФЭКТ-сканеров на основе твердотельных детекторов могут быть использованы иные матрицы сбора данных.

Примечание. RAO – правая переднекосая проекция; LPO – левая заднекосая проекция.

отдельном компьютерном томографе, и выполнять совмещение программными средствами [13]. Однако корректность последнего подхода изучена недостаточно, а сам подход используется редко.

### КТ-коронарография

В аспекте гибридного исследования рекомендуется сначала выполнять ПСМ, а затем КТКГ. Выбирая фармакологический агент для стресс-тестирования, необходимо отдавать предпочтение вазодилататорам, а не добутамину, так как он оказывает более выраженное хронотропное действие.

На гибридных томографах КТКГ проводится по стандартным протоколам [7, 8]. Основные параметры сканирования могут варьировать в зависимости от телосложения пациента, его сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, ритма, типа сканера и т. д. Первым этапом КТ-исследования является выполнение топограммы (в передней и боковой проекциях) для позиционирования сердца и определения начала и конца скани-

рования. Для контрастирования коронарного русла рекомендуется использовать йодсодержащие контрастные вещества с концентрацией йода 350 мг/мл или более. Сначала внутривенно при помощи автоматического инжектора вводят 50–120 мл контрастного вещества со скоростью 4–7 мл/с, затем 40 мл физиологического раствора. Введение физиологического раствора используют для сохранения компактности болюса, а также с целью «вымывания» контрастного вещества из правых отделов сердца, что уменьшает линейные артефакты на правой коронарной артерии. Сканирование при КТКГ происходит от точки, находящейся на 2,5–5 см выше корня аорты, до точки на 2,5–5 см ниже основания сердца. Для снижения ЧСС до значений 65 уд/мин или менее рекомендуется использовать пероральные или инъекционные бета-блокаторы. Кроме того, непосредственно перед выполнением КТКГ рекомендуется однократное использование нитроглицерина 0,4 мг (таблетки или спрей), что улучшает визуа-

лизацию мелких ветвей коронарных артерий.

### Методические аспекты совмещения радионуклидного и КТ-исследований

В настоящее время совмещение радионуклидных и КТ-изображений может быть выполнено с использованием данных, полученных как на гибридных (ОФЭКТ/КТ), так и на отдельных сканерах. Совмещенные изображения представляют собой слияние трансмиссионного скана, полученного для коррекции поглощения, с радионуклидным изображением сердца или результаты КТКГ и радионуклидного исследования перфузии миокарда. Рентгеновские компьютерные томограммы обычно анализируют в серошкальном отображении, а радионуклидные – в цветной гамме. Современное программное обеспечение дает возможность совмещать КТ и эмиссионные изображения в автоматическом режиме [14]. Такое программное обеспечение позволяет при необходимости

выполнить ручную коррекцию совмещаемых изображений. Точное совмещение изображений по трем осям важно для корректного построения карты коррекции поглощения.

### **КТ-коронарография и перфузионная сцинтиграфия миокарда**

Перфузионная сцинтиграфия миокарда и КТКГ могут быть проведены последовательно на гибридном томографе или же на отдельных КТ- и ОФЭКТ-системах [13]. Для совмещения данных ПСМ специализированное программное обеспечение сегментирует изображение коронарных артерий и накладывает его на трехмерную модель перфузии миокарда левого желудочка [15], что позволяет оценить отношение топографии коронарных артерий к расположению зон гипоперфузии [13, 16].

