РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

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

Главный редактор д. м. н., профессор, вице-президент РОРР **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 РОРР **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 РОРР, президент Европейского конгресса радиологов (2014 г.) **В.Е. Синицын** (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 РОРР **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(5) *сентябрь–октябрь 2016*

RUSSIAN SOSIETY OF RADIOLOGY

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

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(5) *September–October 2016*

Содержание–Contents

Оригинальные статьи

Охотников О.И., Яковлева М.В.
Ультразвуковая и рентгенохолангиографическая диагностика синдрома Мириззи — 261

Ахатов А.Ф., Рыжкин С.А., Михайлов М.К.
Опыт использования магнитно-резонансной томографии матки и ее придатков с контрастированием в качестве альтернативы рентгеновской гистеросальпингографии — 268

Чернядьев С.А., Чернооков А.И., Гребенев Е.А., Сивкова Н.И., Жиляков А.В., Бабушкин Д.А., Коробова Н.Ю., Виноградов О.А.
Особенности патологических изменений фиброзно-хрящевых тканей коленного сустава у больных с кистой Бейкера — 274

Волкова О.Ю., Мечетина Л.В., Таранин А.В., Заборонок А.А., Nakai K., Лежнин С.И., Фролов С.А., Касатов Д.А., Макаров А.Н., Сорокин И.Н., Сычева Т.В., Щудло И.М., Таскаев С.Ю.
Влияние нейтронного излучения на жизнеспособность опухолевых клеток, культивируемых в присутствии изотопа бора ^{10}B — 283

Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б.
Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла — 289

Клинические случаи

Никитин М.М., Пузько А.С., Сенчихин П.В., Глотов А.А.
Современные методы диагностики и контроля эффективности лечения впервые выявленного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью — 296

Original Articles

Okhotnikov O.I., Yakovleva M.V.
Ultrasound and X-ray-cholangiography diagnostic of Mirizzi syndrome — 261

Akhatov A.F., Ryzhkin S.A., Mikhaylov M.K.
The experience of using magnetic resonance imaging of the uterus and its appendages as an alternative to X-ray hysterosalpingography — 268

Chernyad'ev S.A., Chernookov A.I., Grebenev E.A., Sivkova N.I., Zhilyakov A.V., Babushkin D.A., Korobova N.Yu., Vinogradov O.A.
Features of pathological changes of fibro-cartilaginous tissue knee in patients with Baker cyst — 274

Volkova O.Yu., Mechetina L.V., Taranin A.V., Zaboronok A.A., Nakai K., Lezhnin S.I., Frolov S.A., Kasatov D.A., Makarov A.N., Sorokin I.N., Sycheva T.V., Shchudlo I.M., Taskaev S.Yu.
Impact of neutron radiation on the viability of tumor cells cultured in the presence of boron-10 isotope — 283

Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Andreev S.L., Lishmanov Yu.B.
Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease — 289

Clinical Notes

Nikitin M.M., Puz'ko A.S., Senchikhin P.V., Glotov A.A.
Modern methods of diagnostics and control of treatment efficacy new-onset with fibro-cavernous pulmonary tuberculosis, induced with Mycobacterium multidrug-resistant — 296

Содержание–Contents

Миронов С.П., Шульгин Д.Н., Малахов В.В.
Аномальное накопление ^{99m}Tc-пирофосфата в аневризме аорты при остеосцинтиграфии

303

Mironov S.P., Shul'gin D.N., Malakhov V.V.
Unusual ^{99m}Tc-pyrophosphate accumulation in aortic aneurysm detected by bone scintigraphy

Обзоры литературы

Reviews of Literature

Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Зельчан Р.В.
Радионуклидная тераностика злокачественных образований

306

Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Zel'chan R.V.
Radionuclide teranostic of malignancies

Организация службы лучевой диагностики

Service Organization of Radiation Diagnosis

Низовцова Л.А., Тюрин И.Е., Синицын В.Е., Морозов С.П.
Профессиональный стандарт и нерешенные вопросы профессионального образования врача-рентгенолога

314

Nizovtsova L.A., Tyurin I.E., Sinitsyn V.E., Morozov S.P.
Professional standards and unsolved issues of vocational training of radiologists

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, www.iprbooks.ru, 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

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 *Матвеева Е.Н., Непогодина М.В.*
Номер подписан в печать 19.10.2016
Формат 60×88 1/8; Печ. л. 8,0; Усл. печ. л. 7,84; Уч.-изд. л. 7,63
Сверстано и отпечатано в ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8
т. 8-499-236-92-87

Ультразвуковая и рентгенохолангиографическая диагностика синдрома Мириззи

О.И. Охотников[1, 2], д. м. н., профессор кафедры лучевой диагностики и терапии, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2;
М.В. Яковлева[1, 2], к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней

[1] ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, *ул. К. Маркса, 3, Курск, 305041, Российская Федерация;*
[2] БМУ «Курская областная клиническая больница», *ул. Сумская, 45а, Курск, 305007, Российская Федерация*

Ultrasound and X-ray-cholangiography diagnostic of Mirizzi syndrome

O.I. Okhotnikov[1, 2], MD, PhD, DSc, Professor of Department of Medical Radiology, Head of X-ray Surgical Department № 2;
M.V. Yakovleva[1, 2], MD, PhD, Associate Professor of Department of Surgical Diseases

[1] Kursk State Medical University, Ministry of Health of the RF, *ul. Karla Marksa, 3, Kursk, 305041, Russian Federation;*
[2] Kursk Regional Clinical Hospital, *ul. Sumskaya, 45a, Kursk, 305007, Russian Federation*

Цель исследования **– улучшить результаты дооперационной диагностики синдрома Мириззи.**

Материал и методы**. С 2006 по 2015 г. под наблюдением находились 23 пациента с синдромом Мириззи. Верификацию холецистолитиаза, состояние стенки желчного пузыря и степень дилатации желчных путей оценивали сонографически. Желчную декомпрессию осуществляли посредством чрескожной чреспеченочной холангиостомии, выполнявшейся под сочетанным ультразвуковым и рентгеновским контролем по методике Сельдингера самофиксирующимися дренажами pigtail 8 F. В качестве метода прямой визуализации желчных протоков использовали антеградную холангиографию.**

Результаты**. Дооперационно диагноз был верифицирован у 18 (78,3%) пациентов, основываясь на результатах ультразвукового исследования и данных антеградной холангиографии. При I типе синдрома Мириззи (досвищевая форма) выявляли нестандартное сочетание ультразвуковых симптомов: при наличии признаков «высокого» внепеченочного блока желчеоттока (зона ворот печени и конфлюенса печеночных протоков) регистрировали актуальную внутрипузырную желчную гипертензию. Отсутствие перихоледохеальной лимфоаденопатии и очагового поражения печеночной паренхимы в зоне ворот подтверждало доброкачественный характер «высокого» блока желчеоттока. II тип синдрома Мириззи (свищевая форма) характеризовался наличием мегахоледохолитиаза в сочетании с отсутствием внутрипузырной желчной гипертензии. Антеградная холангиография в комплексе с внутрипротоковыми диагностическими манипуляциями катетерами и проводниками и, в некоторых случаях, с холецистографией позволила дифференцировать типы синдрома Мириззи. В 5 случаях синдром Мириззи явился интраоперационной находкой. Антеградный миниинвазивный доступ в желчное дерево использовали у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском для последующих рентгенохирургических вмешательств (литотрипсия, баллонная дилатация большого сосочка двенадцатиперстной кишки, дислокация конкрементов в двенадцатиперстную кишку).**

Objective: **to improve the results of preoperative diagnosis of Mirizzi syndrome.**

Material and methods**. Under our supervision for 2006–2015 we had 23 patients with the Mirizzi syndrome. Verification of cholecystolithiasis, condition of gallbladder's wall and biliary tract dilatation degree was evaluated sonographically. Biliary decompression was realised by percutaneous transhepatic cholangiostomy that was implemented under the combined ultrasonic and X-ray control by the Seldinger technique for self-locking pigtail drainages 8 F. As a method for direct visualization of the bile ducts was used antegrade cholangiography.**

Results**. Preoperative diagnosis was verified in 18 (78.3%) patients, based on the results of ultrasound and data of antegrade cholangiography. In I type of Mirizzi syndrome (prefistule form) was revealed a combination of non-standard ultrasonic symptoms: if there were signs of "high" extrahepatic block of bile ducts (area of liver gate and confluence of hepatic ducts) there was recorded actual intravesical bile hypertension. Lack of lymphadenopathy near the choledoch and focal lesions of liver parenchyma in the goal area confirmed the benign character of the "high" bile ducts block. II type of Mirizzi syndrome (fistula form) was characterized by the presence of megacholelitiasis combined with a lack of intravesical bile hypertension. Antegrade cholangiography in combination with intra-ductal diagnostic catheters and manipulation wires and in some cases with cholecystography allowed to differentiate types of Mirizzi syndrome. In 5 cases Mirizzi syndrome was an intraoperative finding. Antegrade minimal-invasive access to the biliary tree was used in patients with high risk of surgery for subsequent X-ray interventions (lithotripsy, balloon dilatation of major duodenal papilla, dislocation of stones to the duodenum).**

Conclusions**. Effective preoperative diagnosis of Mirizzi syndrome can be successful more than in half cases of the combined use of ultrasonography of the biliary tract and the results of antegrade dynamic cholangiography. That was carried out through percutaneous transhepatic cholangiostomy in conjunction with**

***Заключение*. Эффективная дооперационная диагностика синдрома может быть успешной более чем в половине случаев при комбинированном использовании ультрасонографии билиарного тракта и результатов динамической антеградной холангиографии, проводимой через чрескожную чреспеченочную холангиостому в сочетании с дополнительными внутрипросветными диагностическими манипуляциями (проводниковая и катетерная ревизия и пальпация).**

Ключевые слова: синдром Мириззи; желчные протоки; ультразвуковое исследование; чрескожная чреспеченочная холангиостомия; антеградная холангиография; билиобилиарный свищ.

Для цитирования: Охотников О.И., Яковлева М.В. Ультразвуковая и рентгенохолангиографическая диагностика синдрома Мириззи. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 261–7. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-261-267

Для корреспонденции: Охотников Олег Иванович; E-mail: oleg_okhotnikov@ mail.ru

additional diagnostic intraluminal manipulations (wires and catheter inspection and palpation).

***Index terms: Mirizzi syndrome; bile ducts; ultrasound; transcutaneous transhepatic cholangiostomy; antegrade cholangiography; biliobiliary fistula*.**

For citation: Okhotnikov O.I., Yakovleva M.V. Ultrasound and X-ray-cholangiography diagnostic of Mirizzi Syndrome. V*estnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (5): 261–7 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-261-267

For correspondence: Oleg I. Okhotnikov; E-mail: oleg_okhotnikov@ mail.ru

Information about authors:

Okhotnikov O.I., http://orcid.org/0000-0002-6685-3183

Yakovleva M.V., http://orcid.org/0000-0003-3452-6652

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 19 May 2016

Accepted 14 June 2016

Введение

Синдром Мириззи – сопряженное с желчнокаменной болезнью патологическое состояние, характеризующееся синдромом механической желтухи, обусловленным компрессией извне или обструкцией изнутри общего печеночного или общего желчного протока; остается одной из наиболее сложных проблем билиарной хирургии. Распространенность этого синдрома невелика и составляет 0,18–0,98% среди пациентов, подвергшихся холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни в экономически развитых странах, и до 4,7–5,7% в странах Латинской Америки [1–5]. Однако серьезные трудности адекватной дооперационной диагностики, в том числе определения типов синдрома Мириззи, а также дифференцировки с другими заболеваниями, осложненными механической желтухой, заставляют вновь и вновь возвращаться к этой проблеме.

Своеобразие нозологической диагностики обсуждаемой патологии определяется в том числе тем, что доминирующим в клинической картине является синдром механической желтухи – ургентное хирургическое состояние, существенно ограничивающее во времени диагностические мероприятия. С другой стороны, досвищевая и свищевая формы синдрома Мириззи требуют существенно отличающихся между собой методов лечения – от типичной холецистэктомии, выполняемой лапароскопически, до сложной билиодигестивной реконструкции. При этом очевидно, что диагностические проблемы не следует, по возможности, перекладывать на интраоперационный этап.

Материал и методы

В 2006–2015 гг. под нашим наблюдением находились 4423 пациента с желчнокаменной болезнью, оперированных в хирургических отделениях Курской областной клинической больницы. У всех больных инструментальное обследование начинали с ультразвукового исследования (УЗИ) органов панкреатобилиарной зоны. Помимо верификации холецистолитиаза и изучения состояния стенки желчного пузыря, оценивали состояние желчных путей. При клинико-лабораторном синдроме желтухи проводили ультразвуковую дифференциальную диагностику синдрома, последовательно отвечая на три традиционных вопроса:

– является ли желтуха механической;

– каков уровень обструкции желчного дерева;

– какова непосредственная причина механической желтухи.

При выявлении механической желтухи с расширением не только внепеченочных желчных путей, но и внутрипеченочных, при гипербилирубинемиии свыше 100 мкмоль/мл, клинической картине холангита, а также мегахоледохолитиазе пациентам выполняли чрескожную чреспеченочную холангиостомию (ЧЧХС) под сочетанным ультразвуковым и рентгеновским контролем по методике Сельдингера самофиксирующимися дренажами pigtail 8 F. Всего пациентам с механической желтухой доброкачественного характера в 2006–2015 гг. выполнено 1188 ЧЧХС, из них 830 – по поводу осложненной желчнокаменной болезни.

Результаты

Среди 4423 пациентов с желчнокаменной болезнью, оперированных в 2006–2015 гг. в Курской областной клинической больнице, синдром Мириззи был диагностирован у 23 (0,52%) человек. При этом дооперационно диагноз был верифицирован у 18 (78,3%) пациентов, основываясь на результатах УЗИ и данных антеградной холангиографии. В 5 случаях синдром Мириззи явился интраоперационной находкой. У этих пациентов по данным ЧЧХС и антеградной холангиографии был верифицирован холедохолитиаз, который не удалось разрешить или не предполагалось разрешать эндоскопически, в связи с чем больные были оперированы традиционно «под прикрытием» холангиостомы,

без дополнительных внутрипротоковых диагностических манипуляций. Лишь в одном случае по данным УЗИ и результатам антеградной холангиографии был установлен ложноположительный диагноз досвищевой формы синдрома Мириззи, интраоперационно оказавшийся холедохолитиазом.

Обсуждение

P.L. Mirizzi в 1948 г. описал спазм общего печеночного протока в ответ на вклинение конкремента в шейку желчного пузыря. Позже под синдромом Мириззи стали понимать синдром механической желтухи, обусловленный опосредованной блокадой гепатикохоледоха конкрементом, фиксированным в проксимальных отделах желчного пузыря или пузырного протока, либо непосредственной окклюзией гепатикохоледоха крупным конкрементом, мигрировавшим из желчного пузыря через патологическое билио-билиарное соустье.

Современная концепция синдрома Мириззи предполагает последовательное развитие в рамках одного заболевания сначала острых, затем хронических воспалительных изменений в стенке желчного пузыря, в зоне его шейки и кармана Гартмана в ответ на персистирующую окклюзию путей оттока из желчного пузыря конкрементом с экстрадуктальной компрессией общего печеночного и (или) общего желчного протока, с последующим формированием билиобилиарного (и билиодигестивного) свища – соустья между желчным пузырем и внепеченочными желчными протоками (и дигестивным трактом), с миграцией в них желчных конкрементов [5–9].

При этом билиобилиарное соустье может быть как экстраанатомическим, – свищ формируется в результате пролежня стенки желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, так и анатомическим – как результат экстремальной дилатации пузырного протока (рис. 1) [10, 11].

Описаны и иные варианты компрессии внепеченочных желчных протоков со стороны желчного пузыря без формирования билио-билиарного свища. В частности, несвищевая форма синдрома (псевдосиндрома) Мириззи может быть вызвана острым некалькулезным холециститом, а также профузным внутрипузырным кровотечением по типу синдрома Дьелафуа [12–14].

Одним из распространенных вариантов классификации синдрома Мириззи является классификация A. Csendes в редакции 2008 г., предполагающая выделение 5 типов синдрома в зависимости от наличия билио-билиарного и билиодигестивного свища, а также выраженности сопутствующей деструкции стенки внепеченочных желчных протоков. В 2012 г. M. Beltran опубликовал сходный вариант этой классификации, предполагающий не только выделение досвищевой формы, а также вариантов формирования билиобилиарного и билиодигестивного свища, но и алгоритмирование лечебной тактики при различных формах синдрома Мириззи [5, 9].

Такая детализация варианта билиобилиарного свища, а также наличия билиодигестивного свища и его осложнений, несомненно, необходима с точки зрения унификации объема реконструктивно-восстановительного вмешательства и варианта его исполнения. Однако четкая стратификация степени поражения желчных путей при свищевой форме синдрома Мириззи, как правило, возможна лишь интраоперационно. Даже несмотря на широкое внедрение в клиническую практику компьютерной и магнитно-резонансной томографии, в диагностике синдрома Мириззи прорыва не произошло. КТ традиционно используют для исключения злокачественного характера механической желтухи, а диагностическая точность МРТ при выявлении синдрома Мириззи в формате MRCP не превышает 50% [15].

Рис. 1. Свищевая форма синдрома Мириззи. Состояние после чрескожной чреспеченочной холангиостомии. Гибкий проводник проведен через билиобилиарное соустье мимо гигантского конкремента в желчный пузырь

Таким образом, с практической точки зрения в клинической деятельности вполне оправданно использование ранней классификации C. McSherry, предполагающей выделение досвищевой и свищевой форм синдрома [6]. Такое разделение в большинстве случаев оказывается достаточным для прогнозирования сложности предстоящего оперативного вмешательства, потенциальной необходимости реконструктивно-восстановительного этапа, сопряженных с этим обстоятельством требований к квалификации оперирующего хирурга и способа выполнения оперативного вмешательства.

Итак, одна из основных проблем синдрома Мириззи – принципиальная возможность его дооперационной диагностики с выделением досвищевой и свищевой форм. Показано, что при отсутствии дооперационного диагноза этого синдрома предпринимаемая рутинная холецистэктомия приводит к повреждению внепеченочных желчных путей с частотой до 17% случаев [16]. При этом дооперационная выявляемость синдрома Мириззи при использовании современных средств инструментальной диаг-

ностики не превышает 62,5% [9, 15, 17].

Традиционно методом инструментальной диагностики первой линии является УЗИ панкреатобилиарной зоны. При этом, по данным литературы, чувствительность метода низка и варьирует в широких пределах (8,3–27%), а диагностическая точность составляет 29% [15, 17, 18]. Вместе с тем именно УЗИ органов брюшной полости является первым методом инструментальной диагностики при подозрении на абдоминальную хирургическую патологию, в частности при дифференциальной диагностике синдрома желтухи.

Мы полагаем, что УЗИ, хотя и не является ведущим методом диагностики синдрома Мириззи, тем не менее позволяет даже на этапе скрининга синдрома механической желтухи аргументированно высказаться в отношении наличия синдрома Мириззи, как в досвищевой форме, так и при наличии свища. В частности, при I типе синдрома Мириззи (досвищевая форма) мы выявляли нестандартное сочетание ультразвуковых симптомов, характеризующих уровень обструкции желчного дерева, а именно при наличии признаков «высокого» внепеченочного блока желчеоттока (зона ворот печени и конфлюенса печеночных протоков) регистрировали актуальную внутрипузырную желчную гипертензию, что обычно свойственно дистальной окклюзии желчных путей (рис. 2). Такая ультразвуковая картина обусловлена тем, что конкремент, блокирующий шейку желчного пузыря, очевидно, провоцирует внутрипузырную желчную гипертензию, зачастую с соответствующими эхосимптомами острого обструктивного холецистита (утолщение и неравномерное расслоение стенки желчного пузыря). При этом перифокальный по отношению к вклиненному в шейку желчного пузыря камню инфильтрат сдавливает внепеченочное желчное дерево краниальнее устья пузырного протока, обусловливая ультразвуковую картину «высокого» (хилиарного) блока желчеоттока. В качестве дополнительного симптома доброкачественного характера «высокого» блока мы рассматривали отсутствие уверенно регистрируемой перихоледохеальной лимфоаденопатии и очагового поражения печеночной паренхимы в зоне ворот печени.

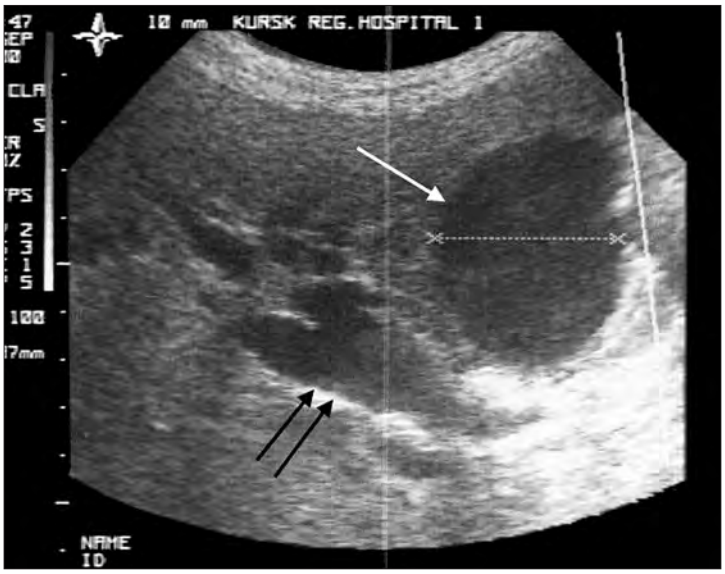


Рис. 2. Эхограмма пациента с досвищевой формой синдрома Мириззи. «Высокий» внепеченочный блок желчеоттока (расширенный конфлюенс печеночных протоков указан черными стрелками) сочетается с дилатированным желчным пузырем (белая стрелка)

Рис. 3. Эхограмма пациента со свищевой формой синдрома Мириззи. Холелитиаз (черная стрелка внизу) в сочетании с дилатацией общего печеночного протока (белая стрелка) на фоне спавшегося желчного пузыря с конкрементом (две черные стрелки)

Свищевая форма синдрома Мириззи характеризовалась наличием мегахоледохолитиаза в сочетании с отсутствием внутрипузырной желчной гипертензии (рис. 3). Такое сочетание ультразвуковых симптомов также нео-

бычно, поскольку традиционно мегахоледохолитиаз, как, впрочем, холедохолитиаз вообще, предполагает блокаду гепатикохоледоха дистальнее устья пузырного протока, имея в виду естественный путь миграции пузырных конкрементов в холедох. При этом закономерно развивается выраженная дилатация желчного пузыря. Однако при синдроме Мириззи мы столкнулись с тем, что формирующийся билио-билиарный свищ оказывался краниальнее устья пузырного протока, а за счет миграции крупного конкремента из просвета желчного пузыря в протоковую систему блокада последней возникала на уровне общего печеночного протока, а не холедоха. При этом желчный пузырь опорожнялся естественным путем в холедох, и дальнейшее поступление в него желчи оказывалось блокированным.

В настоящее время решающее значение в распознавании обсуждаемой патологии сохраняется за методами прямого анте- и (или) ретроградного контрастирования билиарной системы, осуществляемыми посредством эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ) или чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ). Использование миниинвазивных эндоскопических технологий, а также методик интервенционной радиологии позволяет не только оценивать состояние желчного дерева, но и, что не менее важно, перевести первично диагностическую процедуру в лечебную – дренирование желчного дерева ретроградным или антеградным доступом, поскольку синдром механической желтухи, тем более калькулезного генеза, со свойственной ему склонностью к развитию холангита, предполагает экстренную билиарную декомпрессию любым доступным методом. Мы являемся последовательными сторонниками приоритетности антеградного доступа в желчное дерево, поскольку текущий ультразвуковой контроль позволяет максимально обезопасить процедуру от формирования сосудисто-билиарной фистулы, а доступ в желчное дерево реализуется заведомо проксимальнее зоны обструкции, что обеспечивает адекватную декомпрессию желчного дерева. Ретроградный доступ в этом отношении менее предсказуем, особенно при проксимальных окклюзиях желчного дерева. Кроме того, ретроградная декомпрессия желчного дерева обычно предполагает не всегда клинически обоснованные инвазивные вмешательства на большом сосочке двенадцатиперстной кишки (БСДК). Кроме того, назобилиарное дренирование, к сожалению, как правило, кратковременно, а ретроградное эндобилиарное стентирование плохо контролируется с позиций динамического мониторинга за состоянием желчного дерева, что допустимо при использовании стента как завершающего этапа малоинвазивного разрешения холелитиаза, но спорно в качестве его первого этапа.