### **Возможные источники ошибок при выполнении совмещенного ОФЭКТ/КТ-исследования**

Наиболее частыми источниками ошибок в гибридных исследованиях являются артефакты от некорректного совмещения трансмиссионных и эмиссионных изображений, артефакты движения при проведении КТ-коррекции поглощения и КТКГ. Повторное совмещение изобра-

жения с использованием специализированных программных пакетов может быть проведено для коррекции данного вида ошибок в том случае, если трансмиссионный и эмиссионный сканы не содержат артефактов движения и имеют хорошее качество. Однако если трансмиссионный и/или эмиссионный сканы содержат артефакты движения, исправить эти ошибки с использованием программных средств невозможно, и исследование необходимо выполнить повторно. В связи с этим пациент не должен двигаться в течение всего времени его проведения. Медицинский персонал должен инструктировать пациента и внимательно наблюдать за ним во время исследования, и в случае произвольных или непроизвольных движений (кашель, чихание) пациента необходимо, не снимая его со стола, убедиться в наличии или отсутствии артефактов на изображениях. Движения пациентов во время КТ-исследования могут приводить к появлению линейных артефактов. Артефакты от движения коронарных артерий возможно минимизировать, используя бета-блокаторы за счет снижения ЧСС. При этом следует иметь в виду, что площадь и выраженность нарушений перфузии по данным ПСМ может снижаться у пациентов, получающих бета-блокаторы [17].

### **Формирование диагностического заключения**

При описании гибридного исследования методы, находки и интерпретацию следует излагать совместно (табл. 2). Методическая часть заключения должна содержать информацию о параметрах нагрузочного тестирования при выполнении ПСМ, параметры записи КТ сердца [18–20]. Полученные данные описывают с использованием стандартной терминологии [21]. Результаты анализа перфузионных сцинтиграмм и КТКГ должны быть отражены в различных разделах заключения. При выполнении КТ-исследования области сердца достаточно часто определяются случайные экстракардиальные находки [22]. Клинически незначимые находки можно отразить лишь в описании, не включая их в заключение, в то время как значимую патологию (примерно в 5% случаев) следует вынести в заключение. Заключение должно содержать основные результаты ПСМ и КТКГ с интерпретацией и возможными рекомендациями.

### **Вопросы лучевой нагрузки и радиационной безопасности**

В соответствии с принципом ALARA (As Low As Reasonably Achievable) лучевая нагрузка на

**Рекомендации по формированию диагностического заключения по результатам совмещенного ОФЭКТ/КТ-исследования**

Таблица 2

Параграф диагностического заключения	Комментарий
Анамнез	Анамнез коронарной патологии или вмешательств на коронарных артериях (баллонная ангиопластика и стентирование, коронарное шунтирование)
Медикаментозная терапия	Перечисление всех фармакологических препаратов, которые на сегодняшний день использует пациент
Перфузионная сцинтиграфия миокарда	Тип и доза РФП, тип диагностического прибора, вид нагрузочного теста, изменения гемодинамики и ЭКГ при проведении нагрузочного теста
Рентгеновская компьютерная томография	Техника выполнения коррекции поглощения гамма-квантов, КТ-коронарографии. Дозы бета-блокаторов, нитроглицерина (если использовались)
Описание	Результаты ПСМ / КТ-коронарографии
Заключение	Общая характеристика сцинтиграфического исследования/КТ-исследования. Локализация дефекта перфузии по отношению к коронарным артериям. Пояснения, рекомендации

пациента должна быть минимальной для получения качественного диагностического изображения. В рамках совмещенного исследования снижение лучевой нагрузки включает в себя изменение параметров записи скintiграфической и КТ-диагностических процедур. Лучевая нагрузка при этом определяется несколькими факторами, что делает ее точное количественное определение довольно сложным.

Лучевая нагрузка при ПСМ и КТ-исследовании представле-

на в таблице 3 [23]. Некоторые подходы к снижению лучевой нагрузки при скintiграфическом, КТ- и гибридном исследовании отражены в таблице 4.

Если оборудование позволяет, лучевую нагрузку можно снизить, используя меньшие дозы РФП. Каждая диагностическая процедура уникальна, и методика снижения лучевой нагрузки с сохранением хорошего качества изображений также должна быть сугубо индивидуальной. Диапазоны доз, представленные в дан-

ной статье, следует рассматривать как рекомендательные. Из соображений лучевой нагрузки доза РФП в каждом случае может быть пересмотрена (см. табл. 1, 3, 4). Снижение вводимой дозы важно не только для пациентов, но и для персонала лечебного учреждения, для тех, кто контактирует с пациентами.