При контрастном исследовании желчного дерева при синдроме Мириззи непосредственной причиной блокады чаще всего оказывается конкремент, определяемый по классическому симптому «клешни» или дефекту наполнения, ассоциирующимся с конкрементом внепеченочных желчных протоков. Однако при всей своей очевидности неправильная трактовка этого симптома может стать причиной серьезной тактической ошибки при планировании вида и способа хирургического лечения синдрома Мириззи. Так, если при свищевых формах синдрома Мириззи наличие конкремента во внепеченочных желчных путях легко подтверждается при анте- или ретроградных внутрипросветных манипуляциях, то описанная ранее рентгенологическая картина, сочетающаяся с многократными необъяснимыми безуспешными попытками эндоскопической литоэкстракции и баллонной ревизии желчных протоков, не меняющими холангиографическую картину, соответствует досвищевой форме этого синдрома. Конкремент в таком случае лишь «накладывается» на просвет желчных протоков, имитируя феномены «клешни» и дефекта наполнения (рис. 4, 5).

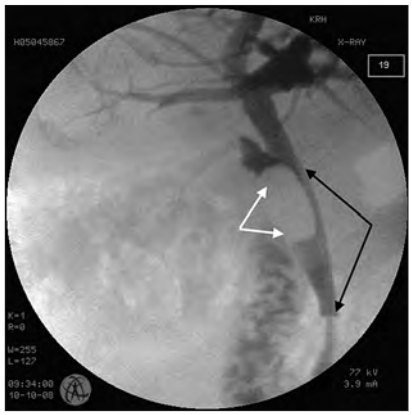


Рис. 4. Досвищевая форма синдрома Мириззи. Конкремент (белые стрелки) экстремально расширенного пузырного протока имитирует холедохолитиаз. При этом диагностический катетер (черные стрелки) свободно проведен мимо конкремента

Рис. 5. Досвищевая форма синдрома Мириззи. Множественные конкременты экстремально расширенного пузырного протока и атрофированного желчного пузыря (стрелки). В просвет желчного пузыря через чрескожную чреспеченочную холецистостому заведен гибкий проводник, подтверждающий внепротоковое расположение конкрементов

Мы полагаем целесообразным обратить внимание на следующие рентгенологические осо-

бенности выявления этого варианта синдрома Мириззи:

– полная окклюзия желчного дерева с типичным симптомом «клешни» при подозрении на синдром Мириззи не является абсолютным подтверждением холедохолитиаза;

– предполагать наличие I типа синдрома Мириззи можно при рентгеноконтрастном выявлении «окклюзирующего» билиарного конкремента в нетипично «высокой» для холедохолитиаза локализации – зоне устья пузырного протока;

– при I типе синдрома Мириззи «окклюзирующий» протоковый конкремент не смещается при его антеградной пальпации проводником или манипуляционным катетером, кроме того, при динамической антеградной холангиографии не удается добиться обтекания конкремента контрастом по наружному (со стороны желчного пузыря) контуру;

– при I типе синдрома Мириззи манипуляционным катетером антеградно удается свободно пройти мимо «окклюзирующего» конкремента по внутреннему контуру (противоположному по отношению к желчному пузырю) в дистальные отделы желчного дерева, не меняя при этом положения конкремента (см. рис. 4, 6).

Таким образом, при УЗИ пациентов с механической желтухой, ориентируясь на семиотику уровня обструкции желчного дерева, а также описанные выше симптомы, можно аргументированно предположить наличие синдрома Мириззи, как в досвищевой, так и свищевой форме. Далее представляется целесообразным выполнить холангиостомию с последующей дифференцировкой досвищевой и свищевой форм, основываясь на результатах антеградного динамического контрастирования желчного дерева в сочетании с несложными внутрипротоковыми диагностическими манипуляциями катетерами и проводниками (см. рис. 1, 4–6). При этом наложенная холангиостома будет являться действенным средством не только адекватной билиарной декомпрессии и санации холангита, но и миниинвазивным доступом в желчное дерево для пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском для последующих рентгенохирургических вмешательств (литотрипсия, баллонная дилатация БСДК, дислокация конкрементов в двенадцатиперстную кишку). В ряде случаев полезным представляется дополнительное чрескожное чреспеченочное дренирование желчного пузыря, позволяющее исследовать желчное дерево в условиях комбинированного контрастирования (холецистография + холангиография) (см. рис. 5, 7).

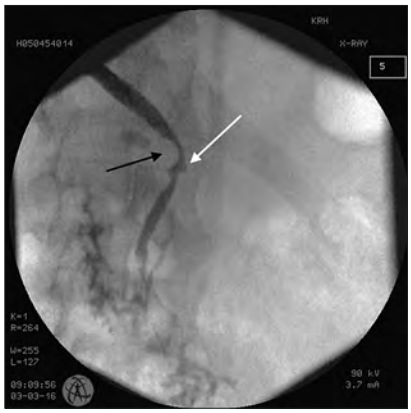


Рис. 6. Досвищевая форма синдрома Мириззи. Манипуляционный катетер (белая стрелка) антеградно проведен мимо «окклюзирующего» конкремента по его внутреннему контуру (черная стрелка)

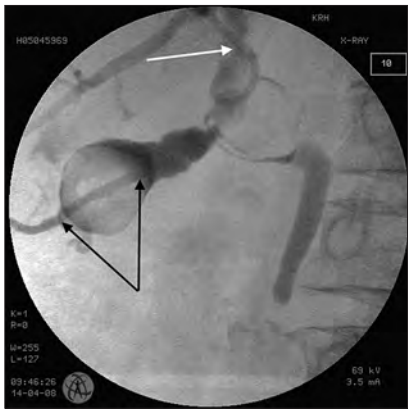


Рис. 7. Свищевая форма синдрома Мириззи. Комбинированная холецистохолангиография через холангиостому (белая стрелка) и холецистостому (черные стрелки)

Заключение

Синдром Мириззи остается актуальной проблемой билиарной хирургии, что обусловлено в том числе конфликтом между относительно низкой дооперационной выявляемостью патологии и настоятельной необходимостью ее диагностики на дооперационном этапе. Эффективная диагностика синдрома может быть успешной более чем в половине случаев при комбинированном использовании УЗИ билиарного тракта и результатов динамической антеградной холангиографии через чрескожную чреспеченочную холангиостому в сочетании с дополнительными внутрипросветными дифференциально-диагностическими манипуляциями (проводниковая и катетерная ревизия и пальпация). При этом даже очевидные рентгенологические симптомы холедохолитиаза без использования этих приемов могут маскировать собой как досвищевую, так и свищевую форму синдрома Мириззи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Chin Xu X.Q., Hong T., Li B.L., Liu W., He X.D., Zheng C.J. Mirizzi syndrome: our experience with 27 cases in PUMC Hospital. *Med. Sci. J.* 2013; 28 (3): 172–7.
2. Elhanafy E., Atef E., Nakeeb A., Hamdy E., Elhemaly M., Sultan A.M. Mirizzi Syndrome: How it could be a challenge. *Hepatogastroenterology.* 2014; 61 (133): 1182–6.
3. Erben Y., Benavente-Chenhalls L.A., Donohue J.M., Que F.G., Kendrick M.L., Reid-Lombardo K.M.

et al. Diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome: 23-year Mayo Clinic experience. *J. Am. Coll. Surg.* 2011; 213 (1): 114–9; discussion 120–1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.03.008.
4. Corts M.R., Vasquez A.G. Frequency of the Mirizzi syndrome in a teaching hospital. *Cir. Gen.* 2003; 25: 334–7.
5. Beltrán M.A., Csendes A., Cruces K.S. The relationship of Mirizzi syndrome and cholecystoenteric fistula: validation of a modified classification. *World J. Surg.* 2008; 32: 2237–43.
6. Савельев В.С., Ревякин В.И. Синдром Мириззи. М.: Медицина; 2003. [Savel'ev V.S., Revyakin V.I. Mirizzi Syndrome. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russ.).]
7. Beltrán M.A., Csendes A. Mirizzi syndrome and gallstone ileus: an unusual presentation of gallstone disease. *J. Gastrointest. Surg.* 2005; 9: 686–9.
8. Кригер А.Г., Егиев В.Н. Синдром Мириззи и билиодигестивные свищи: Руководство по хирургии желчных путей. Под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. М.: Видар; 2006: 97–9. [Kriger A.G., Egiev V.N. Mirizzi syndrome and biliodigestive fistulas: Guide biliary ducts surgery. Eds. E.I. Gal'perin, P.S. Vetshev. M.: Vidar; 2006: 97–9 (in Russ.).]
9. Beltrán M.A. Mirizzi syndrome: History, current knowledge and proposal of a simplified classification. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (34): 4639–50. DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4639.
10. Yip A.W., Chow W.C., Chan J., Lam K.H. Mirizzi syndrome with cholecystocholedochal fistula: preoperative diagnosis and management. *Surgery.* 1992; 111: 335–8.
11. Pemberton M., Wells A.D. The Mirizzi syndrome. *Postgrad. Med. J.* 1997; 73: 487–90.
12. Shiryajev Y.N., Glebova A.V., Koryakina T.V., Kokhanenko N.Y. Acute acalculous cholecystitis complicated by MRCP-confirmed Mirizzi syndrome: A case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2012; 3 (5): 193–5. DOI: 10.1016/j.ijscr.2011.11.006.
13. Milone M., Musella M., Maietta P., Guadioso D., Pisapia A., Coretti G. et al. Acute acalculous cholecystitis determining Mirizzi syndrome: case report and literature review. *BMC Surg.* 2014; 14: 90. DOI: 10.1186/1471-2482-14-90.
14. Stanes A., Mackay S. Dieulafoy lesion of the gallbladder presenting with bleeding and a pseudo-mirizzi syndrome: A case report and review of the literature. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2016; 21: 12–5. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.01.034.
15. Safioleas M., Stamatakos M., Safioleas P., Smyrnis A., Revenas C., Safioleas C. Mirizzi Syndrome: an unexpected problem of cholelithiasis. Our experience with 27 cases. *Int. Semin. Surg. Oncol.* 2008; 5: 12.
16. Lai E.C., Lau W.Y. Mirizzi syndrome: history, present and future development. *ANZ J. Surg.* 2006; 76: 251–7.
17. Yonetci N., Kutluana U., Yilmaz M., Sungurtekin U., Tekin K. The incidence of Mirizzi syndrome in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. H*epatobil. Pancreat Dis. Int.* 2008; 7: 520–4.
18. Al-Akeely M.H., Alam M.K., Bismar H.A., Khalid K., Al-Teimi I., Al-Dossary N.F. Mirizzi syndrome: ten years experience from a teaching hospital in Riyadh. *World J. Surg.* 2005; 29: 1687–92.

Поступила 19.05.2016
Принята к печати 14.06.2016

Опыт использования магнитно-резонансной томографии матки и ее придатков с контрастированием в качестве альтернативы рентгеновской гистеросальпингографии

А.Ф. Ахатов, аспирант;
С.А. Рыжкин, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики;
М.К. Михайлов, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ,
ул. Муштари, 11, Казань, 420012, Российская Федерация

The experience of using magnetic resonance imaging of the uterus and its appendages as an alternative to X-ray hysterosalpingography

A.F. Akhatov, Postgraduate;
S.A. Ryzhkin,MD, PhD, Associate Professor of Department of X-ray Diagnostics;
M.K. Mikhaylov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of X-ray Diagnostics

Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of the RF,
ul. Mushtari, 11, Kazan, 420012, Russian Federation

Цель исследования **– определение диагностических возможностей магнитно-резонансной (МР) томографии матки и ее придатков на аппаратах с индукцией магнитного поля 3 Тл как альтернативы классической рентгеновской гистеросальпингографии (ГСГ), сопровождающейся значительной лучевой нагрузкой на пациенток.**

Материал и методы. **За период с апреля 2015 г. по февраль 2016 г. с использованием магнитно-резонансного томографа Verio Magnetom 3T компании Siemens (Диагностический центр «БарсМед», Казань) было выполнено 12 МРГСГ. Для проведения исследований использовался нейтральный и не дающий побочных реакций контрастный препарат – углекислый газ. Зону интереса представляли органы малого таза – матка и маточные трубы.**

Результаты. **Анализ полученных данных показал, что МРГСГ на аппарате с индукцией магнитного поля 3 Тл является высокоинформативным методом в диагностике проходимости маточных труб, позволяющим также полноценно оценить состояние органов малого таза в целом, выявить сопутствующую патологию.**

Отсутствие лучевой нагрузки, противопоказаний, связанных с непереносимостью йодсодержащего контрастного вещества, и других побочных эффектов отличает МРГСГ от традиционного рентгеновского метода и делает ее альтернативной безопасной методикой диагностики, обладающей рядом преимуществ.

Заключение. **Выполнение МРГСГ с использованием аппарата с индукцией магнитного поля 3 Тл с целью диагностики непроходимости маточных труб и визуализации заболеваний матки и придатков может стать оптимальной и безопасной альтернативой рентгеновской гистеросальпингографии, сопряженной с лучевой нагрузкой и сопровождающейся рядом побочных эффектов.**

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; матка; гистеросальпингография; радиационная безопасность пациенток.

Для цитирования: Ахатов А.Ф., Рыжкин С.А., Михайлов М.К. Опыт использования магнитно-резонансной томографии матки и ее придатков с контрастированием в качестве альтернативы рентгеновской гистеросальпингографии. *Вестник*

Objective. **Determination of the diagnostic capabilities of magnetic resonance imaging of the uterus and its appendages (MRHSG) on devices with the induction of the magnetic field 3 Tesla (T) as an alternative to the classic X-ray hysterosalpingography, accompanied by a significant radiation dose to the patient.**

Material and methods. **During the period from April 2015 to February 2016 12 MRHSG was conducted using magnetic resonance imaging apparatus Verio Magnetom 3T, Siemens company (Diagnostic Center "BarsMed", Kazan, Russia). We used neutral and not giving adverse reactions contrast agent – carbon dioxide. The pelvic organs – the uterus and fallopian tubes – represent the zone of interest.**

Results. **Analysis of the data showed that MRHSG on the apparatus with the induction of the magnetic field of 3 T is a highly informative method in the diagnosis of tubal patency, allowing fully assess the state of the pelvic organs on the whole and identify pathology.**

The absence of radiation exposure and contraindications associated with intolerance to iodinated contrast agents and other side effects differs MRHSG from the traditional X-ray method and makes MRHSG to be an alternative secure method of diagnosis, which has a number of advantages described in the article.

Conclusions. **MRHSG on the apparatus with the induction of the magnetic field of 3 T in diagnosis of obstruction of the fallopian tubes and the visualization of the uterus and appendages diseases can be optimal and safe alternative to the X-ray hysterosalpingography, which accompanied with radiation exposure and is a number of side effects.**

Index terms: magnetic resonance imaging; uterus; hysterosalpingography; radiation protection of patients.

For citation: Akhatov A.F., Ryzhkin S.A., Mikhaylov M.K. The experience of using magnetic resonance imaging of the uterus and its appendages as an alternative to X-ray hysterosalpingography. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii* (*Russian Journal of Radiology*). 2016; 97 (5): 268–73 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-268-273

For correspondence: Sergey A. Ryzhkin; E-mail: rsa777 @inbox.ru

рентгенологии и радиологии. 2016; 97 (5): 268–73. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-268-273

Для корреспонденции: Рыжкин Сергей Александрович; E-mail: rsa777@inbox.ru

Information about authors:
Akhatov A.F., http://orcid.org/0000-0002-2076-9883
Ryzhkin S.A., http://orcid.org/0000-0003-2595-353X
Mikhaylov M.K., http://orcid.org/0000-0002-8431-7296

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgements. The study was supported by Russian Foundation for Humanities and the Government of the Republic of Tatarstan (grant 16-16-16018).

Received 31 May 2016
Accepted 15 July 2016

Введение

Одним из самых распространенных диагностических методов в гинекологии с использованием рентгеновского излучения и введением контрастного вещества до настоящего времени остается рентгеновская гистеросальпингография (РГСГ). Этот метод исследования позволяет диагностировать непроходимость маточных труб, которая может являться причиной женского бесплодия в 35–75% случаев [1].

Преимущества РГСГ, в частности, перед аналогичным ультразвуковым исследованием обусловлены большей информативностью и высокой достоверностью определения проходимости маточных труб и других аномалий [2]. Кроме того, процедура может иметь и лечебный эффект: есть вероятность, что под давлением вводимого раствора контрастного вещества небольшие спайки в полости маточных труб могут исчезать. Такая диагностика проводится относительно быстро и считается малоинвазивной.

Однако при наличии описанных преимуществ процедура РГСГ сопряжена с рядом противопоказаний и недостатков, которые могут оказаться существенными для пациенток. Среди них – наличие лучевой нагрузки, особенно значимой для женщин детородного возраста; возможные побочные аллергические реакции, спровоцированные непереносимостью рентгеноконтрастных средств; ранние и поздние осложнения и др.

Магнитно-резонансная визуализация является наиболее информативным методом для оценки патологии органов женского малого таза, поскольку отсутствует ионизирующее излучение и не вызывает никаких известных неблагоприятных биологических эффектов у женщин репродуктивного возраста [3, 4]. В процессе МРТ-исследования органов малого таза четко визуализируются аномалии развития, объемные образования [5].

Современный метод лучевой диагностики, такой как магнитно-резонансная томография (МРТ), основанный на свойствах ядерного магнитного резонанса и позволяющий в деталях визуализировать внутренние структуры организма без лучевой нагрузки, на наш взгляд, является альтернативой классической РГСГ, так как имеет ряд безусловных достоинств.

Материал и методы

За период с апреля 2015 г. по февраль 2016 г. с использованием магнитно-резонансного томографа Verio Magnetom 3T (Siemens), оснащенного технологиями TIM, DOT (Диагностический центр «БарсМед», Казань), было выполнено 12 магнитно-резонансных гистеросальпингографий (МРГСГ). Для проведения исследований использовались стандартные параметры, импульсная последовательность T2, а также нейтральный и не дающий побочных реакций контрастный препарат – углекислый газ. Зону интереса представляли органы малого таза – матка и маточные трубы. Вся получаемая диагностическая информация сохранялась на электронных носителях. Информация, касающаяся учета выполненных исследований, заносилась в базу данных для регистрации МРТ-процедур. Средний возраст обследуемых составил 30 лет.

Результаты

За исследуемый период по данным МРГСГ были выявлены следующие патологические состояния: непроходимость левой (правой) маточной трубы (6 случаев), гидросальпинкс (1 случай), аденомиоз тела матки, кистозная трансформация эпителия, кистозные образования яичников, кисты шейки матки, формирование фиброзной капсулы, гипоплазия матки, гипоплазия яичника, неоднородность эндометрия, утолщение капсулы яичника, миома тела матки.

Обсуждение

Необходимо отметить, что РГСГ является узкоспециализированным методом, позволяет оценить структуру лишь полости матки и маточных труб. Патологические изменения со стороны яичников, стенки матки и других органов малого таза в связи с отсутствием их естественной рентгеноконтрастности по отношению к окружающим мягким тканям с помощью этого метода не визуализируются [6]. К тому же при РГСГ есть риск ошибочной диагностики непроходимости маточных труб: после введения жидкого йодсодержащего контрастного вещества возможен спазм маточных труб, что увеличивает количество ложноположительных результатов [7].

В нашем исследовании только в 3 случаях из 6 непроходимость не сопровождалась иными заболеваниями, воспалительными процессами или наличием новообразований. В остальных случаях основной диагноз сопровождался выявлением сопутствующих отклонений. Так, у пациенток были выявлены признаки эндометриодных кист, диагностированы наботовы кисты шейки матки, кистозная трансформация влагалищного эпителия в области задней губы влагалищной части шейки матки, формирование фиброзной капсулы по поверхности яичников (вероятно, воспалительного характера), а также неоднородность эндометрия и минимально выраженные явления аденомиоза в передней стенке тела матки. Таким образом, МРГСГ дает возможность диагностировать сопутствующие заболевания с высокой точностью локализации воспаления либо новообразования, а также определить степень выраженности патологических изменений.

По данным МРТ, кисты яичника имели размер от нескольких миллиметров до десятка сантиметров. Наличие кистозных образований выявлено в 5 случаях, причем 3 из них сопряжены с непроходимостью маточных труб. Варианты заключений по результатам выполненных МРТ-исследований выглядели следующим образом: «кистозные образования правого яичника с геморрагическим содержимым (эндометриоидные кисты) и кистозное образование с септами (с подозрением на фолликулярную кисту или цистаденому)», «небольшие геморрагические кисты обоих яичников», «наботовы кисты шейки матки», «небольшая кистозная трансформация влагалищного эпителия в области задней губы влагалищной части шейки матки».

У 6 из 12 пациенток проходимость маточных труб не была нарушена. Тем не менее в процессе МРТ были выявлены иные значимые виды патологии, к которым можно отнести: небольшую гипоплазию матки, локальное утолщение капсулы левого яичника, миому тела матки, небольшие геморрагические кисты обоих яичников с утолщением капсул обоих яичников, кистозные образования правого яичника с геморрагическим содержимым (эндометриоидные кисты) и кистозное образование с септами (с подозрением на фолликулярную кисту или цистаденому), гипоплазию левого яичника (рис. 1). Из приведенных примеров видно, насколько широки диагностические возможности описываемой технологии.

Распределение выявленных патологических состояний представлено на рисунке 2.

Таким образом, на примере данных пациенток и соответствующих диагностических карт демонстрируются высокий уровень визуализации состояния проходимости (непроходимости) маточных труб, а также высокая точность выявления патологических образований, воспалительных процессов и отклонений, сопутствующих непроходимости или независимых от нее.

Полученные нами результаты согласуются с данными И.О. Макарова и др., которые свидетельствуют о том, что МР-томограммы позволяют с высокой достоверностью определить не только проходимость маточных труб, но и провести оценку состояния органов малого таза в целом, выявить разнообразные патологические состояния таза, матки и яичников [8]. МРТ дает возможность обнаруживать образования, которые не сообщаются с каналами рогов матки, перепонки влагалища, дефекты роста матки и агенезии мюллеровых ходов. При исследовании злокачественного процесса матки и яичников

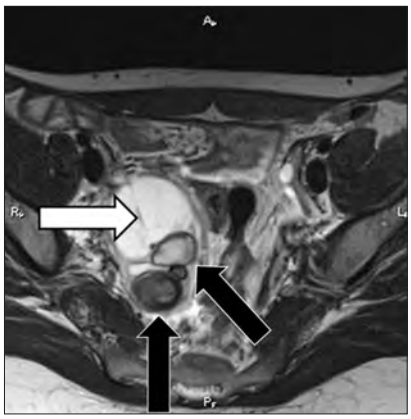


Рис. 1. МРГСГ матки, импульсная последовательность T2, аксиальная проекция. Белая стрелка указывает на кистозное образование с септами, черные стрелки – на эндометриоидные кисты

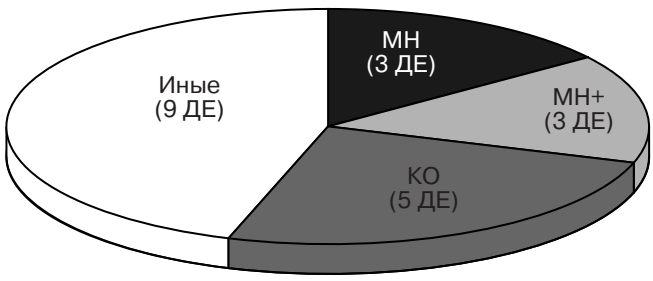


Рис. 2. Распределение выявленных патологических состояний с использованием магнитно-резонансного томографа Verio Magnetom 3T (Siemens) при выполнении 12 МРТ-исследований матки и маточных труб.

ДЕ – диагностическая единица (одно диагностированное заболевание: непроходимость маточной трубы, кистозное образование, миома и др.); МН – непроходимость маточной трубы; МН+ – непроходимость маточной трубы с сопутствующими заболеваниями (например, непроходимость левой маточной трубы, сопровождающаяся минимально выраженным аденомиозом в передней стенке тела матки, небольшой кистозной трансформацией влагалищного эпителия в области задней губы влагалищной части шейки матки); КО – кистозные образования; иные – единичные установленные диагнозы (например, миома тела матки, участки утолщения капсулы обоих яичников, формирование фиброзной капсулы по поверхности яичников)

с помощью МРТ возможно четко оценить стадию процесса, определив глубину прорастания, оценить состояние параметрия и степень метастазирования в пределах малого таза и брюшной полости. МРТ часто применяют для определения точной локализации миомы при планировании хирургического вмешательства либо эмболизации маточной артерии [9].