### Заключение

Достижения последних нескольких лет способствовали появлению возможности неинва-

Таблица 3

Лучевые нагрузки для взрослых пациентов

РФП и вид исследования	Вводимая активность		Лучевая нагрузка
	МБк	мКи	
<sup>99m</sup> Tc-МИБИ (покой)	296–444	8–12	**
<sup>99m</sup> Tc-МИБИ (нагрузка)	888–1332	24–36	***
<sup>99m</sup> Tc-тетрафосмин (покой)	296–444	8–12	**
<sup>99m</sup> Tc-тетрафосмин (нагрузка)	888–1332	24–36	**
<sup>201</sup> Tl	111–185	3–5	***
КТ-топограмма	–	–	*
КТ-коррекция поглощения	–	–	*
КТ-определение кальциноза коронарных артерий	–	–	**
КТ-коронарография	–	–	**

\* Относительная лучевая нагрузка 0,1–1,0 мЗв; \*\* 1–10 мЗв; \*\*\* 10–30 мЗв.

Таблица 4

Пути снижения лучевой нагрузки при скintiграфическом, КТ- и комбинированном исследовании

Процедура	Подход	Комментарий
Перфузионная скintiграфия миокарда [24]	Расчет дозы РФП по весу пациента	У пациентов с малым весом можно уменьшить дозу РФП
	Использование низких доз РФП	Новые гамма-камеры с твердотельными детекторами позволяют сократить время записи и уменьшить дозу вводимого РФП [25]. Новые алгоритмы реконструкции [26] дают возможность сократить время записи более чем в 2 раза, что позволяет уменьшить дозы РФП при сохранении стандартного времени записи
	Выполнение ПСМ только на нагрузке	Исследование в покое можно не выполнять при нормальном результате стресс-исследования у пациентов с низким и средним риском ИБС
	Проспективная ЭКГ-синхронизация	Когда это возможно, необходимо использовать проспективную ЭКГ-синхронизацию [27]
Рентгеновская компьютерная томография [28]	ЭКГ-модуляция дозы	Уменьшение силы тока на трубке во время систолы позволяет снизить лучевую нагрузку на ~25–40% в зависимости от ЧСС
	Уменьшение напряжения на трубке	У пациентов с низкой массой тела возможно снижение напряжения со 120 до 100 кВ, что приводит к ~53%-му снижению дозы облучения [28, 29]
	Уменьшение тока на трубке и итеративная реконструкция	Использование низкого тока на трубке в сочетании с адаптивной статистической итеративной реконструкцией минимизирует шум на изображениях, при этом сохраняя качество исследования
ОФЭКТ/КТ	Персонализированный протокол	Например, использование проспективной ЭКГ-синхронизации и низкодозового скintiграфического исследования

живной диагностики поражения коронарных артерий при помощи совмещенных ОФЭКТ/КТ-томографов. Для успешного использования гибридных технологий от врачей-радиологов и рентгенологов требуется четкое понимание возможностей, ограничений, методологии выполнения обследования на всех этапах процесса – от показаний к тому или иному виду исследования до интерпретации изображений и подготовки заключения.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Данная работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 14-15-00178).

#### Литература / References

1. Короткевич А.А., Коков А.Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015; 1: 5–9. [Korotkevich A.A., Kokov A.N. Hybrid technologies of radiation diagnostics of ischemic heart disease: current possibilities and perspectives. *Kompleksnyye Problemy Serdechno-sosudistykh Zabolevaniy (Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Russian journal)*. 2015; 1: 5–9 (in Russ.).]
2. Hesse B., Tägil K., Cuocolo A., Anagnostopoulos C., Bardiés M., Bax J. et al. EANM/ESC Group. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005; 32 (7): 855–97.
3. Dorbala S., Di Carli M.F., Delbecke D., Abbara S., DePuey E.G., Dilsizian V. et al. SNMMI/ASNC/SCCT guideline for cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0. *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (8): 1485–507.
4. Flotats A., Knuuti J., Gutberlet M., Marcassa C., Bengel F.M., Kaufmann P.A. et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT – a joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011; 38: 201–12.
5. Holly T.A., Abbott B.G., Al-Mallah M., Calnon D.A., Cohen M.C., Di Filippo F.P. et al. Single photon-emission computed tomography. American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) Imaging Guidelines For Nuclear Cardiology Procedures. *J. Nucl. Cardiol.* 2010; 17 (5): 941–73.
6. Rodgers G.P., Ayanian J.Z., Balady G., Beasley J.W., Brown K.A., Gervino E.V. et al. American College of Cardiology/American Heart Association clinical competence statement on stress testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *Circulation*. 2000; 102: 1726–38.
7. Mark D.B., Berman D.S., Budoff M.J., Carr J.J., Gerber T.C., Hecht H.S. et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010; 121: 2509–43.
8. Abbara S., Arbab-Zadeh A., Callister T.Q., Desai M.Y., Mamuya W., Thomson L. et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2009; 3: 190–204.
9. Kloner R.A. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on alpha-blocker interactions. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96 (12B): 42M–46M.
10. Chang S.M., Nabi F., Xu J., Raza U., Mahmarian J.J. Normal stress-only versus standard stress/rest myocardial perfusion imaging: similar patient mortality with reduced radiation exposure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 221–30.
11. Duvall W.L., Wijetunga M.N., Klein T.M., Godbold J., Croft L.B., Henzlova M.J. The prognosis of a normal stress-only Tc-99m myocardial perfusion imaging study. *J. Nucl. Cardiol.* 2010; 17: 370–7.
12. Dilsizian V., Bacharach S.L., Beanlands R.S., Bergmann S.R., Delbecke D., Gropler R.J. et al. PET myocardial perfusion and metabolism clinical imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2009; 16 (4): 651.
13. Gaemperli O., Schepis T., Valenta I., Husmann L., Scheffel H., Duerst V. et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: clinical experience. *J. Nucl. Med.* 2007; 48: 696–703.
14. Dey D., Slomka P.J., Hahn L.J., Kloiber R. Automatic three-dimensional multimodality registration using radionuclide transmission CT attenuation maps: a phantom study. *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 448–55.
15. Gaemperli O., Schepis T., Kalff V., Namdar M., Valenta I., Stefani L. et al. Validation of a new cardiac image fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2007; 34: 1097–106.
16. Javadi M.S., Lautamaki R., Merrill J., Voicu C., Epley W., McBride G. et al. Definition of vascular territories on myocardial perfusion images by integration with true coronary anatomy: a hybrid PET/CT analysis. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 198–203.
17. Reyes E., Stirrup J., Roughton M., D'Souza S., Underwood S.R., Anagnostopoulos C. Attenuation of adenosine-induced myocardial perfusion heterogeneity by atenolol and other cardioselective beta-adrenoceptor blockers: a crossover myocardial perfusion imaging study. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 1036–43.
18. Raff G.L., Abidov A., Achenbach S., Berman D.S., Boxt L.M., Budoff M.J. et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2009; 3: 122–36.
19. Douglas P.S., Hendel R.C., Cummings J.E., Dent J.M., Hodgson J.M., Hoffmann U. et al. ACCF/ACR/