В качестве преимущества МРГСГ необходимо отметить, что процесс получения диагностического изображения не сопряжен с влиянием на организм пациентки проникающей ионизирующей радиации. Именно безопасность МРТ выступает в качестве аргумента при выборе подобного рода диагностических процедур.

Действительно, РГСГ сопряжена с лучевой нагрузкой, особенно неблагоприятной для женщин детородного возраста. Средняя эффективная доза на пациентку при проведении РГСГ составляет от 4,0 до 5,5 мЗв за процедуру. В условиях ежегодного увеличения количества выполняемых специальных и инвазивных рентгенодиагностических исследований поиск альтернативных методов лучевой диагностики, не сопровождающихся лучевой нагрузкой на пациенток, приобретает особое значение [10].

Метод МРТ базируется на использовании различных импульсных последовательностей, каждая из которых эффективна в визуализации того или иного вида патологии. Это имеет свои преимущества, так как процедура исследования не сопровождается лучевой нагрузкой на пациентку и может варьировать в зависимости от потребностей и предполагаемой патологии.

Подобный широкий набор режимов в определенных случаях делает МРТ более оптимальным и безопасным методом диагностики, чем РГСГ, расширяя стандартные (беременность, детский возраст, непереносимость йодсодержащих контрастных веществ, клинические исследования) показания к его применению.

К достоинствам МРГСГ следует отнести отсутствие необходимости использования йодсодержащих препаратов, которые способны вызвать аллергические реакции, раздражение слизистой матки и труб, а также воспалительные процессы, внутриматочные и трубные синехии, бесплодие. Вместе с тем применение контрастных средств расширяет диагностические возможности метода МРГСГ. В серии проводимых нами исследований углекислый газ применялся как самый безопасный контрастный препарат, он четко визуализировался в импульсной последовательности Т2, в результате чего исключалась возможность постановки ошибочного диагноза.

Для более подробного рассмотрения возможностей МРГСГ был выбран случай диагностического исследования с контрастированием углекислым газом, выполненного у пациентки А., 30 лет (рис. 3). При заполнении полости матки углекислым газом через катетер у пациентки А. отмечался его выход через левую маточную трубу в области левого яичника (на рис. 3, *б* стрелкой указан свободный углекислый газ в брюшной полости). Углекислый газ в брюшной полости в области правого яичника достоверно не определялся, что позволило сделать заключение о непроходимости правой маточной трубы.

В то же время использование контрастных средств при РГСГ может сопровождаться рядом проблем. Так, пациентки могут жаловаться на неприятные, болезненные ощущения, в том числе связанные с инъекцией йодсодержащего контрастного вещества. При введении контрастного материала возможны непродолжительные схваткообразные боли. Кроме того, после РГСГ могут быть болевые ощущения внизу живота и кровянистые выделения из влагалища, что обусловлено выходом остатков контрастного вещества и элементов эндометрия. В ряде случаев возможны побочные, в том числе аллергические, реакции, спровоцированные непереносимостью рентгеноконтрастных веществ. Также само проведение исследования может иметь дальнейшие осложнения – ранние (сосудистый рефлюкс – проникновение контрастного вещества в капиллярную и венозную сеть матки, лимфатический рефлюкс – попадание контрастного вещества в маточно-тубарные лимфатические сосуды или в широкую связку

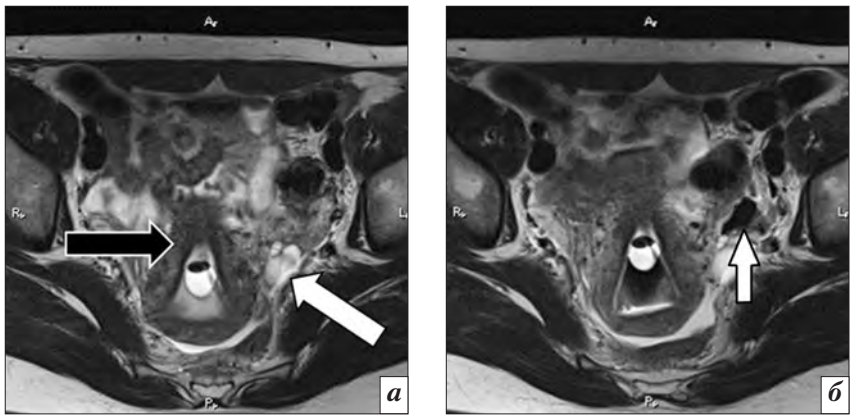


Рис. 3. МРГСГ матки с контрастным усилением, импульсная последовательность Т2, аксиальная проекция: *а* – МР-картина до введения углекислого газа, белая стрелка указывает на левый яичник, черная – на матку; *б* – МР-картина после введения углекислого газа, стрелка указывает выход углекислого газа в брюшную полость

матки, перфорация стенки матки, разрыв трубы при очень сильном давлении) и поздние (развитие воспалительных процессов вследствие инфицирования при выполнении процедуры или же обострение имеющихся).

Что касается противопоказаний к проведению РГСГ и МРГСГ, то для РГСГ чаще всего отмечают аллергические реакции на рентгеноконтрастные вещества в анамнезе, беременность и лактацию, маточные кровотечения, наличие острого инфекционного, воспалительного заболевания матки и придатков, влагалища, органную недостаточность (почечную, печеночную, сердечную), тромбофлебит, лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов. Объективными ограничениями использования МРГСГ являются такие факторы, как наличие кардиостимуляторов, дефибрилляторов и металлических инородных тел в организме пациентки. Однако следует заметить, что на сегодняшний день многие медицинские устройства (например, внутриматочные спирали) изготавливаются из титана и других материалов, совместимых с МРТ.

Таким образом, знание возможностей МРГСГ, на наш взгляд, является абсолютно необходимым не только для врачей-рентгенологов, но и для врачей клинических специальностей, как правило, назначающих тот или иной вид диагностических гинекологических исследований.

Выводы

1. Диагностические возможности МРТ матки и ее придатков на аппаратах с индукцией магнитного поля 3 Тл позволяют рассматривать данный метод в качестве более эффективной и безопасной альтернативы рентгеновской гистеросальпингографии.

2. В целях повышения качества диагностики и снижения лучевых нагрузок на пациенток знание возможностей МРГСГ необходимо не только врачам-рентгенологам, но и врачам клинических специальностей, которые назначают тот или иной вид исследований при постановке диагноза и лечении гинекологических больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда и Правительства Республики Татарстан (проект № 16-16-16018).

Литература

1. Sadowski E.A., Ochsner J.E., Riherd J.M., Korosec F.R., Agrawal G., Pritts E.A., Kliewer M.A. MR hysterosalpingography with an angiographic time-resolved 3D pulse sequence: assessment of tubal patency. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191 (15): 1381–5.
2. Silberzweig J.E. MR Hysterosalpingography compared with Conventional Hysterosalpingography. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192: W350.
3. Frye R.E., Ascher S.M., Thomasson D. MR Hysterosalpingography: protocol development and refinement for simulating normal and abnormal fallopian tube patency — feasibility study with a phantom. *Radiology.* 2000; 214: 107–12.
4. Winter L., Glücker Th., Steimann S., Pegios W. Feasibility of dynamic MR-hysterosalpingography for the diagnostic work-up of infertile women. *Acta Radiol.* 2010; 51 (6): 693–701.
5. Ma L., Wu G., Wang Y., Zhang Y., Wang J., Li L., Zhou W. Fallopian tubal patency diagnosed by magnetic resonance hysterosalpingography. *J. Reprod. Med.* 2012; 57 (9–10): 435–40.
6. Огородников Д.В. Сравнительная оценка методов непрямой визуализации в практике репродуктолога. *Reproductologist*. 2013. http://reproductologist.com/metodyi-nepryamoy-vizualizatsii-v-praktike-reproduktologa (дата обращения 20.05.2016).
7. Труфанов Г.Е., Панов В.О. (ред.) Лучевая диагностика в гинекологии: Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2008.
8. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шеманаева Т.В., Куликов И.А., Гуриев Т.Д. УЗ-диагностика при бесплодии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 2: 20–2.
9. Михайлов И.М., Ибатуллин М.М. Компьютерная томография РКТ или МРТ, на чем остановить свой выбор? www.healthynation.ru/73 (дата обращения 20.05.2016).
10. Рыжкин С.А., Иванов С.И., Патяшина М.А. и др. Современные особенности формирования уровней медицинского облучения населения Республики Татарстан при выполнении рентгенологических процедур. *Радиационная гигиена*. 2015; 8 (1): 45–54.

References

1. Sadowski E.A., Ochsner J.E., Riherd J.M., Korosec F.R., Agrawal G., Pritts E.A., Kliewer M.A. MR hysterosalpingography with an angiographic time-resolved 3D pulse sequence: assessment of tubal patency. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191 (15): 1381–5.
2. Silberzweig J.E. MR Hysterosalpingography compared with Conventional Hysterosalpingography. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192: W350.
3. Frye R.E., Ascher S.M., Thomasson D. MR Hysterosalpingography: protocol development and refinement for simulating normal and abnormal fallopian tube patency — feasibility study with a phantom. *Radiology.* 2000; 214: 107–12.
4. Winter L., Glücker Th., Steimann S., Pegios W. Feasibility of dynamic MR-hysterosalpingography for the diagnostic work-up of

infertile women. *Acta Radiol.* 2010; 51 (6): 693–701.
5. Ma L., Wu G., Wang Y., Zhang Y., Wang J., Li L., Zhou W. Fallopian tubal patency diagnosed by magnetic resonance hysterosalpingography. *J. Reprod. Med.* 2012; 57 (9–10): 435–40.
6. Ogorodnikov D.V Comparative evaluation of the indirect methods of visualization in the practice of reproduction. Available at: http://reproductologist.com/metodyi-nepryamoy-vizualizatsii-v-praktike-reproduktologa (accessed 20 May 2016) (in Russ.).
7. Trufanov G.E., Panov V.O. (eds) Radiation diagnostics in gynecology: a guide for physicians. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2008 (in Russ.).
8. Makarov I.O., Ovsyannikova T.V., Shemanaeva T.V., Kulikov I.A., Guriev T.D. Ultrasonic diagnosis in infertility. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya (Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Russian journal)*. 2013; 2: 20–2 (in Russ.).
9. Mikhaylov I.M., Ibatullin M.M. Computed tomography CT or MRI, what to choose? Available at: www.healthynation.ru/73 (accessed 20 May 2016) (in Russ.).
10. Ryzhkin S.A., Ivanov S.I., Patyashina M.A. et al. Modern peculiarities of the medical exposurelevels forming of the Tatarstan Republic population during X-ray procedures implementation. *Radiatsionnaya Gigiena (Radiation Hygiene, Russian journal)*. 2015; 8 (1): 45–54 (in Russ.).

Поступила 31.05.2016
Принята к печати 15.07.2016

Особенности патологических изменений фиброзно-хрящевых тканей коленного сустава у больных с кистой Бейкера

С.А. Чернядьев[1], д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней;
А.И. Чернооков[2], д. м. н., профессор, научный руководитель;
Е.А. Гребенев[3], к. м. н., заместитель главного врача по лучевой диагностике;
Н.И. Сивкова[4], к. с. н., доцент кафедры политических наук;
А.В. Жиляков[5], к. м. н., хирург-артролог;
Д.А. Бабушкин[1], к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней, хирург;
Н.Ю. Коробова[1], ассистент кафедры хирургических болезней, хирург-флеболог;
О.А. Виноградов[2], к. м. н., хирург, руководитель филиала ЗАО «Центр флебологии»

[1]ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620000, Российская Федерация;
[2]ЗАО «Центр флебологии»,
пер. Сивцев Вражек, 45, стр. 1, Москва, 119002, Российская Федерация;
[3]ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер»,
ул. Соболева, 29, Екатеринбург, 620000, Российская Федерация;
[4]ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация;
[5]ГАУЗ Свердловской области «Областной специализированный центр медицинской реабилитации “Озеро Чусовское”»,
пос. Чусовское Озеро, ул. Мира, 1, Екатеринбург, 620053, Российская Федерация

Features of pathological changes of fibro-cartilaginous tissue knee in patients with Baker cyst

S.A. Chernyad'ev[1], MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Surgical Diseases;
A.I. Chernookov[2], MD, PhD, DSc, Professor, Supervisor;
E.A. Grebenev[3], MD, PhD, Deputy Chief Physician of Radiodiagnostics;
N.I. Sivkova[4], PhD in Soc. Sci, Associate Professor of Department of Political Sciences;
A.V. Zhilyakov[5], MD, PhD, Surgeon Arthrology;
D.A. Babushkin[1], MD, PhD, Associate Professor of Department of Surgical Diseases, Surgeon;
N.Yu. Korobova[1], Assistant Department of Surgical Diseases, Phlebologist Surgeon;
O.A. Vinogradov[2], MD, PhD, Surgeon, Branch Manager of Center of Phlebology

[1]Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russia,
ul. Repina, 3, Ekaterinburg, 620000, Russian Federation;
[2]Center of Phlebology,
pereulok Sivtsev Vrazhek, 45, stroenie 1, Moscow, 119002, Russian Federation;
[3]Sverdlovsk Regional Oncology Center,
ul. Soboleva, 29, Ekaterinburg, 620000, Russian Federation;
[4]Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,
ul. Mira, 19, Ekaterinburg, 620002, Russian Federation;
[5]Regional Specialized Medical Rehabilitation Center "Ozero Chusovskoe",
poselok Chusovskoe Ozero, ul. Mira, 1, Ekaterinburg, 620053, Russian Federation

Цель исследования **– используя магнитно-резонансную томографию (МРТ), оценить особенности распространения патологических изменений фиброзно-хрящевых тканей коленных суставов в группе пациентов с кистой Бейкера, определить соответствие степени повреждения стадиям остеоартроза по шкале Келлгрена–Лоуренса (К–Л) и сравнить полученные результаты с данными других исследователей.**

Материал и методы. **В исследование были включены пациенты (от 38 до 82 лет) с кистой Бейкера, случайно выявленной при проведении ультразвукового исследования вен нижних конечностей. Испытуемые подверглись однократному**

Objective: **using magnetic resonance imaging (MRI) to evaluate the characteristics of pathological changes of fibro-cartilage of the knee in patients with Baker cyst, to assess the compliance of degrees of damage stages of osteoarthritis on a scale of Kellgren–Lawrence (K–L), and compare the results with the data of other researchers.**

Material and methods. **This study included patients (38–82 years) with a cyst Baker accidentally detected during ultrasound veins of the lower extremities. The subjects underwent a single knee MRI. MRI was made in three dimensions using 3D gradient-echo protocol. Independent radiologist evaluated**

обследованию коленного сустава методом МРТ. Ее проводили в режимах Т1-ВИ, Т2-ВИ и Т2-ВИ с подавлением сигнала от жира в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях. Независимый радиолог оценил наличие и выраженность хондрального дефекта, остеофитоза, повреждений менисков и связок, внутрикостного отека и субхондральных кист. Стадию остеоартроза коленных суставов идентифицировали по рентгенограммам, выполненным в положении пациента стоя в двух стандартных проекциях, с применением шкалы К–Л.

***Результаты*. Представлены результаты обследования 20 человек (средний возраст 57,2 года). Согласно рентгенологической шкале критериев К–Л, у 2 была выявлена 0 стадия, по 5 человек имели 1, 2, 4 стадии, а 3 – 3 стадию изменений. Синовит различной степени выраженности отмечен в 85% исследований. У 19 больных визуализировалось повреждение хряща надколенника, мыщелков бедренной и большеберцовой костей, являющихся наиболее часто поражаемыми областями сочленения. Среди связок наиболее часто была повреждена передняя крестообразная связка – у 9 (45%) пациентов, у такого же числа больных выявлялся внутрикостный отек мыщелков бедренных и большеберцовых костей. Восемнадцать испытуемых имели по крайней мере по одной аномалии мениска, выявляемой при МРТ, в то время как у 11 (55%) человек были отклонения в двух и более исследуемых областях коленного сустава.**

***Заключение*. Полученные результаты показывают, что не все визуализируемые на МРТ внутрисуставные дегенеративные повреждения фиброзно-хрящевой ткани имеют положительную корреляцию со стадиями остеоартроза коленного сустава, идентифицированного по стандартным рентгенограммам и, возможно, не оказывают существенного влияния на возникновение и прогрессирование синовиальной кисты подколенной области.**

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; киста Бейкера; дефект хряща; аномалия мениска; изменения кости; остеофиты.

Для цитирования: Чернядьев С.А., Чернооков А.И., Гребенев Е.А., Сивкова Н.И., Жиляков А.В., Бабушкин Д.А., Коробова Н.Ю., Виноградов О.А. Особенности патологических изменений фиброзно-хрящевых тканей коленного сустава у больных с кистой Бейкера. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 274–82. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-274-282

Для корреспонденции: Жиляков Андрей Викторович; E-mail: doctor-zhilyakov@rambler.ru

the presence and severity of chondral defect osteophytosis, damage to the menisci and ligaments, intraosseous edema and subchondral cysts. The osteoarthritis stage of the knee were identified by X-ray performed in a standing position in the standard two projections, with K–L scale.

***Results*. In this study, the results of a survey of 20 people, whose average age was 57.2 years. According to the radiological scale of K–L two patients were assigned to the stage 0 degree, 5 people to stage 1, 2, 4 each, and 3 – to stage 3. Synovitis of various severity was detected in 85% of the studies. Nineteen visualized the patellar cartilage damage, the condyles of the femur and tibia are most commonly affects the joint area. Among the most commonly injured ligament anterior cruciate ligament was determined – 9 (45%) patients in the same amount of detected intramedullary edema condyles femur and tibia. Eighteen subjects had at least one anomaly meniscus detectable by MRI, while in 11 (55%) persons were deviations, at least two or more regions of the knee examined.**

***Conclusions*. Our results suggest that not all visualized on MRI degenerative damage to intra fibro-cartilaginous tissue correlate positively with the stages of osteoarthritis of the knee, identified by standard radiographs and may not significantly affect the onset and progression of synovial cyst of the popliteal region.**

***Index terms: magnetic resonance imaging; Baker cyst; cartilage defects; abnormalities of the meniscus; bone changes; osteophytes*.**

For citation: Chernyad'ev S.A., Chernookov A.I., Grebenev E.A., Sivkova N.I., Zhilyakov A.V., Babushkin D.A., Korobova N.Yu., Vinogradov O.A. Features of pathological changes of fibro-cartilaginous tissue knee in patients with Baker cyst. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii* (*Russian Journal of Radiology*). 2016; 97 (5): 274–82 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-274-282

For correspondence: Andrey V. Zhilyakov; E-mail: doctor-zhilyakov@rambler.ru

Information about authors:

Chernyad'ev S.A., http://orcid.org/0000-0001-3371-1435
Chernookov A.I., http://orcid.org/0000-0001-7789-4927
Grebenev E.A., http://orcid.org/0000-0002-6882-5524
Sivkova N.I., http://orcid.org/0000-0002-6331-0124
Zhilyakov A.V., http://orcid.org/0000-0003-1261-3712
Babushkin D.A., http://orcid.org/0000-0002-8431-0934
Korobova N.Yu., http://orcid.org/0000-0002-8523-912X
Vinogradov O.A., http://orcid.org/0000-0001-9555-6527

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

Received 3 March 2016
Accepted 11 May 2016

Введение

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает высококонтрастное изображение мягких и костных тканей и является предпочтительным способом визуализации и оценки внутренних структур коленного сустава при диагностике остеоартроза [1]. Метод выгодно отличается от компьютерной томографии (КТ) хорошей воспроизводимостью, отсутствием опасностей, связанных с радиационным излучением, он также позволяет обнаружить структурные изменения на ранней стадии заболевания [2]. Независимо от количества современных методов диагностики МРТ остается оптимальным решением, чтобы получить наилучший результат неинвазивного сканирования костно-мышечной системы [3].

Стандартное МР-исследование коленного сустава с акцентом на суставной хрящ включает в себя Т1, Т2 и PD быстрые спин-эхо (FSE) последовательности с использованием программ жироподавления, а также Т1-взвешенные градиентные последовательности (например, SPGR) [4, 5].

Подколенная киста (киста Бейкера) – наиболее часто встречающаяся неонкологическая патология коленного сустава. Многие авторы, изучая МР-сканы подколенной кисты, убедительно продемонстрировали в 87–98% случаев ее сочетание с наличием одной или более внутрисуставной патологии [1, 6]. Однако другие исследователи утверждают,

что данная зависимость имеет ложную корреляцию, поскольку у асимптомных испытуемых при аналогичном обследовании отмечаются схожие изменения с примерно одинаковой частотой обнаружения [7, 8].

Таким образом, до сих пор роль выявленных структурных аномалий в прогрессировании и формировании кисты Бейкера остается неясной.

Цель нашего исследования – используя МРТ, оценить распространенность патологических изменений фиброзно-хрящевых тканей коленных суставов и исследовать соответствие степени этих повреждений стадиям оценочной шкалы рентгенологических критериев остеоартроза Келлгрена–Лоуренса (К–Л) у группы пациентов с кистой Бейкера.

Материал и методы

Группа состояла из 20 человек, обратившихся за консультацией в Екатеринбургский филиал «Центра флебологии» (заведующий филиалом – к. м. н. О.А. Виноградов), у которых критерием включения в исследование являлось наличие ультразвуковых признаков синовиальной кисты подколенной области. Все пациенты отрицали наличие в анамнезе курсов терапии или оперативного лечения кисты Бейкера. Возраст испытуемых находился в диапазоне от 38 до 82 лет. Среди обследованных было 18 женщин и 2 мужчин.

Исследование выполнялось на томографе мощностью 1,0 Тл с шириной среза 1,5 мм. МРТ-исследования проводились в ортогональных и дополнительных проекциях по стандартным протоколам. Помимо диагностики образования в подколенной области оценивали наличие и выраженность синовита, хондральных дефектов в разных областях коленного сустава, повреждений менисков и связок. Рентгенологическое исследование проводилось на комплексе OPERA RT20 согласно общепринятой методике в положении пациента стоя. Изображения были изучены в двух проекциях и оценены не знакомым с целями исследования радиологом. Его задачей была не только констатация признаков гонартроза, но и классификация их согласно шкале К–Л. Временной интервал между датой проведения рентгенографического исследования и МРТ не превышал 2 нед.

Результаты обследования пациентов были занесены в специально разработанную электронную базу данных Excel. Для анализа полученных результатов использовались методы описательной статистики: частотное и процентное распределение, представленное в табличной и графической формах. Для проверки межгрупповых различий использовался критерий χ^2 Пирсона, при критическом уровне значимости $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты

Исследование показало, что из 20 пациентов у 2 (10%) была 0 стадия артроза по шкале Келлгрена–Лоуренса, у 3 (15%) – 3 стадия, а по 5 (25%) человек имели 1, 2, 4 стадии. На поперечных срезах МРТ визуализировалось сообщение кисты с полостью коленного сустава посредством шейки на уровне суставной щели (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография обладает уникальной способностью производить оценку состояния связочного и синовиального компонента коленного сустава. Установлено, что физиологическое количество синовиальной жидкости наблюдалось лишь у 3 (15%) пациентов. Экссудативная реакция синовиальной оболочки приводит к скоплению жидкости в полости сустава – 17 (85%) случаев (рис. 2).

На МРТ наличие избыточной жидкости определяли в проекции заворотов или непосредственно в полости сустава и по степени выраженности субъективно подразделяли на умеренный (40% наблюдений), средний (25%) и выраженный (20%) синовит (рис. 3).