- AHA/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR 2008 health policy statement on structured reporting in cardiovascular imaging. Endorsed by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Circulation*. 2009; 119 (1): 187–200.
20. Hendel R.C., Budoff M.J., Cardella J.F., Chambers C.E., Dent J.M., Fitzgerald D.M. et al. ACC/AHA/ACR/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SIR 2008 key data elements and definitions for cardiac imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Cardiac Imaging). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 91–124.
  21. Weigold W.G., Abbara S., Achenbach S., Arbab-Zadeh A., Berman D., Carr J.J. et al. Standardized medical terminology for cardiac computed tomography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2011; 5: 136–44.
  22. Husmann L., Tatsugami F., Aeppli U., Herzog B.A., Valenta I., Veit-Haibach P. et al. Prevalence of non-cardiac findings on low dose 64-slice computed tomography used for attenuation correction in myocardial perfusion imaging with SPECT. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2009; 25: 859–65.
  23. International Commission on Radiological Protection. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: Addendum 2 to ICRP publication 53. *Ann. ICRP*. 1998; 28 (3): 1–126.
  24. Einstein A.J., Moser K.W., Thompson R.C., Cerqueira M.D., Henzlova M.J. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation*. 2007; 116 (11): 1290–305.
  25. Sharir T., Slomka P.J., Hayes S.W., DiCarli M.F., Ziffer J.A., Martin W.H. et al. Multicenter trial of high-speed versus conventional single-photon emission computed tomography imaging: quantitative results of myocardial perfusion and left ventricular function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1965–74.
  26. DePuey E.G., Bommireddipalli S., Clark J., Thompson L., Srouf Y. Wide beam reconstruction “quarter-time” gated myocardial perfusion SPECT functional imaging: a comparison to “full-time” ordered subset expectation maximum. *J. Nucl. Cardiol.* 2009; 16: 736–52.
  27. Labounty T.M., Leipsic J., Min J.K., Heilbron B., Mancini G.B., Lin F.Y. et al. Effect of padding duration on radiation dose and image interpretation in prospectively ECG-triggered coronary CT angiography. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 194: 933–7.
  28. Hausleiter J., Meyer T., Hermann F., Hadamitzky M., Krebs M., Gerber T.C. et al. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*. 2009; 301 (5): 500–7.
  29. Achenbach S., Marwan M., Ropers D., Schepis T., Pflederer T., Anders K. et al. Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (3): 340–6.

Поступила 18.11.2015

Принята к печати 28.03.2016

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Information about authors:

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

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

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

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

Received 1 June 2016  
Accepted 29 June 2016

## Введение

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

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

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

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

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

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

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

### Острые побочные реакции при использовании ГМРКС

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

переходящими в тяжелые состояния, включая шок.