В группе пациентов с явными МРТ-признаками выраженного синовита преобладали суставы 4 стадии по шкале К–Л – 3 наблюдения. Среди суставов с умеренным и средним по выраженности синовитом преобладали суставы 2 рентгенологической стадии (4 наблюдения). Два пациента с физиологическим количеством жидкости имели 0–1 рентгенологическую стадию остеоартроза. Таким образом, отмечается тенденция к увеличению

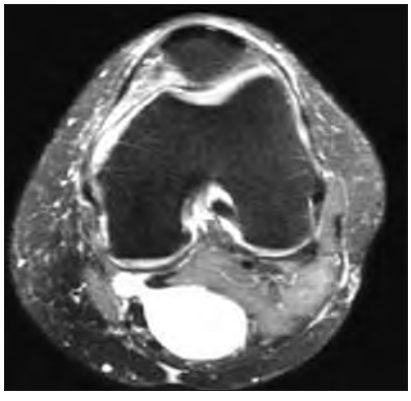


Рис. 1. МРТ левого коленного сустава больной Г., 53 лет, аксиальная плоскость. Субхондральные дегенеративные изменения надколенника. Синовит. Типичная киста Бейкера с соустьем, сообщающимся с полостью сустава

Рис. 2. МРТ левого коленного сустава больной Г., 53 лет, сагиттальная плоскость. Выраженное увеличение количества жидкости в полости сустава. Сочетание экссудата в верхнем завороте и кисты Бейкера

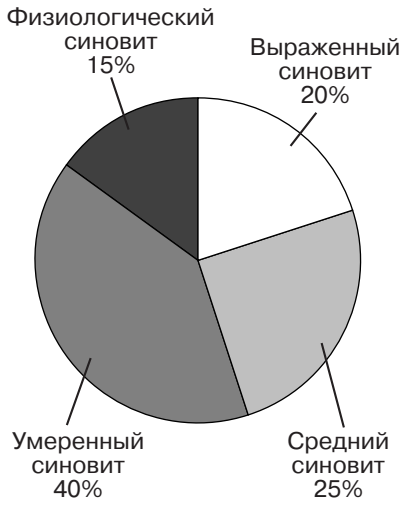


Рис. 3. Выраженность синовита у обследуемых лиц (% от числа всех наблюдений)

количества внутрисуставного экссудата в прямой зависимости от выраженности артроза.

В 95% случаев у обследованных определялось патологическое истончение хряща. С целью формализации описания хондральной дегенерации применялась общеизвестная классификация [8]. Поочередно оценивались области мыщелков бедренной, большеберцовой костей и надколенника. Патологический процесс в области надколенника был выявлен в 14 случаях. Остальные топографические отделы были поражены в 95% наблюдений, при этом хрящевые дефекты 4 ст. отмечались в данных областях в 15% наблюдений. На МРТ-срезах отсутствие дегенеративных изменений хряща подтверждено только у 1 пациента.

В таблицах 1–3 представлено разделение региональных повреждений хряща по степени выраженности (шкала Outerbridge, 1961 г.) в группах, стратифицированных по стадии артроза.

Согласно полученным данным, существует сильная прямая взаимосвязь между повреждением хряща медиального и латерального мыщелка бедра (МЛМБ) и стадией артроза. Это вывод подтверждается как графически (рис. 4), так и статистически ($p \leqslant 0{,}02$).

Таблица 1

Распространенность и выраженность повреждений хряща медиального и латерального мыщелков бедра у пациентов с разной стадией гонартроза (%)

Степень повреждения хряща	Стадия артроза				
	0	1	2	3	4
0	50,0	0	0	0	0
1	50,0	60,0	20,0	0	0
2	0	40,0	40,0	66,7	0
3	0	0	40,0	33,3	40,0
4	0	0	0	0	60,0
Всего…	100	100	100	100	100

Таблица 2

Распространенность и выраженность повреждений хряща медиального и латерального мыщелков голени у пациентов с разной стадией гонартроза (%)

Степень повреждения хряща	Стадия артроза				
	0	1	2	3	4
0	50,0	0	0	0	0
1	50,0	60,0	20,0	0	0
2	0	40,0	60,0	66,7	40,0
3	0	0	20,0	33,3	0
4	0	0	0	0	60,0
Всего…	100	100	100	100	100

Таблица 3

Распространенность и выраженность повреждений хряща надколенника у пациентов с разной стадией гонартроза (%)

Степень повреждения хряща	Стадия артроза				
	0	1	2	3	4
0	100,0	60,0	20,0	0	0
1	0	0	40,0	66,7	40,0
2	0	20,0	20,0	0	60,0
3	0	20,0	20,0	0	0
4	0	0	0	33,3	0
Всего…	100	100	100	100	100

Подобная корреляция обнаружена между стадией артроза и повреждением хряща медиального и латерального мыщелков голени (МЛМГ): чем выше стадия артроза, тем сильнее поврежден данный отдел сустава. Этот вывод также подтверждается графически (рис. 5) и статистически ($p \leqslant 0{,}03$).

При повреждении наколенника такой зависимости выявлено не было: с увеличением стадии артроза не происходит увеличения степени повреждения хряща. У пациентов без повреждений хряща данной локализации может быть выявлен гонартроз 1 или 2 стадии (см. табл. 3).

Проведена оценка передней и задней крестообразных связок и собственной связки надколенника. Дегенеративные изменения связочного аппарата были обнаружены в 12 (60%) случаях и проявлялись неровностью контура связок за счет начальных пролиферативных синовиальных разрастаний (рис. 6).

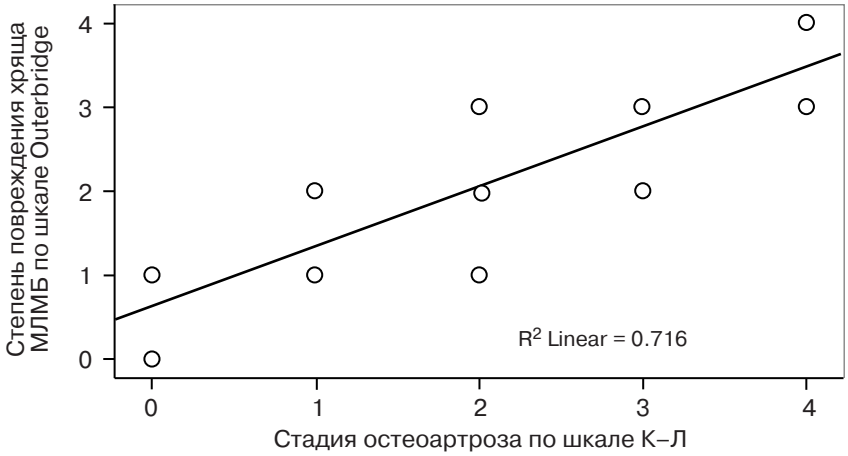


Рис. 4. Повреждение хряща МЛМБ в зависимости от стадии остеоартроза

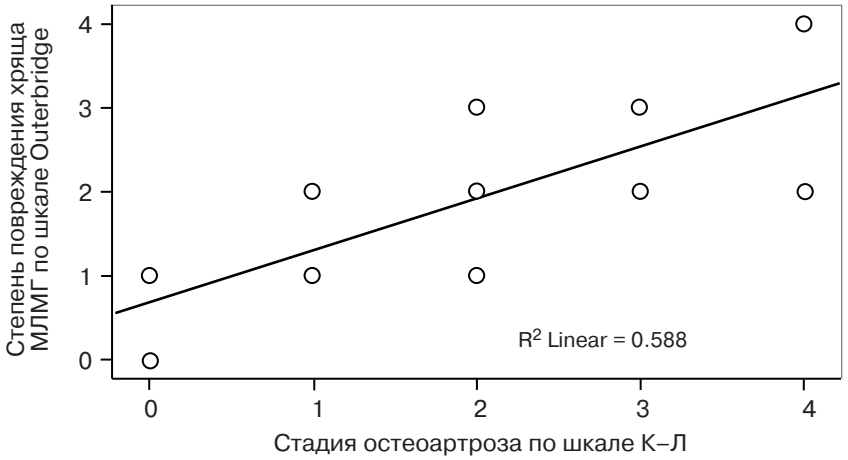


Рис. 5. Повреждение хряща МЛМГ в зависимости от стадии остеоартроза

Передняя крестообразная связка была повреждена у 9 (45%) больных, задняя крестообразная – у 2 (10%), а собственная связка надколенника имела визуализируемую проблему (дегенеративные неполные разрывы) у 1 пациента. У 5 из 9 обследованных подтверждена 4 стадия остеоартроза (ОА) коленного сустава.

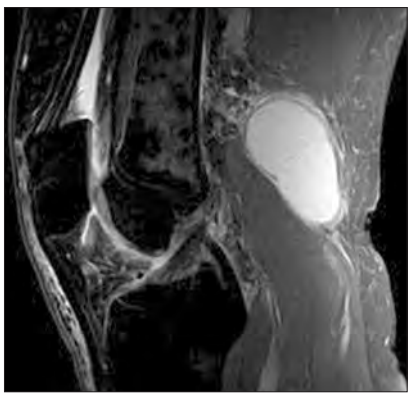


Рис. 6. МРТ правого коленного сустава больной М., 61 года, сагиттальная плоскость. Умеренное увеличение количества жидкости в полости сустава. Отмечается отек синовиальной оболочки передней и задней крестообразных связок

Исследование не выявило каких-либо значимых различий распространенности повреждений прочих связок коленного сустава у пациентов с разной стадией гонартроза, но была обнаружена некоторая взаимосвязь выраженности синовита и частоты выявляемости патологических изменений в передней крестообразной связке ($p \leqslant 0{,}053$), что графически отображено на рисунке 7.

Основным и наиболее ранним признаком остеоартроза признаны дегенеративные модификации менисков, которые были выявлены на МР-томограммах в 90% случаев. Патологические изменения фиброзно-хрящевых структур определяли в виде участков повышения интенсивности МР-сигнала в веществе мениска, чаще в толще заднего рога медиального мениска 18 (90%) (рис. 8).

Для оценки степени тяжести поражения мениска применяли общепринятую классификацию по Stoller, согласно которой 1 степень – это появление в толще мениска очагового сигнала повышенной интенсивности, 2 степень – появление линейного сигнала повышенной интенсивности, но не достигающего поверхности мениска, а при 3 степени сигнал повышенной интенсивности достигает одной или обеих поверхностей мениска.

По данным исследования только у 2 испытуемых не выявлено сколько-нибудь значимых повреждений менисков, а у 5 (25%) обнаружен незначительный дефект только в одной области. Также у 5 (25%) пациентов доказано наличие повреждений

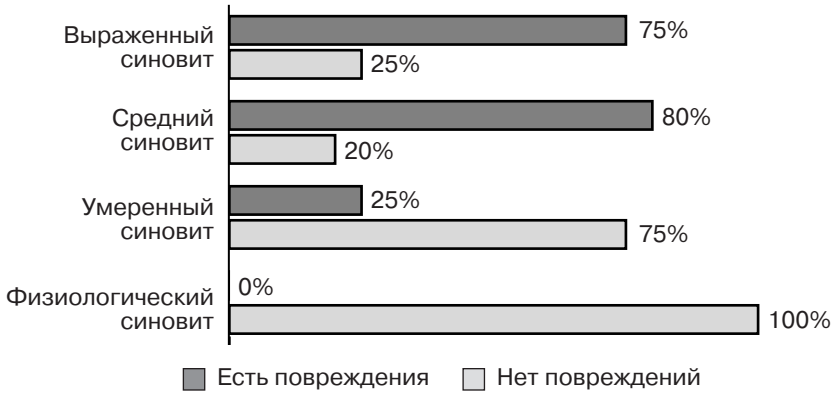


Рис. 7. Наличие патологических изменений в передней крестообразной связке в зависимости от выраженности синовита (% от числа обследуемых)

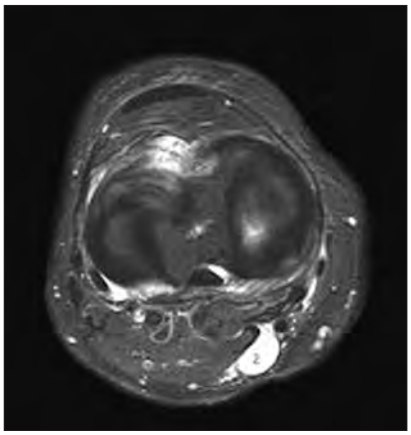


Рис. 8. МРТ правого коленного сустава больной М., 61 года, аксиальная плоскость. Синовит. В заднем роге медиального мениска обнаруживаются дегенеративно-дистрофические изменения

Таблица 4

Распространенность и выраженность повреждений ММЗР у пациентов разного возраста (%)

Повреждение заднего рога медиального мениска	Возраст пациентов, лет			
	до 45	46–55	56–65	старше 65
Нет	20,0	25,0	0	0
Сигнал повышенной интенсивности в толще мениска	60,0	75,0	0	0
Сигнал повышенной интенсивности, достигающий поверхности мениска	20,0	0	100,0	100,0
Всего...	100,0	100,0	100,0	100,0

одновременно в двух, а еще у 5 (25%) – в трех и более областях. Кроме того, были выявлены разрывы менисков, которые сочетались с изменениями суставного гиалинового хряща различной степени выраженности.

При анализе по анатомическим областям выявлено, что наиболее часто повреждены были задние рога медиального (90%) и латерального (40%) менисков. В 35% случаев патологические изменения передних рогов наблюдались одновременно с латеральной и медиальной сторон. Наибольшее число повреждений выявлялось в заднем роге медиального мениска (ММЗР) – 18 случаев, остальные отделы были поражены практически в равном числе случаев. Таким образом, наблюдается некоторая корреляция между повреждением одноименных отделов, заключающаяся в том, что чем выше степень повреждения ММЗР, тем больше вероятность визуализации повреждения заднего рога латерального мениска ($p \leqslant 0{,}053$).

При использовании интервальной шкалы возраста, рекомендованной ВОЗ (интервал 14 лет), каких-либо статистических закономерностей не обнаружено. Использование шкалы с интервалом в 10 лет, принятым в демографической статистике, обнаружены как статистические различия, так и корреляция между возрастом пациента и повреждением менисков (табл. 4). Например, повреждение ММЗР по частоте встречаемости и выраженности степени деструкции четко увеличивается с возрастом ($p < 0{,}01$).

Обсуждение

Все большее число исследований документально подтверждает высокую частоту обнаружения комплексных и комбинированных внутрисуставных аномалий, свидетельствующих о том, что при гонартрозе происходит поражение всех тканей, образующих данное сочленение [9, 10]. Как правило, нарушения, выявляемые при МРТ, наблюдаются при увеличении стадии по шкале К–Л [11]. Так, в исследовании F. Fernandez-Madrid et al., включающем результаты обследования 52 пациентов с гонартрозом, подтверждена повышенная вероятность присутствия обнаруживаемых по данным МРТ структурных изменений с увеличением рентгенологической симптоматики по шкале К–Л. В частности, такие выраженные изменения, как утолщение синовиальной оболочки (73% случаев), увеличение количества синовиальной жидкости (60%), дегенеративные трансформации менисков (52%), остеофиты (67%) и патология субхондральной кости (65%), выявлены даже у пациентов с незначительными изменениями на рентгенограммах [12].

Некоторые исследования убедительно демонстрируют положительную связь наличия кисты Бейкера по данным МРТ с внутренней патологией коленного сустава – 5–58% случаев, причем эта связь усиливается с увеличением возраста и стадии остеоартроза [1, 13]. Результаты, полученные другими авторами, также подтвердили сильную корреляцию между подколенной кистой и внутрисуставной патологией [14, 15]. Однако пациенты с нормальными результатами рентгенографии и отсутствием каких-либо симптомов гонартроза также могут иметь визуализированные при МРТ структурные внутри- и внесуставные изменения [13, 16].

В исследовании M.L. Davies-Tuck et al. из 25 асимптомных пациентов 55%, по данным МРТ, имели физиологическое количество синовиальной жидкости, 11% – умеренный выпот, а в группе из 100 пациентов с тяжелыми рентгенологическими изменениями (стадия по шкале К–Л 3 и более) 80% имели умеренный или большой объем экссудата [17]. Это согласуется с нашими результатами, демонстрирующими отсутствие выпота лишь в 15% случаев и четкую тенденцию прогрессирования этого симптома на фоне усиления выраженности гонартроза.

Результаты исследования S. Amin et al. показывают, что распространенность повреждения хряща в популяции без соответствующих клинических признаков находится на относи-

тельно низком уровне – около 11–25% [18]. Эти дефекты широко распространены при визуализирующих исследованиях коленного сустава, что нашло подтверждение и в нашей работе, в ходе которой выявлены повреждения хрящевого покрытия у 95% больных. Неоднородность хряща отмечена в 81% случаев, при этом наблюдалась тенденция к прогрессированию у больных с рентгенологическими симптомами гонартроза [19]. Хотя L. Marti-Bonmati et al. сообщили, что не наблюдали статистически значимой связи подколенной кисты со степенью повреждения хряща [6].

Связь между разрывами передней крестообразной связки (ПКС) и риском прогрессирования рентгенологических признаков ОА хорошо изучена. Дегенеративная патология ПКС обнаруживается при МРТ примерно у 20% пациентов с ОА [8, 20]. В нашем исследовании дегенеративные изменения связочного аппарата были выявлены в 60% случаев. Передняя крестообразная связка была повреждена у 45% больных в группе. Частота выявления дегенерации ПКС также напрямую зависела от рентгенологической симптоматики по шкале К–Л, так как у 55% обследованных подтверждена 4 стадия.

Широко распространено мнение, что встречаемость подколенных кист зависит от наличия патологических трансформаций менисков. При подготовке данной публикации мы обнаружили три работы, посвященные изучению связи кисты Бейкера и повреждений менисков по данным МРТ.

В исследование T.T. Miller et al. были включены 382 пациента с кистой Бейкера. МРТ выполнялась им по назначению хирургов с целью исключить внутрисуставное повреждение [1]. В результате было выявлено высокое распространение кисты Бейкера и значимая связь с объемом выпота, наличием и выраженностью повреждений менисков.

В работе L. Martí-Bonmatí et al. обобщены данные обследований 400 человек, обратившихся за медицинской помощью [6]. Это исследование также было ретроспективным и основывалось на заключениях рентгенолога. Выявлена значимая связь между наличием выпота и повреждением менисков. Также доказано повышение вероятности обнаружения кисты Бейкера при сочетании внутрисуставных патологий.

В исследовании S. Rupp et al. изложены результаты ретроспективного анализа 1760 изображений коленных суставов пациентов, обратившихся за консультацией к ортопедам [21]. У 238 человек обнаружены подколенные кисты. В этой группе исследовалась связь выявления кисты с наличием и выраженностью повреждений менисков. Вывод – существует доказанная связь формирования кисты Бейкера и повреждения менисков, но для ее образования не обязательно наличие полного разрыва заднего рога медиального мениска.

Вышеперечисленные работы имеют репрезентативную выборку, но все они основаны на результатах исследования пациентов, обратившихся за помощью в связи с проблемой в области коленного сустава [22]. Поскольку киста Бейкера часто является бессимптомным патологическим процессом, для проведения сравнительного анализа необходимо выбирать пациентов без травмы в анамнезе или боли в области коленного сустава. В доступной нам литературе удалось найти несколько исследований по оценке распространенности бессимптомного повреждения менисков у пациентов различных возрастных групп.

F. Fernandez-Madrid et al. проводили исследование с участием 74 бессимптомных добровольцев без анамнеза или симптомов травмы колена [12]. Из них 16% имели признаки полного разрыва мениска. Распространенность МРТ-находок разрыва мениска увеличивалась с 13% у лиц молодого возраста до 36% у лиц старше 45 лет.

V. Sansone, A. De Ponti на основании данных обследований 115 бессимптомных пациентов провели оценку дегенераций менисков, предположительно связанных с возрастом [15]. Выявлено, что нарушения менисков по данным МРТ как у мужчин, так и у женщин более распространены с увеличением возраста. При этом показана значительно более высокая встречаемость изменений в области заднего рога медиального мениска, чем в других частях менисков. Это исследование также продемонстрировало значительную распространенность нарушений мениска у бессимптомных пациентов.

Исследование C.L. Hill et al. было выполнено при участии 64 бессимптомных добровольцев в возрасте 20–80 лет [16]. Результаты исследований показали, что изменения менисков присутствуют практически во всех возрастных группах. По крайней мере у 25% 20-летних пациентов была выявлена дегенерация мениска. Частота встречаемости повреждений менисков резко увеличивается с возрастом. Распространенность всех нарушений коррелирует с возрастом ($r = 0{,}88$). Для заднего рога медиального мениска частота обнаружения патологии была значительно выше ($p < 0{,}02$). Авторы также сделали вывод о значительной распространенности анормального МР-сигнала мениска в бессимптомной популяции и ее корреляции с возрастом.

В исследовании S. Amin et al. у 30 пациентов с подколенной кистой в 90% случаев было идентифицировано поражение заднего рога медиального мениска [18]. V. Sansone et al. сообщают, что в большинстве случаев киста Бейкера сочетается с дегенеративным разрывом только медиального мениска (90%) и значительно реже – обоих менисков (17%) [15]. В нашем исследовании

повреждения заднего рога медиального мениска также были выявлены в 90% случаев. Но мы не обнаружили достоверных статистических различий между частотой выявления дегенеративных изменений фиброзно-хрящевых структур и выраженностью (стадией) остеоартроза.

Заключение

Сравнительный анализ собственных данных и источников литературы показал, что при очевидных совпадениях, касающихся частоты проявлений внутрисуставных патологий, все же имеются отличия в суставах с выявленной кистой Бейкера. Так, у этих пациентов частота синовита и дегенеративных изменений связочного аппарата значительно выше. В то же время выявляемость признаков повреждения менисков практически не отличается от таковой у бессимптомных суставов. Таким образом, можно предположить, что фиброзно-хрящевые изменения, визуализируемые методом МРТ, лишь отражают длительность существования дегенеративного процесса, поддерживающего хронический синовит. Рецидивирующий экссудативный процесс, в свою очередь, приводит к периодическому повышению внутрисуставного давления и, как следствие, персистенции кисты Бейкера.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Miller T.T., Staron R.B., Koenigsberg T., Levin T.L., Feldman F. MR imaging of Baker cysts: association with internal derangement, effusion, and degenerative arthropathy. *Radiology.* 1996; 201 (1): 247–50.
2. Boden S.D., Davis D.O., Dina T.S., Stoller D.W., Brown S.D., Vailas J.C. et al. A prospective and blinded investigation of magnetic resonance imaging of the knee: abnormal findings in asymptomatic subjects. *Clin. Orthopaed. Relat. Research.* 1992; 282: 177–85.
3. Gray M.L., Burstein D., Kim Y.J., Maroudas A. Magnetic resonance imaging of cartilage glycosaminoglycan: basic principles, imaging technique, and clinical applications. *J. Orthopaed. Research.* 2008; 26 (3): 281–91.
4. Dam E.B., Folkesson J., Pettersen P.C., Christiansen C. Automatic morphometric cartilage quantification in the medial tibial plateau from MRI for osteoarthritis grading. *Osteoarthr. Cartil.* 2007; 15 (7): 808–18.
5. Eckstein F., Sittek H., Milz S., Putz R., Reiser M. The morphology of articular cartilage assessed by magnetic resonance imaging (MRI). *Surg. Radiol. Anat.* 1994; 16 (4): 429–38.
6. Martí-Bonmatí L., Mollá E., Dosdá R., Casillas C., Ferrer P. MR imaging of Baker cysts—prevalence and relation to internal derangements of the knee. *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.* 2000; 10 (3): 205–10.
7. Amin S., LaValley M.P., Guermazi A., Grigoryan M., Hunter D.J., Clancy M. et al. The relationship between cartilage loss on magnetic resonance imaging and radiographic progression in men and women with knee osteoarthritis. *Arthr. Rheumat.* 2005; 52 (10): 3152–9.
8. Kornick J., Trefelner E., McCarthy S., Lange R., Lynch K., Jokl P. Meniscal abnormalities in the asymptomatic population at MR imaging. *Radiology.* 1990; 177 (2): 463–5.
9. Hernández-Molina G., Neogi T., Hunter D.J., Niu J., Guermazi A., Reichenbach S. et al. The association of bone attrition with knee pain and other MRI features of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (1): 43–7.
10. Torres L., Dunlop D.D., Peterfy C., Guermazi A., Prasad P., Hayes K.W. et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2006; 14 (10): 1033–40.
11. Kornaat P.R., Bloem J.L., Ceulemans R.Y., Riyazi N., Rosendaal F.R., Nelissen R.G. et al. Osteoarthritis of the Knee: Association between Clinical Features and MR Imaging Findings 1. *Radiology.* 2006; 239 (3): 811–7.
12. Fernandez-Madrid F., Karvonen R.L., Teitge R.A., Miller P.R., Negendank W.G. MR features of osteoarthritis of the knee. *Magn. Reson. Imag.* 1994; 12 (5): 703–9.
13. Ward E.E., Jacobson J.A., Fessell D.P., Hayes C.W., van Holsbeeck M. Sonographic detection of Baker's cysts: comparison with MR imaging. *Am. J. Roentgenol.* 2001; 176 (2): 373–80.
14. Sansone V., De Ponti A., Paluello G.M., Del Maschio A. Popliteal cysts and associated disorders of the knee. *Intern. Orthopaed.* 1995; 19 (5): 275–9.
15. Sansone V., De Ponti A. Arthroscopic treatment of popliteal cyst and associated intra-articular knee disorders in adults. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 1999; 15 (4): 368–72.
16. Hill C.L., Seo G.S., Gale D., Totterman S., Gale M.E., Felson D.T. Cruciate ligament integrity in osteoarthritis of the knee. *Arthr. Rheumat.* 2005; 52 (3): 794–9.
17. Davies-Tuck M.L., Wluka A.E., Wang Y., Teichtahl A.J., Jones G., Ding C. et al. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2008; 16 (3): 337–42.
18. Amin S., Guermazi A., LaValley M.P., Niu J., Clancy M., Hunter D.J. et al. Complete anterior cruciate ligament tear and the risk for cartilage loss and progression of symptom in men and women with knee osteoarthritis. *Osteoarth. Cartil.* 2008; 16 (8): 897–902.
19. Stone K.R., Stoller D., De Carli A., Day R., Richnak J. The frequency of Baker's cysts associated with meniscal tears. *Am. J. Sports Med.* 1996; 24 (5): 670–1.
20. Морозов С.П., Терновой С.К., Насникова И.Ю., Королев А.В., Филистеев П.А., Ильин Д.О. Исследование возможностей МРТ в диагностике повреждений коленного сустава. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2008; 4–6: 25–32.