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

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

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

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

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

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

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

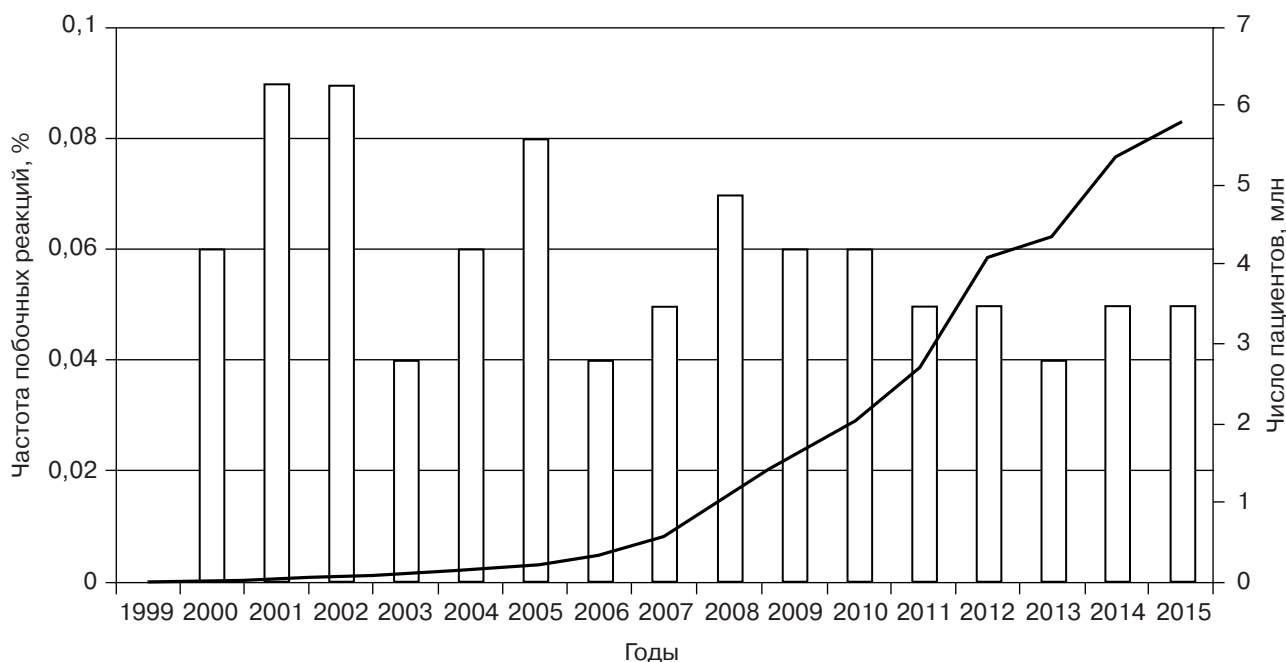
Высокая степень безопасности неионных ГМРКС на примере препарата второго поколения гадобутрола была подтверждена результатами проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования GARDIAN (Gadovist in Routine Diagnostic MRI – Administration in Non-selected Patients – Гадовист при применении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

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

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

В результате проведения исследования II–IV фазы было установлено, что для гадобутрола (6809 случаев) и препаратов сравнения – гадопентетовой кислоты ( $n = 1097$ ), гадодамида ( $n = 150$ ), гадоверсетамид (227), гадотеридола ( $n = 555$ ) и гадотеровой кислоты ( $n = 155$ ) частота побочных явлений в обеих группах одинакова: наиболее часто встречалась тошнота (0,7%), остальные побочные реакции наблюдались реже (0,3% и менее) [10]. Реакции гиперчувствительности (тяжелой степени, включая смерть) были спорадическими (менее 0,1%) в обеих группах. Значительно более низкая частота побочных реакций при постмаркетинговом использовании гадобутрола, чем при проведении клинических исследований II–IV фазы, связана с субъективными факторами оценки этих реакций и разными мотивационными факторами при составлении отчетов. Результаты исследования подтвердили хорошую переносимость и высокое качество контрастирования при использовании препарата Гадовист в стандартных дозировках по широкому спектру показаний в разнообразных популяционных группах.

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



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

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

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

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

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

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

Для всех внеклеточных ГМРКС время полувыведения у здоровых добровольцев составляет около

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

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

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

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

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

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

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

Термодинамическая константа стабильности хелатов металлов

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

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

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

Физиологическую роль кинетических процессов для ГМРКС

Таблица 1

Параметры термодинамической стабильности линейных хелатов ГМРКС [20]

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

Параметры кинетической стабильности ГМРКС [20]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Клинические симптомы НСФ следующие [37]:

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

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

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

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

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

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

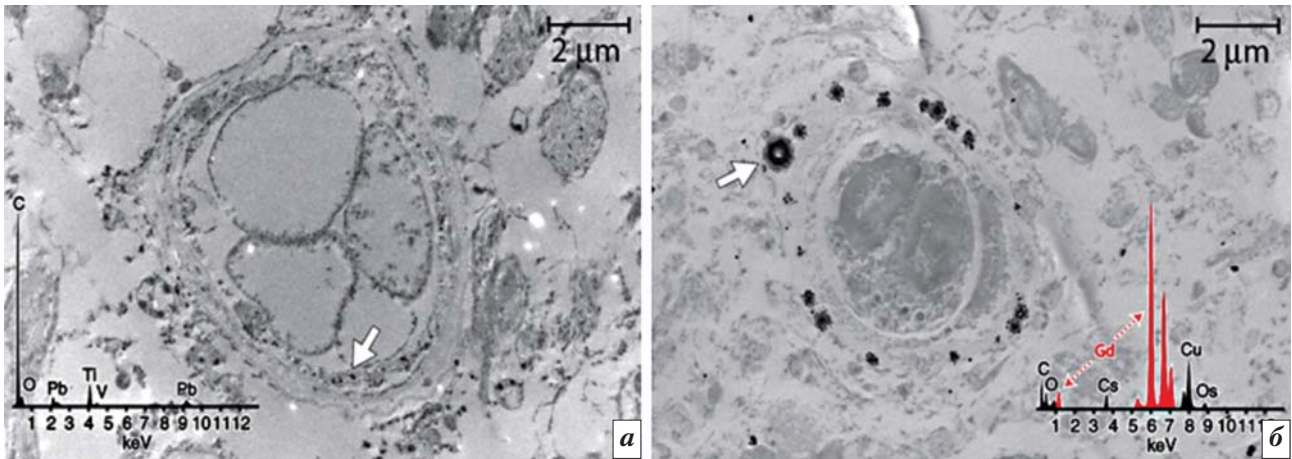
В 2014 г. Y. Errante et al. [41] в своем исследовании указали на зависимость увеличения интенсивности сигнала (ИС) в зубчатом ядре мозжечка от кумулятивного эффекта повторных доз линейных ГМРКС у пациентов с рассеянным склерозом или опухолями головного мозга. Авторы предположили сходные механизмы этого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

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

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

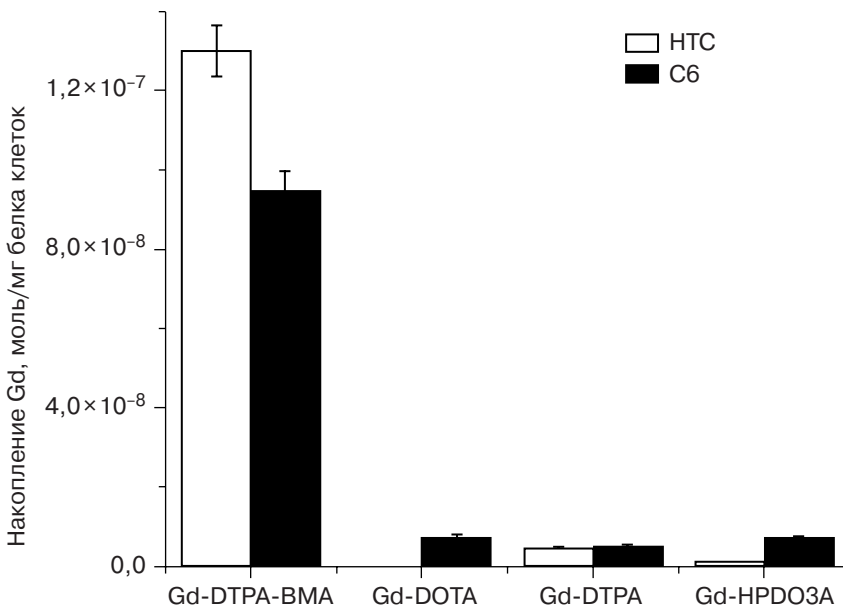
Ранее [45] на культурах клеток было показано, что гадолиний в свободном виде намного лучше проникает в клетки, чем в составе хелаторов. При инкубации Gd-DTPA, Gd-DOTA, Gd-HPDO3A или Gd-DTPA-BMA в концентрации 1,5 мМ в течение 4 ч при 37 °С с культивируемыми клетками глиомы крыс (С6) или гепатомы крыс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

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Заключение**

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

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

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

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

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **Финансирование**

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### **Литература / References**

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

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

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

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

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

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

Поступила 01.06.2016  
Принята к печати 29.06.2016