21. Rupp S., Seil R., Jochum P., Kohn D. Popliteal cysts in adults. Prevalence, associated intraarticular lesions, and results after arthroscopic treatment. *Am. J. Sports Med.* 2002; 30 (1): 112–5.
22. Roemer F.W., Eckstein F., Guermazi A. Magnetic resonance imaging-based semiquantitative and quantitative assessment in osteoarthritis. *Rheumat. Dis. Clin. North Am.* 2009; 35 (3): 521–55.

References

1. Miller T.T., Staron R.B., Koenigsberg T., Levin T.L., Feldman F. MR imaging of Baker cysts: association with internal derangement, effusion, and degenerative arthropathy. *Radiology.* 1996; 201 (1): 247–50.
2. Boden S.D., Davis D.O., Dina T.S., Stoller D.W., Brown S.D., Vailas J.C. et al. A prospective and blinded investigation of magnetic resonance imaging of the knee: abnormal findings in asymptomatic subjects. *Clin. Orthopaed. Relat. Research.* 1992; 282: 177–85.
3. Gray M.L., Burstein D., Kim Y.J., Maroudas A. Magnetic resonance imaging of cartilage glycosaminoglycan: basic principles, imaging technique, and clinical applications. *J. Orthopaed. Research.* 2008; 26 (3): 281–91.
4. Dam E.B., Folkesson J., Pettersen P.C., Christiansen C. Automatic morphometric cartilage quantification in the medial tibial plateau from MRI for osteoarthritis grading. *Osteoarthr. Cartil.* 2007; 15 (7): 808–18.
5. Eckstein F., Sittek H., Milz S., Putz R., Reiser M. The morphology of articular cartilage assessed by magnetic resonance imaging (MRI). *Surg. Radiol. Anat.* 1994; 16 (4): 429–38.
6. Martí-Bonmatí L., Mollá E., Dosdá R., Casillas C., Ferrer P. MR imaging of Baker cysts—prevalence and relation to internal derangements of the knee. *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.* 2000; 10 (3): 205–10.
7. Amin S., LaValley M.P., Guermazi A., Grigoryan M., Hunter D.J., Clancy M. et al. The relationship between cartilage loss on magnetic resonance imaging and radiographic progression in men and women with knee osteoarthritis. *Arthr. Rheumat.* 2005; 52 (10): 3152–9.
8. Kornick J., Trefelner E., McCarthy S., Lange R., Lynch K., Jokl P. Meniscal abnormalities in the asymptomatic population at MR imaging. *Radiology.* 1990; 177 (2): 463–5.
9. Hernández-Molina G., Neogi T., Hunter D.J., Niu J., Guermazi A., Reichenbach S. et al. The association of bone attrition with knee pain and other MRI features of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (1): 43–7.
10. Torres L., Dunlop D.D., Peterfy C., Guermazi A., Prasad P., Hayes K.W. et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2006; 14 (10): 1033–40.
11. Kornaat P.R., Bloem J.L., Ceulemans R.Y., Riyazi N., Rosendaal F.R., Nelissen R.G. et al. Osteoarthritis of the Knee: Association between Clinical Features and MR Imaging Findings 1. *Radiology.* 2006; 239 (3): 811–7.
12. Fernandez-Madrid F., Karvonen R.L., Teitge R.A., Miller P.R., Negendank W.G. MR features of osteoarthritis of the knee. *Magn. Reson. Imag.* 1994; 12 (5): 703–9.
13. Ward E.E., Jacobson J.A., Fessell D.P., Hayes C.W., van Holsbeeck M. Sonographic detection of Baker's cysts: comparison with MR imaging. *Am. J. Roentgenol.* 2001; 176 (2): 373–80.
14. Sansone V., De Ponti A., Paluello G.M., Del Maschio A. Popliteal cysts and associated disorders of the knee. *Intern. Orthopaed.* 1995; 19 (5): 275–9.
15. Sansone V., De Ponti A. Arthroscopic treatment of popliteal cyst and associated intra-articular knee disorders in adults. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 1999; 15 (4): 368–72.
16. Hill C.L., Seo G.S., Gale D., Totterman S., Gale M.E., Felson D.T. Cruciate ligament integrity in osteoarthritis of the knee. *Arthr. Rheumat.* 2005; 52 (3): 794–9.
17. Davies-Tuck M.L., Wluka A.E., Wang Y., Teichtahl A.J., Jones G., Ding C. et al. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2008; 16 (3): 337–42.
18. Amin S., Guermazi A., LaValley M.P., Niu J., Clancy M., Hunter D.J. et al. Complete anterior cruciate ligament tear and the risk for cartilage loss and progression of symptom in men and women with knee osteoarthritis. *Osteoarth. Cartil.* 2008; 16 (8): 897–902.
19. Stone K.R., Stoller D., De Carli A., Day R., Richnak J. The frequency of Baker's cysts associated with meniscal tears. *Am. J. Sports Med.* 1996; 24 (5): 670–1.
20. Morozov S.P., Ternovoy S.K., Nasnikova I.Yu., Korolev A.V., Filisteev P.A., Il'in D.O. Research in MRI diagnostics capabilities injuries of the knee joint. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology).* 2008; 4–6: 25–32 (in Russ.).
21. Rupp S., Seil R., Jochum P., Kohn D. Popliteal cysts in adults. Prevalence, associated intraarticular lesions, and results after arthroscopic treatment. *Am. J. Sports Med.* 2002; 30 (1): 112–5.
22. Roemer F.W., Eckstein F., Guermazi A. Magnetic resonance imaging-based semiquantitative and quantitative assessment in osteoarthritis. *Rheumat. Dis. Clin. North Am.* 2009; 35 (3): 521–55.

Поступила 03.03.2016
Принята к печати 11.05.2016

Влияние нейтронного излучения на жизнеспособность опухолевых клеток, культивируемых в присутствии изотопа бора ^{10}B

О.Ю. Волкова[1], к. б. н., ст. науч. сотр.;
Л.В. Мечетина[1, 5], к. б. н., ст. науч. сотр.;
А.В. Таранин[1, 5], д. б. н., заведующий лабораторией;
А.А. Заборонок[2], к. м. н., доцент;
K. Nakai[2], д. м. н., доцент;
С.И. Лежнин[3, 5], д. ф.-м. н., профессор, гл. науч. сотр.;
С.А. Фролов[3], инженер;
Д.А. Касатов[4], мл. науч. сотр.;
А.Н. Макаров[4], к. ф.-м. н., мл. науч. сотр.;
И.Н. Сорокин[4], к. т. н., науч. сотр.;
Т.В. Сычева[4], инженер;
И.М. Щудло[4], аспирант;
С.Ю. Таскаев[4, 5], д. ф.-м. н., вед. науч. сотр.

[1]ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук, *пр-т Академика Лаврентьева, 8/2, Новосибирск, 630090, Российская Федерация;*
[2]University of Tsukuba, *Tsukuba, 305-8577, Japan;*
[3]Новосибирский филиал ФГБУН «Институт проблем безопасного развития атомной энергетики» Российской академии наук, *пр-т Академика Лаврентьева, 1, Новосибирск, 630090, Российская Федерация;*
[4]ФГБУН «Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера» Сибирского отделения Российской академии наук, *пр-т Академика Лаврентьева, 11, Новосибирск, 630090, Российская Федерация;*
[5]ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», *ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Российская Федерация*

Impact of neutron radiation on the viability of tumor cells cultured in the presence of boron-10 isotope

O.Yu. Volkova[1], PhD in Biol. Sci., Senior Research Associate;
L.V. Mechetina[1, 5], PhD in Biol. Sci., Senior Research Associate;
A.V. Taranin[1, 5], Dr. of Biol., Head of the Laboratory;
A.A. Zaboronok[2], MD, PhD, Associate Professor;
K. Nakai[2], MD, PhD, DSc, Associate Professor;
S.I. Lezhnin[3, 5], Dr of Phys. and Math., Professor, Chief Research Associate;
S.A. Frolov[3], Engineer;
D.A. Kasatov[4], Junior Research Associate;
A.N. Makarov[4], PhD in Phys. and Math. Sci., Junior Research Associate;
I.N. Sorokin[4], PhD in Tech. Sci., Research Associate;
T.V. Sycheva[4], Engineer;
I.M. Shchudlo[4], Postgraduate;
S.Yu. Taskaev[4,5], Dr of Phys. and Math., Leading Research Associate

[1]Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, *prospekt Akademika Lavrent'eva, 8/2, Novosibirsk, 630090, Russian Federation;*
[2]University of Tsukuba, *Tsukuba, 305-8577, Japan;*
[3]Novosibirsk Brunch of the Nuclear Safety Institute of the Russian Academy of Sciences, *prospekt Akademika Lavrent'eva, 1, Novosibirsk, 630090, Russian Federation;*
[4]G.I. Budker Institute of Nuclear Physics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, *prospekt Akademika Lavrent'eva, 11, Novosibirsk, 630090, Russian Federation;*
[5]Novosibirsk State University, *ul. Pirogova, 2, Novosibirsk, 630090, Russian Federation*

Цель исследования **– изучение влияния потока нейтронов, формируемого на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов ИЯФ им. Г.И. Будкера, на жизнеспособность опухолевых клеток человека и клеток млекопитающих, культивируемых в присутствии изотопа бора ^{10}B.**

Материал и методы. **Клетки глиомы человека U251 и T98G и клетки китайского хомячка CHO-K1 и V-79 инкубировали в ростовой среде, содержащей L-борфенилаланин, обогащенный изотопом ^{10}B в различных концентрациях. Клетки облучали потоком нейтронов на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов. Для оценки жизнеспособности облученных клеток использовали клоногенный тест. Поглощенные дозы, полученные в результате упругого рассеяния быстрых нейтронов на ядрах вещества, и дозы, полученные в результате захвата нейтронов бором, рассчитывали с использованием кода NMC. Поглощенные дозы гамма-излучения измеряли дозиметром смешанного излучения.**

Результаты. **Проведен анализ жизнеспособности борсодержащих и интактных клеток линий глиом человека U251 и T98G и клеток китайского хомячка CHO-K1 и V-79 после облучения нейтронным пучком. Показано, что облучение клеток всех четырех линий, культивируемых в присутствии ^{10}B, уменьшает их колониеобразующую способность по сравнению с контролем. Повышение содержания бора в ростовой среде приводит к достоверному уменьшению доли выживших клеток. Наиболее выраженное влияние облучения на способность к пролиферации наблюдается для клеток глиомы человека линии U251.**

Заключение. **На культурах опухолевых клеток человека и клеток млекопитающих показано, что поток нейтронов, формируемый на созданном в ИЯФ им. Г.И. Будкера ускорительном источнике эпитепловых нейтронов, эффективно снижает жизнеспособность опухолевых клеток в присутствии ^{10}B.**

Ключевые слова: бор-нейтронозахватная терапия; ускорительный источник нейтронов; линии опухолевых клеток глиом человека.

Для цитирования: Волкова О.Ю., Мечетина Л.В., Таранин А.В., Заборонок А.А., Nakai K., Лежнин С.И., Фролов С.А., Касатов Д.А., Макаров А.Н., Сорокин И.Н., Сычева Т.В., Щудло И.М., Таскаев С.Ю. Влияние нейтронного излучения на жизнеспособность опухолевых клеток, культивируемых в присутствии изотопа бора ^{10}B. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 283–8. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-283-288

Для корреспонденции: Волкова Ольга Юрьевна; E-mail: volkova@mcb.nsc.ru

Objective: **to investigate the impact of a neutron beam formed with the accelerator-based epithermal neutron source designed at the G.I. Budker Institute of Nuclear Physics (INP) on the viability of human and animal tumor cells cultured in the presence of boron-10 isotope.**

Material and methods. **Human U251 and T98G glioma cells and Chinese hamster CHO-K1 and V-79 cells were incubated at various concentrations in the culture medium containing ^{10}B-enriched L-boronophenylalanine. The cells were irradiated with a neuron beam using the accelerator-based epithermal neuron source. A clonogenic assay was used to evaluate the viability of the irradiated cells. The absorbed doses obtained from elastic scattering of fast neutrons by substance nuclei and the doses obtained from boron neutron capture were calculated using the NMS code. The absorbed doses of gamma-radiation were measured with a mixed radiation dosimeter.**

Results. **The viability of boron-containing and intact human U251 and T98G cell lines and Chinese hamster CHO-K1 and V-79 cells was analyzed after neutron beam radiation. Irradiation of all four cell lines were cultured in the presence of ^{10}B was shown to reduce their colony-forming capacity compared with the control. Elevated boron levels in the culture medium resulted in a significant decrease in the proportion of survived cells. Radiation had the most pronounced impact on the proliferative capacity of the human U251 glioma cell lines.**

Conclusion. **The cultures of human tumor cells and mammalian cells demonstrated that the neutron beam formed with the accelerator-based epithermal neutron source designed at the INP, was effective in reducing the viability of tumor cells in the presence of ^{10}B.**

Index terms: boron neutron capture therapy; accelerator-based neutron source; human glioma tumor cell lines.

For citation: Volkova O.Yu., Mechetina L.V., Taranin A.V., Zaboronok A.A., Nakai K., Lezhnin S.I., Frolov S.A., Kasatov D.A., Makarov A.N., Sorokin I.N., Sycheva T.V., Shchudlo I.M., Taskaev S.Yu. Impact of neutron radiation on the viability of tumor cells cultured in the presence of boron-10 isotope. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii* (*Russian Journal of Radiology*). 2016; 97 (5): 283–8 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-283-288

For correspondence: Ol'ga Yu. Volkova; E-mail: volkova@mcb.nsc.ru

Information about authors:

Volkova O.Yu., http://orcid.org/0000-0002-8329-7182
Mechetina L.V., http://orcid.org/0000-0001-6785-2919
Taranin A.V., http://orcid.org/0000-0002-9184-4238
Zaboronok A.A., http://orcid.org/0000-0002-6833-9866
Nakai K., http://orcid.org/0000-0002-0702-2304
Lezhnin S.I., http://orcid.org/0000-0002-0903-7016
Frolov S.A., http://orcid.org/0000-0001-5027-3582
Kasatov D.A., http://orcid.org/0000-0001-5649-524X
Makarov A.N., http://orcid.org/0000-0002-2020-0793
Sorokin I.N., http://orcid.org/0000-0002-2164-3318
Sycheva T.V., http://orcid.org/0000-0002-7613-9952
Shchudlo I.M., http://orcid.org/0000-0002-8130-5249
Taskaev S.Yu., http://orcid.org/0000-0002-5313-2563

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowladgements. A study carried out by the grant of the Russian Science Foundation (project № 14-32-00006) with the support of the G.I. Budker Institute of Nuclear Physics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Received 24 March 2016
Accepted 20 April 2016

Введение

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – перспективный метод противоопухолевой терапии, основанный на накоплении в опухоли стабильного изотопа бора ^{10}B и последующем облучении эпитепловыми нейтронами [1, 2]. В результате поглощения нейтрона бором происходит ядерная реакция с большим выделением энергии в клетке, что приводит к ее гибели. Проведенные на ядерных реакторах клинические испытания показали,

что БНЗТ позволяет лечить глиобластомы мозга, метастазирующие меланомы и ряд других злокачественных опухолей [2]. Для широкого внедрения методики в клиническую практику требуются источники эпитепловых нейтронов на основе ускорителя заряженных частиц. Разработка ускорительных источников эпитепловых нейтронов, наиболее приемлемых для БНЗТ, ведется во многих научных центрах – в Университете Нагоя (Япония) [3], Университете Цукуба (Япония) [4], Национальном онкологическом центре в Токио [5] и в Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН в Новосибирске [6].

Целью исследования являлось изучение влияния потока нейтронов, формируемого на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов ИЯФ им. Г.И. Будкера, на жизнеспособность опухолевых клеток человека и клеток млекопитающих в присутствии изотопа ^{10}B. В качестве агента доставки бора в исследованиях использован один из рекомендованных для БНЗТ препаратов – обогащенный изотопом ^{10}B L-p-борфенилаланин (BPA), характеризующийся низкой токсичностью и обеспечивающий достаточное содержание бора в опухолевых клетках [7–11]. Клинические испытания БНЗТ с использованием BPA продемонстрировали терапевтическую эффективность и хорошую переносимость пациентами этого препарата [12–14].

Работа выполнена на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов ИЯФ им. Г.И. Будкера с использованием BPA в качестве агента для доставки ^{10}B в культивируемые *in vitro* опухолевые клетки.

Материал и методы

Клеточные культуры. Линии клеток глиомы человека U251, клеток глиобластомы человека T98G, клеток яичника китайского хомячка CHO-K1 и фибробластов легкого китайского хомячка V-79 были получены из Российской коллекции клеточных культур позвоночных Института цитологии РАН (Санкт-Петербург). Клетки этих линий культивировали в среде Iscove's DMEM (Sigma-Aldrich, США), с добавлением 10%-й эмбриональной сыворотки телят (Hyclone, Thermo Scientific, Великобритания) и 1%-го раствора антибиотиков и антимикотиков Antibiotic Antimycotic Solution (Sigma-Aldrich, США), при 37 °C, во влажной атмосфере, содержащей 5% CO_2. Культуры клеток пересевали в соотношении 1:3 (клетки человека) и 1:5 (клетки китайского хомячка) с помощью раствора, содержащего 0,25% трипсина и 1 mM этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА).

В качестве борсодержащего соединения использовали L-борфенилаланин (BPA), обогащенный изотопом ^{10}B (>99,5% ^{10}B, Katchem Ltd., Чехия), приготовленный по методу, описанному K. Yoshino et al. [15]. Для получения растворимого препарата к 0,25 M раствору D(-)-фруктозы (Sigma-Aldrich, США) добавляли борфенилаланин до концентрации 0,1 M и доводили pH раствора до 9,5 с помощью 1 M NaOH. Затем раствор перемешивали до полного растворения борфенилаланина, доводили pH до 7,2 с помощью 1 M HCl и стерилизовали фильтрацией через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Готовый стоковый раствор содержал борфенилаланин в концентрации 20 мг/мл (концентрация ^{10}B – 1100 мкг/мл, или 1100 ppm).

Инкубация клеток с борфенилаланином. Клетки линий U251, T98G, CHO-K1 и V-79 в экспоненциальной фазе роста высевали в культуральные флаконы (площадь 25 см^2, TPP, Швейцария) в количестве 10^6 клеток на флакон. Через 24 ч в культуральные флаконы добавляли раствор BPA и инкубировали клетки каждой линии в среде, содержащей ^{10}B в концентрациях 10, 20, 40 и 100 ppm, в течение 2 ч. Контрольные клетки инкубировали в среде, не содержащей ^{10}B. После инкубации в борсодержащей среде клетки собирали в центрифужные пробирки, осаждали центрифугированием, переносили в полипропиленовые пробирки и облучали потоком нейтронов.

Облучение клеток потоком нейтронов проводили на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов ИЯФ им. Г.И. Будкера, включающем ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией и литиевую нейтроногенерирующую мишень [6, 16]. Клетки помещали внутрь фантома из оргстекла диаметром 200 мм высотой 220 мм на глубину 24 мм от верхней поверхности. Фантом устанавливали под нейтроногенерирующую мишень [17] по оси на расстоянии 10 мм от низа мишени. Облучение проводили в течение 40 мин при токе протонного пучка 1,5 мА, энергии 2 МэВ. Для контроля стабильности генерации нейтронов использовали детектор нейтронов с литийсодержащим сцинтиллятором GS20 производства Saint-Gobain Crystals (США). Поглощенная доза, полученная в результате упругого рассеяния быстрых нейтронов на ядрах вещества, и поглощенная доза, полученная в результате захвата нейтронов бором, рассчитана с использованием кода NMC [18], моделирующего перенос нейтронов в трехмерной геометрии и использующего базу данных сечений ENDF-VII. Поглощенная доза гамма-излучения измерена дозиметром смешанного излучения ДВГН-01 [19].

Клоногенный анализ. Для оценки цитотоксичности BPA использовали клоногенный тест, основанный на подсчете количества колоний, образуемых выжившими клетками [20]. После инкубации в борсодержащей среде клетки подсчитывали в гемоцитометре (NanoEnTek, США) и высевали по 200 клеток на пять чашек Петри диаметром 6 см

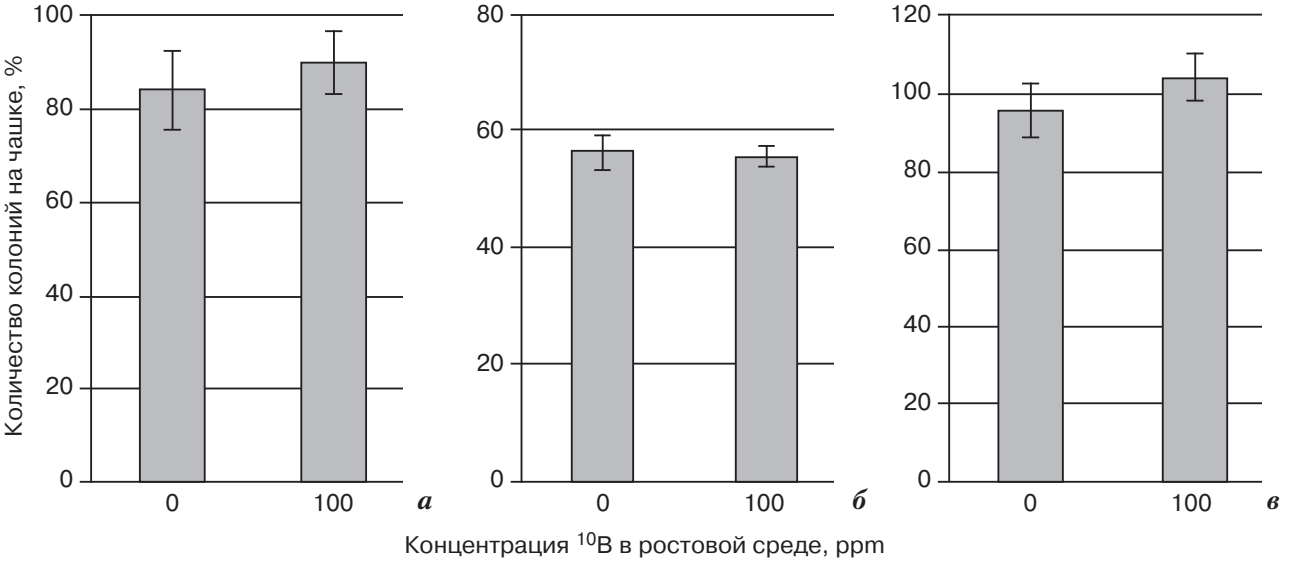


Рис. 1. Результаты анализа цитотоксичности борфенилаланина для клеток линий U251 (*а*), T98G (*б*) и V-79 (*в*), проведенного с помощью клоногенного теста

(TPP, Швейцария). Затем культивировали клетки в течение 10–14 сут. Образовавшиеся колонии фиксировали 6%-м раствором глутарового альдегида (Sigma-Aldrich, США), окрашивали 0,5%-м кристаллическим фиолетовым (Вектон, Россия) и подсчитывали визуально.

Для оценки влияния нейтронного излучения на жизнеспособность клеток, инкубированных в среде с ^{10}B, клоногенный анализ проводили после облучения клеток. Контрольные клетки без бора высевали по 200 клеток на чашку, клетки, инкубированные с ^{10}B в концентрации 10, 20 и 40 ppm – по 500, 1000 и 2000 клеток на чашку соответственно. На каждую концентрацию бора и контроль брали по пять чашек. Результаты клоногенного теста представляли в виде доли образовавшихся на чашке колоний от числа высеянных клеток. После подсчета колоний статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

Для оценки цитотоксичности используемого препарата BPA был проведен клоногенный анализ клеток глиомы человека U251, клеток глиобластомы человека T98G и фибробластов легкого китайского хомячка V-79 после их инкубации с BPA в течение 2 ч. Из рисунка 1 видно, что внесение BPA в ростовую среду в концентрации, соответствующей 100 ppm ^{10}B, не влияет на эффективность образования колоний и, соответственно, не приводит к снижению жизнеспособности клеток U251, T98G и V-79.

Далее клетки линий U251, T98G, CHO-K1 и V-79, предварительно инкубированные в среде с концентрацией бора 10, 20 и 40 ppm, облучали потоком нейтронов. Одновременно облучали контрольные клетки, инкубированные в среде без ^{10}B. Данные концентрации ^{10}B были выбраны на основании того, что они не являются цитотоксичными для клеток человека и млекопитающих. Кроме того, ранее было показано, что при использовании ^{10}B в концентрациях от 10 до 40 ppm происходит накопление бора в клетках [21–23]. Значения поглощенных доз для используемых концентраций бора приведены в таблице.

С помощью клоногенного теста проведен анализ жизнеспособности борсодержащих и интактных клеток линий U251, T98G, CHO-K1 и V-79 после облучения нейтронным пучком. Результаты представлены на рисунке 2. Согласно полученным данным, для всех линий происходит подавление колониеобразующей способности и, соответственно, уменьшение доли выживших облученных клеток при наличии

Зависимость поглощенной дозы облученных клеток от содержания ^{10}B в ростовой среде

Концентрация ^{10}B в ростовой среде, ppm	Поглощенная доза, Гр			
	реакции ^{10}B(n, α)^{7}Li	от быстрых нейтронов	от гамма-излучения	суммарная
0	0	0,9	0,4	1,3
10	1,2	0,9	0,4	2,5
20	2,4	0,9	0,4	3,7
40	4,8	0,9	0,4	6,1

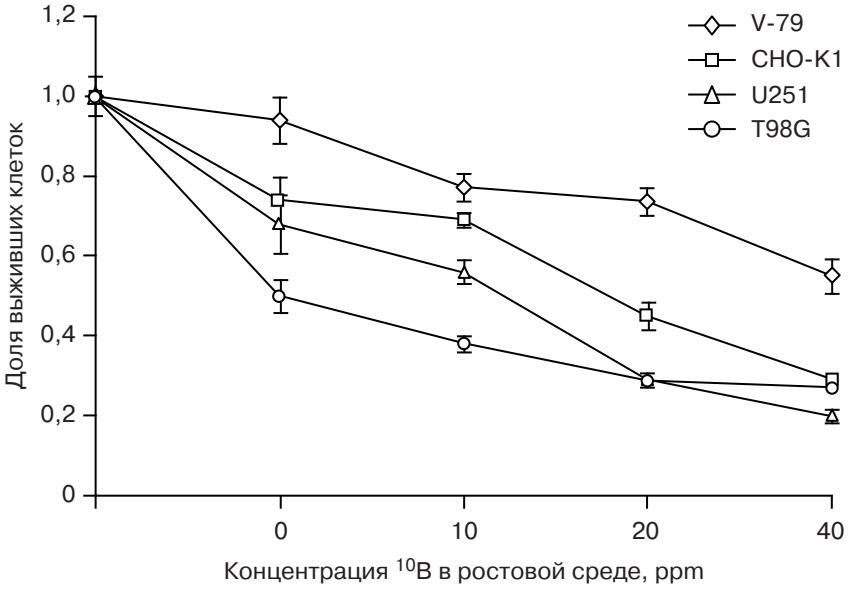


Рис. 2. Зависимость выживаемости облученных нейтронами клеток U251, T98G, CHO-K1 и V-79 от концентрации бора в ростовой среде, полученная по данным клоногенного теста

бора в ростовой среде. Колониеобразующая способность понижена и у контрольных клеток, которые не инкубировались в борсодержащей среде, но облучались потоком нейтронов, что объясняется действием сопутствующего гамма-излучения и быстрых нейтронов. Кроме того, известно, что клетки стабильных линий характеризуются не абсолютной эффективностью клонирования (от 50% для клеток глиобластом до 80% для клеток V-79 и до 90% для клеток CHO-K1) (http://www.lgcstandards-atcc.org).

Анализ данных, представленных на рисунке 2, свидетельствует об усилении репродуктивной гибели клеток при увеличении дозы, полученной клетками в результате поглощения бором нейтронов. Повышение содержания бора в ростовой среде у всех линий клеток приводит к достоверному ($p < 0,05$) уменьшению доли выживших облученных клеток с бором по сравнению с долей выживших после облучения контрольных клеток без бора. При увеличении концентрации ^{10}B до 40 ppm способность к пролиферации сохранили только 33% клеток U251, 43,5% клеток CHO-K1, 49% клеток V-79 и 54% клеток T98G по сравнению с контрольными клетками. Наиболее выраженное влияние облучения на способность к пролиферации наблюдается для клеток глиомы человека линии U251. При облучении клеток этих линий, предварительно инкубированных с ^{10}B в концентрации 40 ppm и получивших дозу 6,1 Гр, доля выживших клеток уменьшается в 3 раза по сравнению с долей выживших облученных клеток, не содержащих бора. С учетом данных таблицы полученные результаты свидетельствуют о том, что способность к пролиферации клеток подавляется пропорционально поглощенной дозе, полученной клетками при облучении.

Обсуждение

Бор-нейтронозахватная терапия является перспективным методом в лечении опухолей головного мозга, что объясняется трудностями их лечения традиционными методами. Основная проблема связана с такими особенностями, как инфильтративный характер роста этих опухолей, отсутствие четких границ распространения и возможность появления рецидивных опухолей [24]. Культуры стабильных линий опухолевых клеток глиобластом являются простой и вполне адекватной моделью для проведения исследований, направленных на развитие БНЗТ [9–11].

В данной работе, посвященной оценке эффективности БНЗТ на ускорительном источнике эпитепловых нейтронов, мы использовали опухолевые линии клеток глиобластом человека U251 и T98G. Также в качестве моделей *in vitro* мы использовали линии клеток китайского хомячка CHO-K1 и V-79. Выбор последних двух линий обусловлен тем, что они широко применяются в радиационной биологии для исследования механизмов клеточной гибели после воздействия ионизирующего излучения, в том числе после воздействия на клетки потока нейтронов [21, 25, 26]. Для всех четырех линий показано достоверное подавление пролиферативной способности облученных клеток. Наибольший эффект наблюдался для глиомы U251, которая, как было отмечено, обладает повышенной по сравнению с другими линиями способностью накапливать в клетках ^{10}B [27]. Полученные на *in vitro* моделях результаты показывают, что увеличение концентрации ^{10}B в ростовой среде ведет к снижению жизнеспособности облученных потоком нейтронов клеток. С учетом полученных данных об отсутствии токсичности препарата BPA в использованных концентрациях можно сделать вывод о том, что репродуктивная гибель клеток линий U251, T98G, CHO-K1 и V-79 обусловлена повреждающим действием излучения при проведении БНЗТ.

Заключение

На культурах опухолевых клеток человека и клеток млекопитающих впервые показано, что поток нейтронов, формируемый на созданном в ИЯФ им. Г.И. Будкера ускорительном источнике эпитепловых нейтронов, эффективно снижает жизнеспособность опухолевых клеток в присутствии ^{10}B. Экспериментальные модели *in vitro*, предложенные

в работе, будут использованы для дальнейших экспериментов, направленных на развитие и совершенствование бор-нейтронозахватной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006) при поддержке Института ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН.

Литература / References

1. Locher G.L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1936; 36: 1–13.
2. Sauerwein W., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y. (eds). Neutron capture therapy: pronciples and applications. Springer; 2012.
3. Tsuchida K., Kiyanagi Y., Uritani A., Watanabe K., Shimizu H., Hirota K. et al. Development of an accelerator-driven compact neutron source for BNCT in Nagoya University. In: Book of abstracts of the 16 International Congress on Neutron Capture Therapy. 2014, June 14–19; Helsinki, Finland: 206–7.
4. Kumada H., Kurihara H., Yoshioka M., Kobayashi H., Matsumoto H., Sugano T. et al. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy. *Appl. Radiat. Isot.* 2015; 106: 78–83.
5. Abe Y., Fuse M., Fujii R., Nakamura M., Imahoru Y., Itami J. Hospital-based boron neutron capture therapy in National Cancer Center. An installation design for the accelerator-based epithermal neutron source. In: Abstracts of 15th International Congress on Neutron Capture Therapy. 2012, Sept. 10–14; Tsukuba, Japan: 109–10.
6. Таскаев С.Ю. Ускорительный источник эпитепловых нейтронов. *Физика элементарных частиц и атомного ядра*. 2015; 46 (6): 1770–830. [Taskaev S.Yu. Accelerator based epithermal neutron source. *Fizika Elementarnykh Chastits i Atomnogo Yadra (Physics of Elementary Particles and Atomic Nuclei, Russian journal)*. 2015; 46 (6): 1770–830 (in Russ.).]
7. Wittig A., Huiskamp R., Moss R., Bet P., Kriegeskotte C., Scherag A. et al. Biodistribution of (10)B for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in a mouse model after injection of sodium mercaptoundecahydro-closo-dodecaborate and l-para-boronophenylalanine. *Radiat. Res.* 2009; 172 (4): 493–9.
8. Wittig A., Moss R., Sauerwein W. Glioblastoma, brain metastases and soft tissue sarcoma of extremities: candidate tumors for BNCT. *Appl. Radiat. Isot.* 2014; 88: 46–9.
9. Sun T., Zhou Y., Xie X., Chen G., Li B., Wei Y. et al. Selective uptake of boronophenylalanine by glioma stem/progenitorcells. *Appl. Radiat. Isot.* 2012; 70 (8): 1512–8.
10. Wittig A., Sauerwein W., Coderre J. Mechanisms of transport of p-borono-phenylalanine through the cell membrane in vitro. *Radiat. Res.* 2000; 153 (2): 173–80.
11. Yasui L., Kroc T., Gladden S., Andorf C., Bux S., Hosmane N. Boron neutron capture in prostate cancer cells. *Appl. Radiat. Isot.* 2012; 70 (1): 6–12.
12. Yamamoto T., Nakai K., Kageji T., Kumada H., Endo K., Matsuda M. et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. *Radiother. Oncol.* 2009; 91 (1): 80–4.
13. Kankaanranta L., Seppala T., Koivunoro H., Valimaki P., Beule A., Collan J. et al. L-boronophenylalanine-mediated boron neutron capture therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: a Phase I study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 80 (2): 369–76.
14. Wadabayashi N., Honda C., Mishima Y., Ichihashi M. Selective boron accumulation in human ocular melanoma vs surrounding eye components after ^{10}B1-p-boronophenylalanine administration. Prerequisite for clinical trial of neutron-capture therapy. *Melanoma Res.* 1994; 4 (3): 185–90.
15. Yoshino K., Suzuki A., Kakihana H., Honda C., Mishima Y., Kobayashi T. et al. Improvement of solubility of p-boronophenylalanine by complex formation with monosaccharides. *Strahlenther. Onkol.* 1989; 165 (2–3): 127–9.
16. Иванов А.А., Касатов Д.А., Кошкарев А.М., Макаров А.Н., Остреинов Ю.М., Сорокин И.Н. и др. Получение протонного пучка с током 5 мА в ускорителе-тандеме с вакуумной изоляцией. *Письма в Журнал технической физики*. 2016; 42 (12): 1–8. [Ivanov A.A., Kasatov D.A., Koshkarev A.M., Makarov A.N., Ostreinov Yu.M., Sorokin I.N. et al. Generation of the proton beam of 5 mA on a tandem accelerator with vacuum insulation. *Pis'ma v Zhurnal Tekhnicheskoy Fiziki (Technical Physics Letters, Russian journal)*. 2016; 42 (12): 1–8 (in Russ.).]
17. Bayanov B., Kashaeva E., Makarov A., Malyshkin G., Samarin S., Taskaev S. A neutron producing target for BINP accelerator-based neutron source. *Appl. Radiat. Isot.* 2009; 67 (7–8): 282–4.
18. Yurov D., Anikeev A., Bagryansky P., Brednikhin S., Frolov S., Lezhnin S. et al. Parameters optimization in a hybrid system with a gas dynamic trap based neutron source. *Fusion Eng. Des.* 2012; 87 (9): 1684–92.
19. Санников А.В., Лебедев В.Н., Кустарев В.Н., Савицкая Е.Н., Спиров Е.Г. Индивидуальный дозиметр смешанного излучения ДВГН-01: Разработка и исследование характеристик. Препринт ИФВЭ 2005-6. Протвино; 2005. [Sannikov A.V., Lebedev V.N., Kustarev V.N., Savitskaya E.N., Spirov E.G. The individual dosimeter of mixed radiation DVGN-01: development and study of characteristics. IHEP Preprint 2005-6. Protvino; 2005 (in Russ.).]
20. Franken N., Rodermond H., Stap J., Haveman J., Bree C. Clonogenic assay of cells in vitro. *Nat. Protoc.* 2006; 1 (5): 2315–9.
21. Yoshida F., Matsumura A., Shibata Y., Yamamoto T., Nakauchi H., Okumura M. et al. Cell cycle dependence of boron uptake from two boron compounds used for clinical neutron capture therapy. *Cancer Lett.* 2002; 187 (1–2): 135–41.
22. Sato E., Yamamoto T., Shikano N., Ogura M., Nakai K., Yoshida F. et al. Intracellular boron accumulation in CHO-K1 cells using amino acid transport control. *Appl. Radiat. Isot.* 2014; 88: 99–103.
23. Yoshida F., Yamamoto T., Nakai K., Zaboronok A., Matsumura A. Additive effect of BPA and Gd-DTPA for application in accelerator-based neutron source. *Appl. Radiat. Isot.* 2015; 106: 247–50.
24. Van Meir E.G., Hadjipanayis C.G., Norden A.D., Shu H.K., Wen P.Y., Olson J.J. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *Cancer J. Clin.* 2010; 60 (3): 166–93.
25. Okumura K., Kinashi Y., Kubota Y., Kitajima E., Okayasu R., Ono K. et al. Relative biological effects of neutron mixed-beam irradiation for boron neutron capture therapy on cell survival and DNA double-strand breaks in cultured mammalian cells. *J. Radiat. Res.* 2013; 54 (1): 70–5.
26. Kinashi Y., Takahashi S., Kashino G., Okayasu R., Masunaga S., Suzuki M. et al. DNA double-strand break induction in Ku80-deficient CHO cells following Boron Neutron Capture Reaction. *Radiat. Oncol.* 2011; 5 (6): 106.
27. Wang P., Zhen H., Jiang X., Zhang W., Cheng X., Guo G. et al. Boron neutron capture therapy induces apoptosis of glioma cells through Bcl-2/Bax. *BMC Cancer.* 2010; 2 (10): 661.

Поступила 24.03.2016
Принята к печати 20.04.2016

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла

А.В. Мочула[1], аспирант;
К.В. Завадовский[1, 2], д. м. н., вед. науч. сотр.;
С.Л. Андреев[1], к. м. н., ст. науч. сотр.;
Ю.Б. Лишманов[1, 2], д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель научного направления НИИ кардиологии

[1]Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
ул. Киевская, 111а, Томск, 634012, Российская Федерация;
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
пр-т Ленина, 30, Томск, 634050, Российская Федерация

Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease

A.V. Mochula[1], Postgraduate;
K.V. Zavadovsky[1, 2], MD, PhD, DSc, Leading Researcher;
S.L. Andreev[1], MD, PhD, Senior Researcher;
Yu.B. Lishmanov[1, 2], MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Direction

[1]Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
ul. Kievskaya, 111a, Tomsk, 634012, Russian Federation;
[2]National Research Tomsk Polytechnic University,
prospekt Lenina, 30, Tomsk, 634050, Russian Federation

Цель исследования **– определить информативность динамической томосцинтиграфии миокарда в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий.**

Материал и методы**. В покое и на фоне фармакологического стресс-теста 16 пациентам с многососудистым поражением коронарных артерий и 9 здоровым добровольцам была проведена динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с ^{99m}Tc-МИБИ. В процессе обработки полученных результатов формировали зоны интереса с полости и стенок миокарда левого желудочка, на основании которых строили кривые «активность–время». Индекс резерва миокардиального кровотока определялся как частное двух отношений среднего значения счета импульсов с области миокарда к площади под пиком кривой с полости ЛЖ для исследования на фоне фармакологического стресс-теста и в условиях покоя.**

Результаты**. Среднее значение индекса резерва миокардиального кровотока в группе здоровых добровольцев составило 1,86 (1,59; 2,2), у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий – 1,39 (1,12; 1,69). При значении указанного индекса менее 1,77 рассмотренная методика позволяет идентифицировать многососудистое поражение с чувствительностью и специфичностью 81,8 и 66,7% соответственно.**

Заключение**. Выполнение стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда в сочетании с методикой оценки индекса резерва миокардиального кровотока позволит повысить диагностическую значимость сцинтиграфического подхода в оценке нарушений коронарного русла при многососудистом поражении коронарных артерий.**

Ключевые слова: индекс резерва миокардиального кровотока; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ишемическая болезнь сердца; многососудистое поражение коронарных артерий.

Objective**. The aim of this study was to determine the informative value of dynamic tomoscintigraphy in detection of multivessel coronary artery disease (CAD).**

Material and methods**. Patients with multivessel CAD (n = 16) and healthy volunteers (n = 9) underwent dynamic cardiac single photon emission computed tomography with ^{99m}Tc-MIBI at rest and during pharmacological stress-test.**

Processing of acquired results involved the formation of regions of interest from the cavity and the myocardium of the left ventricle used to create activity-time curves. Coronary flow reserve index was defined as a quotient of two ratios of the mean counts from the myocardial region to the integral activity in the left ventricular cavity for the studies performed during pharmacological stress test and at rest.

Results**. The mean values of coronary flow reserve index were 1.86 (1.59; 2.2) in group of healthy volunteers and 1.39 (1.12; 1.69) in patients with multivessel CAD. When the value of this index was less than 1.77, the method allowed for detection of three-vessel CAD with the sensitivity and specificity rates of 81.8% and 66.7%, respectively.**

Conclusion**. Performing the standard myocardial perfusion scintigraphy in combination with the method of coronary flow reserve index assessment allows for enhancement of the diagnostic value of scintigraphic approach in the evaluation of coronary circulation disturbances in multivessel CAD.**

Index terms: coronary flow reserve index; single-photon emission computed tomography; coronary artery disease; multivessel coronary artery disease.

For citation: Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Andreev S.L., Lishmanov Yu.B. Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii* (*Russian Journal of*

Для цитирования: Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 289–95. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-289-295

Для корреспонденции: Мочула Андрей Викторович; E-mail: mochula.andrew@gmail.com

Radiology). 2016; 97 (5): 289–95 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-289-295

For correspondence: Andrey V. Mochula; E-mail: mochula.andrew@gmail.com

Information about authors:

Mochula A.V., http://orcid.org/0000-0003-0883-466X

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

Andreev S.L., http://orcid.org/0000-0003-4049-8715

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

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

Acknowledgements. The study was supported by Grant of the Russian Science Foundation (№15-15-10016).

Received 22 April 2016
Accepted 13 May 2016

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время уверенно занимает ведущее место в структуре причин инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По оценкам ВОЗ, в 2012 г. от данной патологии в мире погибли 7,4 млн человек.

Эффективным методом лечения этой патологии на сегодняшний день считается процедура реваскуляризации. Под этим термином понимают восстановление коронарного кровотока, которое осуществляется путем проведения аортокоронарного шунтирования или установки стентов в артерии сердца [1]. Так, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, стенозирование сосуда на 50–90% требует проведения хирургического восстановления кровотока только при доказанной ишемии, которую объективно подтверждают путем определения фракционного коронарного резерва. При этом стеноз считается гемодинамически значимым при значении вышеуказанного показателя 0,8 и менее [1]. Инвазивный характер процедуры, а также высокая стоимость необходимых расходных материалов не позволяют широко использовать данный подход в клинической практике. «Золотым стандартом» неинвазивной оценки миокардиального резерва считается позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с меченной кислородом-15 водой ($[^{15}O]H_2O$) [2, 3]. Однако указанный метод требует наличия в клинике, где проводят исследования, циклотрона и дорогостоящего диагностического оборудования. Все это наряду с коротким периодом полураспада кислорода-15 (122,2 с) также существенно ограничивает широкое распространение данного метода в повседневной клинической практике.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда большую роль в диагностике ишемии миокарда отводят однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), чувствительность и специфичность которой составляют 90–91 и 75–84% соответственно [4]. Необходимо отметить, что при выполнении ОФЭКТ пациентам с гемодинамически значимым многососудистым поражением коронарных артерий (КА) довольно часто встречаются ложноотрицательные результаты, то есть отсутствие выраженных стресс-индуцированных дефектов перфузии. В литературе это явление обозначают термином «сбалансированная ишемия», при которой наблюдается равномерное снижение накопления индикатора во всем миокарде левого желудочка [5, 6]. Одним из путей диагностики сбалансированной ишемии миокарда при многососудистом поражении является оценка резерва миокардиального кровотока [7, 8].

В связи с вышеизложенным поиск новых методов определения данного показателя является актуальной задачей кардиологии.

До настоящего времени большинство сцинтиграфических работ по данному направлению были выполнены на гамма-камерах с детекторами на основе йодида натрия, которые не позволяют получать динамические данные в томографическом режиме [2, 8]. Появление однофотонных эмиссионных томографов с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура дает возможность преодолеть это техническое ограничение, что открывает новые возможности для радионуклидного определения резерва миокардиального кровотока [9–14].

Целью настоящей работы является определение информативности динамической томосцинтиграфии миокарда в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий.

Материал и методы

Характеристика пациентов. На базе НИИ кардиологии (г. Томск) были обследованы 16 больных ИБС (возраст 67 ± 5 лет; 13 мужчин, 3 женщины) с диагностированным по результатам инвазивной коронарографии многососудистым поражением коронарных артерий. Критериями включения в группу с многососудистым поражением КА являлись: 1) стенокардия напряжения II–IV функционального класса (по Канадской классификации); 2) наличие по данным инвазивной коронароангиографии (КАГ) стенозов ⩾ 50% в бас-

сейнах двух и более коронарных артерий. Критериями исключения были: 1) сахарный диабет I и II типов; 2) наличие постинфарктных аневризм ЛЖ; 3) острый коронарный синдром; 4) нестабильная стенокардия; 5) желудочковые нарушения ритма сердца высоких градаций (по B. Lown); 6) наличие атриовентрикулярных блокад II и III степеней.

Группу сравнения составили 9 здоровых добровольцев (возраст 25 ± 4; 7 мужчин, 2 женщины) без наличия факторов риска сердечной патологии и с низкой клинической вероятностью ИБС (< 15%) [4].

Инвазивная коронароангиография. Для оценки степени атеросклеротического поражения коронарного русла всем пациентам с ИБС по стандартной методике [15] выполнена инвазивная КАГ с использованием установки Axiom Artis Interventional Lab фирмы Siemens.

Сцинтиграфические исследования. Процедура оценки миокардиального резерва была одобрена этическим комитетом НИИ кардиологии. Все пациенты письменно проинформированы о цели и возможных рисках исследования и дали согласие на его проведение.

Все сцинтиграфические исследования были выполнены на гамма-камере Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare). Изображения записаны с использованием низкоэнергетического мультипинхол-коллиматора в 19 проекций на матрицу 32 × 32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Центр энергетического окна установлен на фотопик ^{99m}Tc – 140 кЭв; энергетическое окно было симметричным, его ширина составила 20%.

Подготовка к исследованию. За 12 ч до проведения динамической ОФЭКТ сердца и перфузионной сцинтиграфии миокарда пациентам рекомендовали исключить употребление содержащих кофеин напитков и/или медикаментов. Не менее чем за 2 ч до процедуры пациенты воздерживались от приема пищи. Непосредственно перед началом исследования в локтевую вену обследуемого устанавливали внутривенный периферический катетер.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда. В качестве радиофармпрепарата (РФП) для перфузионной сцинтиграфии миокарда использовали ^{99m}Tc-МИБИ (Технетрил, ООО «Диамед») в дозе 900 МБк для исследования на фоне нагрузки (фармакологический стресс-тест с аденозинтрифосфатом) и 200 МБк – в условиях функционального покоя [6, 16, 17]. Запись сцинтиграфического изображения была выполнена без ЭКГ-синхронизации через 90 мин после инъекции РФП. Продолжительность записи составила 10 мин.

Нативные данные, полученные в ходе исследования миокардиальной перфузии, были обработаны в специализированной программе Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) с использованием срезов по короткой и длинной осям сердца, а также 17-сегментарной полярной карты левого желудочка, нормализованной к пикселю с максимальным счетом импульсов, который принимают за 100% аккумуляции РФП в миокарде левого желудочка [6, 16]. Нарушения миокардиальной перфузии на пике фармакологического стресс-теста и в покое оценивали по общепринятой методике [6, 15] в баллах. При этом значение менее 4 баллов расценивали как норму, 4–8 баллов – как легкое, 9–13 баллов – как умеренное, более 13 баллов – как тяжелое нарушение миокардиальной перфузии.

Методика оценки резерва миокардиального кровотока. Для определения резерва миокардиального кровотока всем пациентам была выполнена динамическая ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-технетрилом в состоянии функционального покоя и на фоне фармакологического стресс-теста [7] (рис. 1).

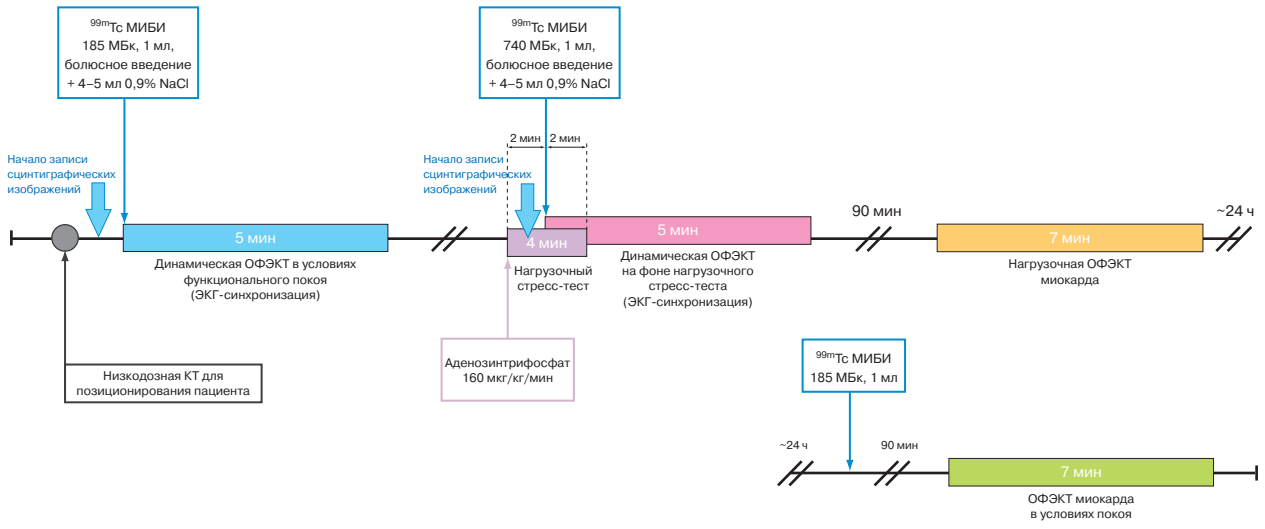


Рис. 1. Схема проведения сцинтиграфического исследования

Позиционирование области сердца пациента относительно центра поля зрения гамма-камеры осуществляли на основании индивидуальных топографо-анатомических данных, полученных при проведении низкодозной (100 кЭв; 200 мАс) компьютерной томографии органов грудной клетки.

Сцинтиграфическую оценку резерва миокардиального кровотока выполняли в два этапа. На первом этапе, в состоянии функционального покоя, проводили запись прохождения болюса РФП по камерам и миокарду ЛЖ. Для этого через внутривенный периферический катетер болюсно вводили ^{99m}Tc-технетрил в объеме 1 мл и дозе 185 МБк. Сбор данных начинали непосредственно в момент введения РФП. Регистрацию динамических томосцинтиграмм проводили в режиме «List Mode», который позволяет ретроспективно реконструировать серии динамических и статических томосцинтиграмм из массива первичных данных [13].

Непосредственно после окончания сбора данных начинали второй этап исследования, на котором выполняли запись прохождения болюса РФП по камерам сердца и миокарду ЛЖ на фоне фармакологического теста. Объем болюса РФП составлял 1 мл, дозовая активность – 715 МБк. Четырехкратное увеличение дозы введения индикатора на втором этапе исследования было необходимо для нивелирования радиоактивности кровяного пула после предыдущего исследования.

Время сбора данных на каждом этапе исследования составило 360 с, что было достаточным для регистрации прохождения радиоактивного индикатора по камерам сердца и накопления его в миокарде ЛЖ [9, 13, 17].

Фармакологический стресс-тест. Всем пациентам была выполнена фармакологическая проба с аденозинтрифосфатом (АТФ), который вводили внутривенно в дозе 160 мг/кг/мин в течение 4 мин. Внутривенную инъекцию РФП выполняли в конце 2-й минуты инфузии фармацевтического стресс-агента [18], после чего продолжали введение АТФ еще 2 мин. Выполнение фармакологического стресс-теста не сопровождалось появлением атриовентрикулярных блокад, депрессий сегмента *ST* и другими негативными событиями.

Обработка результатов исследования. При помощи специализированного программного обеспечения (GE Alcyone: Dynamic Analysis Tool) из массива первичных данных формировали две серии аксиальных изображений: 1) группа из 64 динамических томосцинтиграмм (длительность кадра 2,2 с), отражающих прохождение болюса РФП по полости и миокарду ЛЖ с 1-й по 150-ю секунду исследования; 2) серия статических томосцинтиграмм, отображающих накопление РФП в стенках ЛЖ.

Следующий этап обработки данных включал анализ статических и динамических изображений, с построением на их основе графиков «активность–время» для зон интереса, соответствующих полости и стенкам (передней, задней, боковой, перегородке и верхушке) ЛЖ.

На основе полученных графиков определяли среднее значение счета импульсов с каждой зоны интереса миокарда, а также интегральную активность РФП в полости ЛЖ. Данные расчеты производили дважды – для исследований в условиях функционального покоя и на фоне фармакологического стресс-теста. Индекс резерва миокардиального кровотока (иРМК) определяли следующим образом:

$$иРМК = (Cs/Ss)/(Cr/Sr),$$

где Cs – среднее значение счета импульсов с области миокарда ЛЖ при проведении фармакологического стресс-теста; Ss – интегральная активность РПФ в полости ЛЖ, зафиксированная при проведении фармакологического стресс-теста; Cr – среднее значение счета импульсов с области миокарда ЛЖ в условиях функционального покоя; Sr – интегральная активность РПФ в полости ЛЖ, зафиксированная в условиях функционального покоя.

Указанный индекс рассчитывали для левого желудочка в целом, а также для каждого региона (передняя, боковая, перегородочная стенка и верхушка) в отдельности.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ SPSS 18.0 и MedCalc 12.1.14.0. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения (по критерию Колмогорова–Смирнова), в связи с чем представлены в виде медианы и квартилей Me (Q_{25}; Q_{75}). Достоверность межгрупповых различий оценивали в соответствии с непараметрическим критерием Mann–Whitney. Для нахождения дифференциальной границы (Cut-off Value) между исследуемыми величинами в независимых выборках проводили ROC-анализ с построением ROC-кривых. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам выполненной КАГ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий медианные значения степени сужений коронарных артерий составили: ствол левой коронарной артерии – 65 (50; 70)%, передняя нисходящая артерия – 75 (50; 75)%, огибающая артерия – 70 (30; 75)%, правая коронарная артерия – 75 (50; 75)%, что свидетельствует о выраженных атеросклеротических изменениях коронарного русла.

По данным перфузионной сцинтиграфии миокарда, медианное значение размера дефекта перфузии на фоне фармакологического стресс-теста у пациентов с многососудистым поражением

Региональные значения индекса резерва миокардиального кровотока

Регион ЛЖ	Региональные значения иРМК, Me (Q_{25}; Q_{75})		
	Группа пациентов с многососудистым поражением КА	Группа здоровых добровольцев	*p*
Верхушка	1,3 (1,0; 1,76)	1,83 (1,65; 2,04)	0,03
Боковая стенка	1,54 (1,12; 1,73)	2,13 (1,42; 2,31)	0,01
Передняя стенка	1,27 (1,0; 1,7)	1,65 (1,19; 1,98)	0,02
Перегородка	1,25 (0,93; 1,77)	2,1 (1,76; 2,2)	0,01

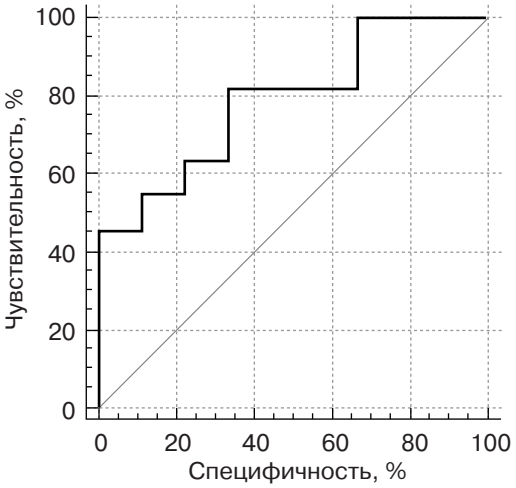


Рис. 2. ROC-кривая, отражающая диагностические возможности индекса резерва миокардиального кровотока в определении многососудистого поражения коронарных артерий

было статистически значимо большим по сравнению с таковым в группе здоровых добровольцев – 6 (2; 11) и 2 (0; 4) балла соответственно.

Необходимо отметить, что, согласно общепринятым рекомендациям, медианное значение данного показателя в группе пациентов с многососудистым поражением следует интерпретировать как выраженное в легкой степени [5]. Столь малый размер дефекта перфузии у таких пациентов можно объяснить феноменом сбалансированной ишемии [5, 6], для которой характерно равномерное снижение аккумуляции перфузионного агента в бассейнах всех коронарных артерий.

Медианное значение индекса резерва миокардиального кровотока левого желудочка у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий по сравнению с группой здоровых добровольцев было достоверно более низким – 1,39 (1,12; 1,69) и 1,86 (1,59; 2,2) соответственно.

Статистически значимое снижение иРМК в группе пациентов с многососудистым поражением по сравнению с лицами без коронарного атеросклероза было выявлено и при анализе значений данного показателя по отдельным регионам ЛЖ (см. таблицу).

Для определения чувствительности и специфичности полученного индекса резерва миокардиального кровотока в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий был проведен ROC-анализ. По его результатам было показано, что значение иРМК, равное 1,77, позволяет сделать вывод о наличии у пациента многососудистого поражения коронарного русла с чувствительностью 81,8% и специфичностью 66,7%. При этом площадь под ROC-кривой (Area Under Curve) составила 0,79 ($p < 0,05$), что свидетельствует о высокой достоверности данного метода (рис. 2).

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые были определены чувствительность и специфичность нагрузочной динамической ОФЭКТ сердца с индексом резерва миокардиального кровотока в диагностике многососудистого поражения коронарных артерий, которые составили 81,8 и 66,7% соответственно. Полученные результаты уступают значениям операционных характеристик ПЭТ с меченной кислородом-15 водой (чувствительность 95%, специфичность 100%) [2, 3]. Связано это с прямой зависимостью фракции экстракции $[^{15}O]H_2O$ от скорости миокардиального кровотока, а также более высокой разрешающей способностью сканеров для ПЭТ. Однако число клинических центров, в которых существует возможность определения миокардиального резерва кровотока с использованием ПЭТ, как в России, так и в Европе, крайне мало [19].

Поиск более простого и менее дорогостоящего метода оценки резерва миокардиального кровотока на сегодняшний день считается одним из основных направлений современной кардиологии. В настоящее время в литературе появляются единичные работы, посвященные использованию динамической ОФЭКТ миокарда для оценки резерва миокардиального кровотока у пациентов с одно-, двух- и трехсосудистым поражением коронарных артерий [8, 9]. При этом до настоящего времени не определены значения чувствительности и специфичности данного показателя в идентификации атеросклеротического поражения КА. Необходимо отметить, что значения иРМК, полученные в представленной нами работе, были сопоставимы с результатами других исследовательских групп [3, 9, 10], что свидетельствует о корректности нашей интерпретации результатов динамической ОФЭКТ.

Что касается ограничений данного исследования, стоит отметить, что мы проводили сопоставление показателя резерва миокардиального кровотока с анатомическим референтным методом – инвазивной КАГ. В то же время

известно, что даже при выраженном анатомическом поражении коронарного русла значения резерва миокардиального кровотока по данным фракционного коронарного резерва могут находиться в пределах нормы [20].

Кроме того, на сегодняшний день распространенность ОФЭКТ-систем с кадмий-цинк-теллуровыми детекторами в России невелика. Подобные аппараты успешно функционируют лишь в НИИ кардиологии г. Томска и ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск). Такая ситуация обусловлена как высокой стоимостью данного оборудования, так и относительно недавним выходом технологии на рынок.

В то же время есть основания полагать, что в ближайшее время оборудование такого уровня будет более широко внедряться в медицинских центрах нашей страны [22].

Заключение

Значение индекса резерва миокардиального кровотока менее 1,77, полученное при выполнении динамической ОФЭКТ сердца, позволяет идентифицировать многососудистое поражение коронарных артерий с чувствительностью и специфичностью 81,8 и 66,7% соответственно. Выполнение стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда в сочетании с методикой оценки иРМК позволяет повысить диагностическую значимость сцинтиграфического подхода в оценке нарушений миокардиального кровотока при многососудистом поражении коронарных артерий.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Данная работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 15-15-10016).

Литература / References

1. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 37: 2541–619.
2. Ito Y., Katoh C., Noriyasu K. et al. Estimation of myocardial blood flow reserve by 99mTc-sestamibi imaging: comparison with the results of [^{15}O] H_2O PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2003; 2: 281–7.
3. Tsukamoto T., Ito Y., Noriyasu K. et al. Quantitative assessment of regional myocardial flow reserve using Tc-99m-sestamibi imaging comparison with results of O-15 water PET. *Circ. J.* 2005; 2: 188–93.
4. Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P. et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2014; 130: 1749–67.
5. IAEA. Nuclear cardiology: Guidance and Recommendations for Implementation in Developing Countries. International Atomic Energy Agency. Vienna; 2012.
6. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. (ред.) Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск: STT; 2010; 2. [Lishmanov Yu.B., Chernov V.I. (eds) National guide on radionuclide diagnotics. Tomsk: STT; 2010; 2 (in Russ.).]
7. Мочула А.В., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 12: 845–8. [Mochula A.V., Zavadovskiy K.V., Lishmanov Yu.B. Myocardial blood reserve assessment by dynamic stress single-photon emission computed tomography. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny (Bulletin of Experimental Biology and Medicine, Russian journal)*. 2015; 12: 845–8 (in Russ.).]
8. Vrublevsky A.V., Boshchenko A.A., Karpov R.S. Simultaneous transeosophageal doppler assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery and coronary sinus allows differentiation between proximal and non-proximal left anterior descending artery stenosis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* 2004; 1: 25–33.
9. Larock M.P., Braat S.H., Sochor H. et al. New developments in myocardial imaging technetium 99mTc SESTAMIBI. London; 1993.
10. Ben-Haim S., Murthy V.L., Breault C. et al. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: a feasibility study. *J. Nucl. Med.* 2013; 6: 873–9.
11. Hsu B., Chen F.C., Wu T.C. et al. Quantitation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with 99mTc-sestamibi dynamic SPECT/CT to enhance detection of coronary artery disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2014; 12: 2294–306.
12. Liu C., Sinusas A.J. Is assessment of absolute myocardial perfusion with SPECT ready for prime time? *J. Nucl. Med.* 2014; 10: 1573–5.
13. Palyo R., Sinusas A., Liu Y.H. High-sensitivity and high-resolution SPECT/CT systems provide substantial dose reduction without compromising quantitative precision for assessment of myocardial perfusion or function. *J. Nucl. Med.* 2016; 51: 147–8.
14. Koss J.E., Kirch D., Little E.P. Advantages of list-mode acquisition of dynamic cardiac data [ECG-gated nuclear medicine imaging]. *IEEE Transact. Nucl. Sci.* 1998; 44: 2431–8.
15. Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова И.Ю., Кривоногов Н.Г., Веснина Ж.В., Сазонова С.И. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2015; 2: 21–9. [Lishmanov Yu.B., Zavadovskiy K.V., Efimova I.Yu., Krivonogov N.G., Vesnina Zh.V., Sazonova S.I. et al. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Siberian*

Medical Journal, Russian journal). 2015; 2: 21–9 (in Russ.).]
16. Scanlon P.J., Faxon D.P., Audet A.-M. et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations. *Circulation*. 1999; 99: 2345–57.
17. Hesse B., Tagil K., Cuocolo A. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2005; 32: 855–97.
18. Лишманов Ю.Б., Ефимова И.Ю., Чернов В.И., Веснина Ж.В., Кривоногов Н.Г., Макарова Е.В. и др. Сцинтиграфия как инструмент диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2007; 3: 74–7. [Lishmanov Yu.B., Efimova I.Yu., Chernov V.I., Vesnina Zh.V., Krivonogov N.G., Makarova E.V. et al. Scintigraphy as a tool of diagnosis, prevention and monitoring of cardiac diseases treatment. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Siberian Medical Journal, Russian journal)*. 2007; 3: 74–7 (in Russ.).]
19. Henzlova M.J., Cerqueira M.D., Mahmarian J.J. et al. Stress protocols and tracers. *J. Nucl. Cardiol.* 2006; 6: 80–90.
20. Le Guludec D., Lautamäki R., Knuuti J., Bax J.J., Bengel F.M. Present and future of clinical cardiovascular PET imaging in Europe – a position statement by the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2008; 35 (9): 1709–24.
21. Melikian N., Bondt P., Tonino P. et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC: Cardiovasc. Interv.* 2010; 3 (3): 307–14.
22. 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. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (4): 235–42. [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): 235–42 (in Russ.).]

Поступила 22.04.2016
Принята к печати 13.05.2016

Современные методы диагностики и контроля эффективности лечения впервые выявленного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью

М.М. Никитин, врач-рентгенолог;
А.С. Пузько, врач-ординатор;
П.В. Сенчихин, к. м. н., заведующий отделением терапии туберкулеза легких № 2;
А.А. Глотов, к. м. н., заведующий отделением эндоскопии

Университетская клиническая больница фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ,
ул. Достоевского, 4, Москва, 127994, Российская Федерация

Modern methods of diagnostics and control of treatment efficacy new-onset with fibro-cavernous pulmonary tuberculosis, induced with Mycobacterium multidrug-resistant

M.M. Nikitin, Radiologist;
A.S. Puz'ko, Resident Physician;
P.V. Senchikhin, MD, PhD, Head of Department of Therapy of Pulmonary Tuberculosis № 2;
A.A. Glotov, MD, PhD, Head of Endoscopy Department

University Clinical Hospital of Phthisiopulmonology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the RF,
ul. Dostoevskogo, 4, Moscow, 127994, Russian Federation

Представлено клиническое наблюдение успешного лечения впервые выявленного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, вызванного микобактериями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и результаты контроля эффективности лечения современными высокотехнологичными лучевыми методами. Показана необходимость индивидуального подхода к лечению туберкулеза у данной категории больных.

***Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез; диагностика туберкулеза; томосинтез легких; бронхоблокатор*.**

Для цитирования: Никитин М.М., Пузько А.С., Сенчихин П.В., Глотов А.А. Современные методы диагностики и контроля эффективности лечения впервые выявленного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 296–302. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-296-302

Для корреспонденции: Никитин Максим Михайлович; E-mail: nikitinm777@gmail.com

A clinical case of successful treatment of newly diagnosed fibro-cavernous pulmonary tuberculosis, caused by Mycobacterium tuberculosis with multidrug resistance, is presented. Monitoring of effectiveness of treatment with modern high-tech radiation methods is submitted. The necessity of an individual approach to the treatment of tuberculosis in these patients is shown.

Index terms: fibro-cavernous tuberculosis; diagnosis of tuberculosis; tomosynthesis of lung; bronchomotor.

For citation: Nikitin M.M., Puz'ko A.S., Senchikhin P.V., Glotov A.A. Modern methods of diagnostics and control of treatment efficacy new-onset with fibro-cavernous pulmonary tuberculosis, induced with Mycobacterium multidrug-resistant. V*estnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (5): 296–302 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-296-302

For correspondence: Maksim M. Nikitin; E-mail: nikitinm 777@gmail.com

Information about authors:
Nikitin M.M., http://orcid.org/0000-0003-3683-7892
Puz'ko A.S., http://orcid.org/0000-0002-7558-8000
Senchikhin P.V., http://orcid.org/0000-0003-1940-0795
Glotov A.A., http://orcid.org/0000-0003-1210-5144

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

Received 11 May 2016
Accepted 20 June 2016

Введение

Туберкулез в России остается проблемой национального масштаба, представляя серьезную угрозу для здоровья населения страны [1]. Формирование устойчивости возбудителя к препаратам, используемым при лечении туберкулеза, и особенно появление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) стало во многих странах серьезной проблемой общественного здравоохранения, препятствующей эффективной борьбе с этим заболеванием [2]. Только в 2013 г. в Российской Федерации туберкулез был впервые выявлен у 90 427 больных. Доля пациентов с первичной МЛУ среди этих бациллярных больных туберкулезом в 2013 г. возросла на 6,7% по сравнению с 2012 г. и в среднем по стране составила 17,4%. С 1999 г. этот показатель увеличился в 2,4 раза [3]. В 2014 г. в мире было зарегистрировано около 480 тыс. случаев МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ). Более половины из них зарегистрированы в Индии, Китае и Российской Федерации. Примерно у 9,7% этих пациентов была диагностирована широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ. Основными причинами формирования и увеличения доли МЛУ и ШЛУ МБТ являются ненадлежащее использование противотуберкулезных препаратов, неточная и длительная диагностика, а также использование не всех доступных методов лечения, в том числе оперативного.

Начиная с открытия В. Рентгеном Х-лучей, рентгеновский метод является одним из основных в диагностике туберкулеза органов дыхания. Совершенствование рентгеновской техники в последнее время позволило более точно диагностировать туберкулез легких, а также эффективно контролировать его лечение [4]. Тем не менее, по данным некоторых авторов, в связи с клиническим патоморфозом туберкулеза легких частой причиной диагностических ошибок и трудностей лечения служит стирание различий в клинико-рентгенологических проявлениях заболеваний органов дыхания [5–7]. Соответственно, возрастает роль таких современных высокоразрешающих рентгенодиагностических методов, как цифровой томосинтез и многосрезовая компьютерная томография, которые в значительной степени повышают информативность выявленных изменений в легких [8–10]. Особенно следует отметить проблему снижения эффективности медикаментозной терапии у большинства больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ, поэтому важное значение у данных пациентов имеет хирургическое лечение [11, 12].

Еще несколько десятилетий назад в своей работе П. Фармер и др. высказывали следующую точку зрения: «Принимая решение игнорировать ТБ-МЛУ в качестве приоритетной проблемы во всем мире, мы поступаем близоруко. Подобная ограниченность приведет к миллионам смертей и персистенции устойчивой *M. tuberculosis* в человеческой популяции» [13, 14].

В связи с этим обращаем особое внимание на данную проблему и представляем наблюдение, демонстрирующее клиническое излечение больного туберкулезом легких, вызванным лекарственно-устойчивым штаммом микобактерий туберкулеза.

Клиническое наблюдение

Пациент И., 25 лет, впервые обратился за медицинской помощью в лечебно-диагностическое отделение Университетской клинической больницы фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в сентябре 2014 г. с жалобами на кашель в утренние часы с примесью крови, в остальное время суток – сухой; подъем температуры тела до 38 °С; снижение массы тела на 3 кг за 2 мес. Семейный анамнез по туберкулезу не отягощен. Установлен контакт с больным туберкулезом – это сосед по съемной квартире, однако назвать клиническую форму и предоставить данные о бактериовыделении и наличии устойчивости МБТ пациент не смог. Флюорографические обследования проходил нерегулярно, дату последнего, расцененного как норма, назвать затруднился. Первые признаки заболевания отмечает с апреля 2014 г., когда появился кашель с отхождением небольшого количества слизисто-гнойной мокроты, периодически с наличием прожилок крови. На прямой обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) выявлены следующие изменения: в уменьшенной по объему верхней доле правого легкого определяется негомогенное снижение пневматизации легочной ткани, обусловленное инфильтрацией, с наличием полостей распада (рис. 1). В проекции нижней зоны левого легкого округлый фокус, с частично прослеживающимися просветами бронхов на его фоне. В обоих легких отмечаются множественные бронхолобулярные и ацинозно-лобулярные очаги отсева.

Для уточнения характера изменений пациенту была выполнена КТ ОГК (рис. 2): в S1, 2 правого легкого на фоне умеренного пневмосклероза определяются полости распада диаметром 7, 16, 35, 45 мм, с наличием перикавитарной инфильтрации легочной ткани. В наибольших кавернах отмечаются горизонтальные уровни жидкости. Перифокально, на фоне деформации легочного рисунка, отмечены многочисленные очаги диаметром до 11 мм. Костальная плевра на этом уровне локально утолщена до 8 мм, междолевая плевра уплотнена и деформирована. В S6–9 правого легкого – субплевральные инфильтраты диаметром до 16 мм, с нечеткими контурами, а также более мелкие очаги отсева. В субплевральных отделах S5 левого

Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, прямая проекция. Подозрение на фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и двухстороннего обсеменения (стрелки)

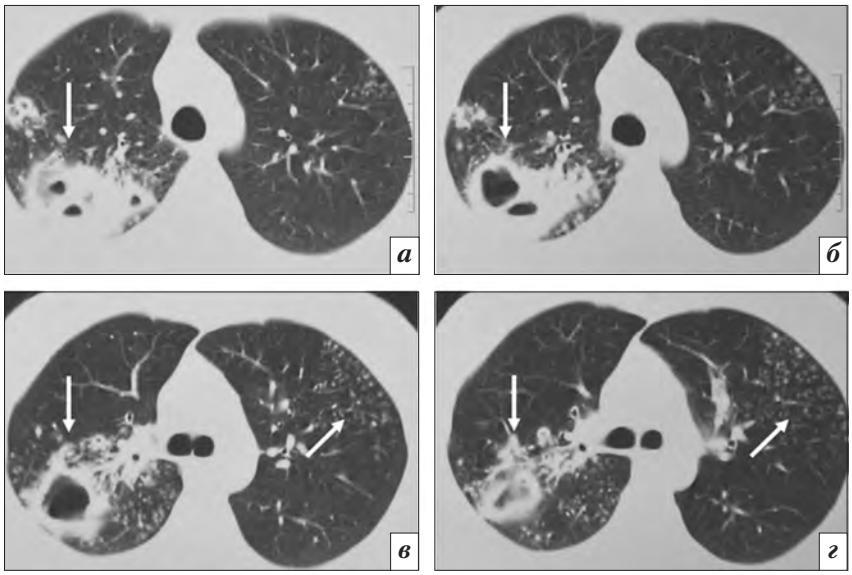


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальные срезы (*а–г*) на уровне верхних долей легких. КТ-картина фиброзно-кавернозного туберкулеза верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации, обсеменения окружающей легочной ткани и верхней доли левого легкого (стрелки)

легкого наблюдается округлый инфильтрат, в S3, 4, 5 слева определяются множественные мелкие очаги диаметром до 8 мм. Стенки дренажных бронхов утолщены. Структура внутригрудных лимфоузлов обычная, размеры: бифуркационные – до 13 мм, паратрахеальные – до 11 мм, бронхопульмональные – с обеих сторон до 9 мм.

Анализ мокроты на МБТ: методом люминесцентной микроскопии выявлены кислотоустойчивые микобактерии (3+). Диаскинтест: папула 25 мм; реакция Манту: папула 10 мм.

30.09.2014 г. больной был госпитализирован в терапевтическое отделение № 2 УКБ ФП.

В легких дыхание везикулярное, ослаблено в верхних отделах справа, хрипов нет. По данным общеклинических лабораторных исследований существенных отклонений от нормы не выявлено. При повторных исследованиях общего анализа крови исключение составляла повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – до 30–40 мм/ч.

Пациенту была проведена фибробронхоскопия, в ходе которой выявлены признаки туберкулеза трахеи, правого главного бронха (ПГБ), правого верхнедолевого бронха (ПВДБ), правого промежуточного бронха (ППБ), правого бронха 6-го сегмента (ПБ6) и левого главного бронха (ЛГБ), инфильтративная форма.

Поставлен клинический диагноз: Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, осложненный инфильтративным туберкулезом трахеи, ПГБ, ПВДБ, ППБ, ПБ6 и ЛГБ. МБТ«+». IA группа диспансерного учета.

На протяжении последующих 5 мес пациент находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении № 2. Общее состояние соответствовало средней степени тяжести. Несмотря на вышеописанные жалобы, пациент оставался активным весь период пребывания в стационаре, что свидетельствовало в пользу хронического характера выявленных изменений, позволившего включиться механизмам компенсации гемодинамических изменений.

Получал лечение по схеме: изониазид 0,6 мг, пиразинамид 1,5 мг, рифампицин 0,6 мг, этамбутол 1,6 мг, с положительной динамикой.

Выполнены 10 лечебных фибробронхоскопий, при которых эндобронхиально вводилось 15 мл 0,2% раствора зивокса и 1 мл 3% раствора глутоксима. Исходом лечебных фибробронхоскопий явилось клиническое излечение туберкулеза трахеи, ПГБ, ПВДБ, ППБ, ПБ6 и ЛГБ. Однако в легочной ткани верхней доли правого легкого сохранялись каверны с инфильтрацией окружающей легочной ткани и наличием множественных очагов отсева. Изменения в левом легком также оставались прежними.

В декабре 2014 г. пациенту был установлен эндобронхиальный клапанный блокатор (КББ) № 12 в устье правого верхнедолевого бронха, наложен искусственный пневмоперитонеум.

При томосинтезе ОГК от 05.12.2014 г. (рис. 3) в уменьшенной верхней доле правого легкого определяются разновеликие каверны с минимальным жидкостным содержимым и перикавитарной инфильтрацией. Диаметр каверн составляет 23 и 20 мм соответственно. В язычковых сегментах отмечается субплевральная инфильтрация с видимыми расширенными просветами бронхов. В окружающей легочной ткани – множественные полиморфные очаги отсева. В устье верхнедолевого бронха справа определяется бронхоблокатор.

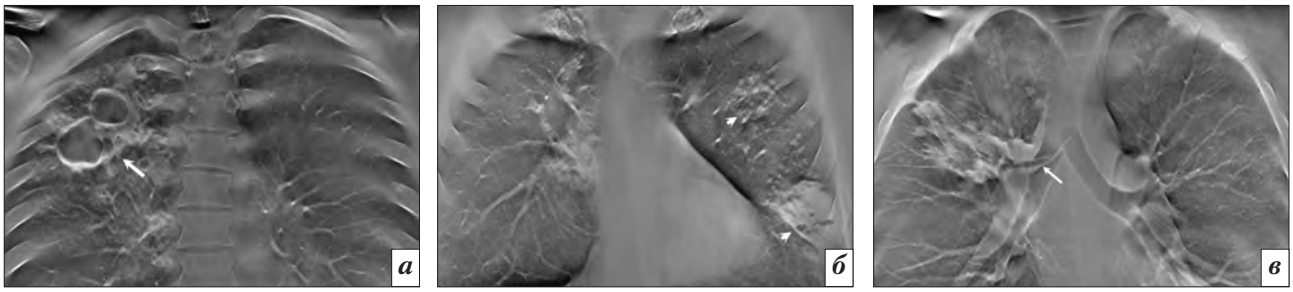


Рис. 3. Томосинтез органов грудной клетки, прямая проекция (*а, б, в*). В S2 правого легкого определяются каверны с инфильтрацией окружающей легочной ткани (длинная стрелка). Визуализируются язычковые сегменты с субплевральной инфильтрацией и множественными бронхолобулярными и ацинозно-лобулярными очагами отсева (короткие стрелки). В устье верхнедолевого бронха справа установлен клапанный бронхоблокатор (тонкая стрелка)

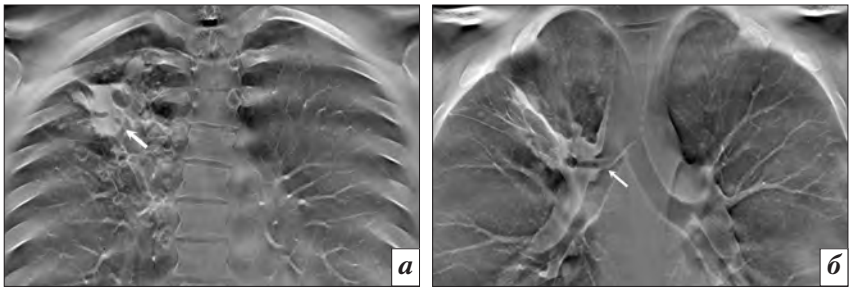


Рис. 4. Томосинтез органов грудной клетки, прямая проекция (*а, б*). При контрольном исследовании верхняя доля правого легкого – с уменьшенной зоной инфильтрации, окружающая легочная ткань склерозирована. Отмечается закрытие большей каверны и уменьшение размеров меньшей каверны (длинная стрелка). КББ в устье верхнедолевого бронха справа (тонкая стрелка)

В конце декабря были получены данные исследования лекарственной устойчивости МБТ на жидких питательных средах: выявлена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этионамиду.

В связи с лекарственной устойчивостью схема лечения была изменена: пиразинамид 1,5 мг, этамбутол 1,6 мг, канамицин 1,0 мг, моксифлоксацин 0,4 мг, ПАСК 10,0 мг, циклосерин 0,75 мг.

26.01.2015 г. при проведении контрольного рентгенологического обследования методом томосинтеза (рис. 4) отмечена положительная динамика в виде закрытия большей каверны в верхней доле правого легкого и уменьшения размеров меньшей каверны диаметром до 12 мм. Также отмечаются уменьшение в объеме зоны перикавитарной инфильтрации в верхней доле правого легкого и пневмосклероз окружающей легочной ткани. Множественные разновеликие очаги отсева в верхних долях обоих легких частично рассосались. В верхнедолевом бронхе справа – бронхоблокатор.

В связи с сохранением мелкой каверны в верхней доле правого легкого пациент был проконсультирован торакальным хирургом, – принято решение о переводе пациента в хирургический стационар для оперативного лечения. 24.02.2015 г. проведена видеоассистированная торакоскопическая 6-реберная торакопластика справа. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Проведено контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки на 2-й день после операции (рис. 5, *а*): отмечаются снижение пневматизации правого легкого, выраженная компрессия его верхних отделов, тени дренажей справа. При рентгенографии в динамике на 4-й день после операции (рис. 5, *б*) – пневматизация легочной ткани справа увеличилась. Искусственный пневмоперитонеум с обеих сторон.

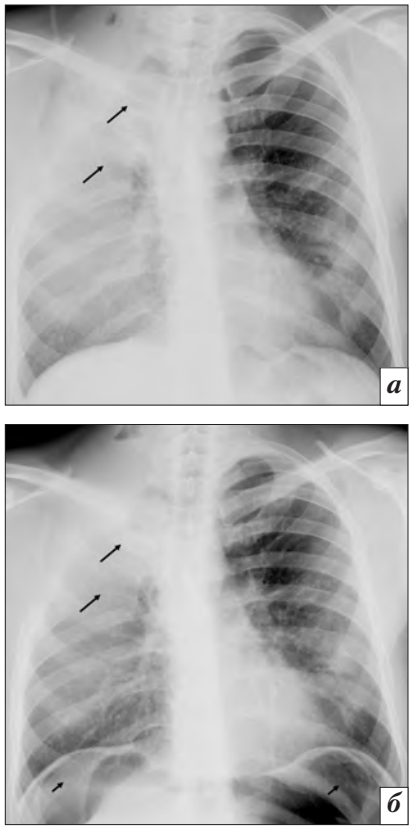


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, прямая проекция: *а* – состояние на 2-й день после ВАТС 6-реберной торакопластики справа, отмечаются снижение пневматизации правого легкого, выраженная компрессия его верхних отделов (длинные стрелки), тени дренажей справа; *б* – состояние на 4-й день после операции, компрессия верхних отделов правого легкого сохраняется (длинные стрелки), пневматизация нижней зоны правого легкого увеличилась, искусственный пневмоперитонеум с обеих сторон (короткие стрелки)

В связи с ранее выявленной лекарственной устойчивостью для продолжения лечения паци-

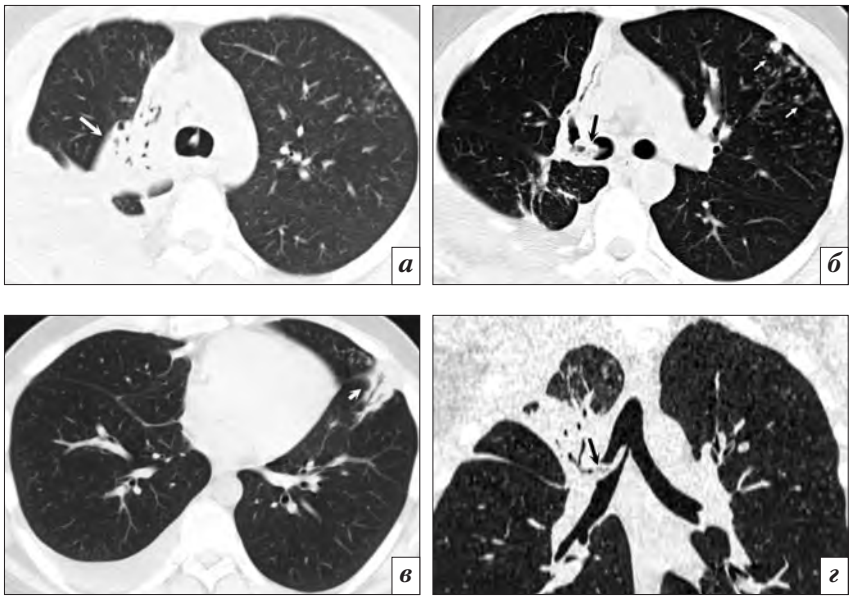


Рис. 6. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальные (*а, б, в*) и фронтальный (*г*) срезы. Уменьшение и уплотнение верхней доли правого легкого с закрытием мелкой каверны (длинная стрелка). В субплевральных отделах S5 левого легкого сохраняется ограниченный инфильтрат, в S6 правого легкого и в верхней доле левого легкого – многочисленные очаги (короткие стрелки). Правосторонний гидроторакс. КББ в устье ПВДБ (тонкая стрелка)

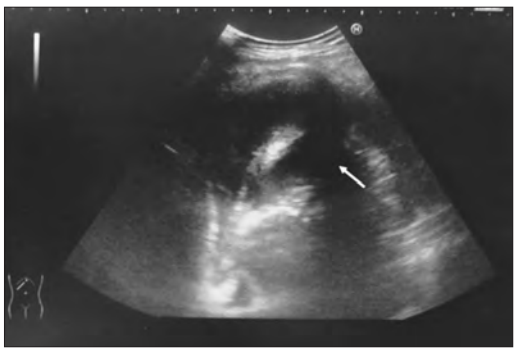


Рис. 7. Ультразвуковое исследование плевральной полости справа: определяется свободная жидкость объемом до 300 мл (стрелка)

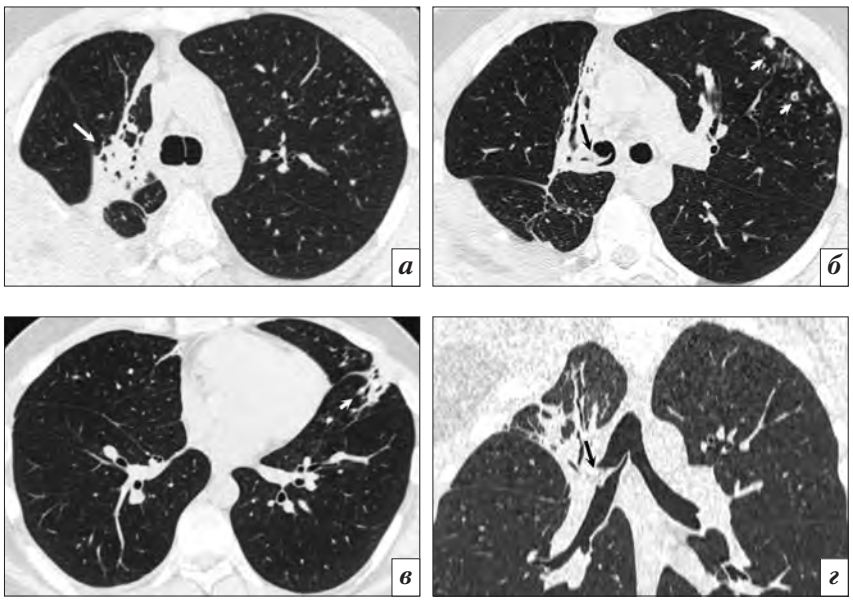


Рис. 8. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальные (*а, б, в*) и фронтальный (*г*) срезы. При контрольном исследовании – положительная динамика в виде частичного рассасывания инфильтрации в верхней доле справа (длинная стрелка) и очагов в обоих легких (короткие стрелки). Выпота в плевральной полости нет. КББ в устье ПВДБ (тонкая стрелка)

ент был переведен в соответствующее терапевтическое отделение противотуберкулезного стационара. Лечение проводилось по прежней схеме. С 05.03.2015 г. пациент абациллярен, при люминесцентной микроскопии МБТ не выявлено.

При контрольной КТ ОГК от 10.04.2015 г. – верхняя доля правого легкого значительно уменьшена, уплотнена, с прослеживающимися просветами бронхов (рис. 6). Отмечается полное закрытие каверны в верхней доле справа. В субплевральных отделах S5 левого легкого сохраняется ограниченный инфильтрат. В S6 правого легкого и в верхней доле левого легкого многочисленные очаги. Плевральная полость справа с наличием свободной жидкости, толщиной до 30 мм. КББ в устье ПВДБ.

В динамике проведено УЗИ плевральной полости с целью определения наличия и объема жидкости справа (рис. 7).

В апреле 2015 г. была проведена пункция плевральной полости справа с эвакуацией серозного экссудата. При очередной контрольной КТ ОГК от 04.06.2015 г. – КББ в ПВДБ с фрагментом в дистальных отделах ПГБ (рис. 8). Верхняя доля правого легкого уменьшена, уплотнена. Отмечается частичное рассасывание очагов в обоих легких. Жидкости в плевральной полости справа не выявлено.

В связи с достижением положительной клинической (снижение кашлевого рефлекса, отсутствие бактериовыделения) и рентгенологической картины КББ был извлечен при фибробронхоскопии от 10.06.2015 г. (рис. 9).

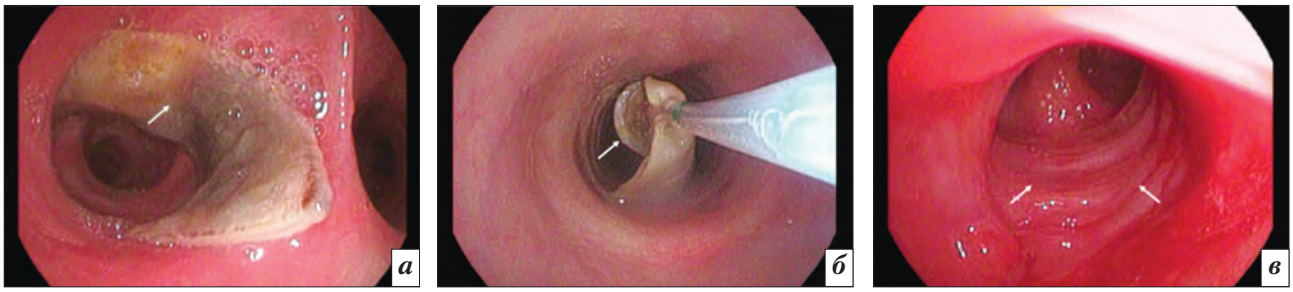


Рис. 9. Интраоперационные фото установленного ранее бронхоблокатора в устье ПВДБ: *а* – эндобронхиальный клапанный блокатор в устье ПВДБ (стрелка); *б* – удаление бронхоблокатора из устья ПВДБ (стрелка); *в* – устье ПВДБ после извлечения бронхоблокатора зияет (стрелки)

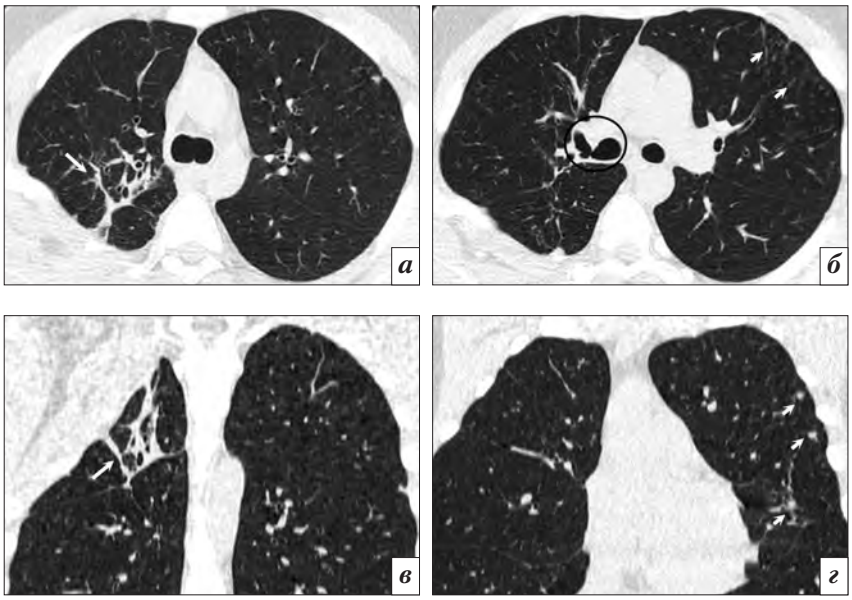


Рис. 10. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальные (*а, б*) и фронтальные (*в, г*) срезы. Дальнейшая положительная динамика. Значительное уменьшение размеров инфильтрации в верхней доле справа с остаточными изменениями в виде пневмофиброза (длинная стрелка), а также частичное рассасывание и уплотнение очагов, фиброзирование в области инфильтрата в S5 слева (короткие стрелки). КББ удален из устья ПВДБ (выделено)

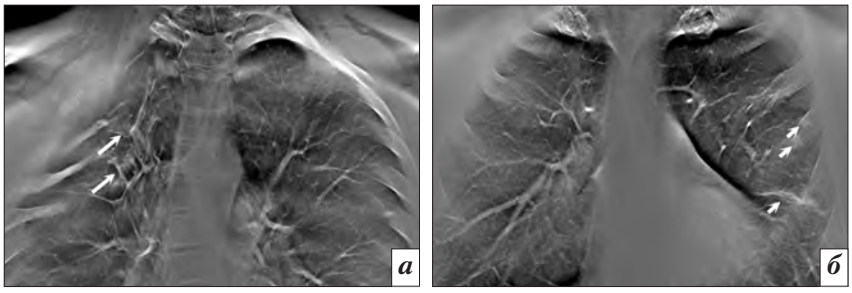


Рис. 11. Томосинтез органов грудной клетки, прямая проекция (*а, б*). Рентгенологическая картина пневмофиброза в верхней доле справа, без признаков инфильтрации и наличия полостных образований (длинные стрелки). В верхней доле левого легкого – линейная зона пневмофиброза, единичные очаги высокой интенсивности – кальцинаты (короткие стрелки)

На очередной контрольной КТ ОГК от 11.06.2015 г. – состояние после удаления КББ из устья ПВДБ (рис. 10). Наблюдается дальнейшая положительная динамика в виде значительного уменьшения размеров инфильтрации в верхней доле справа, с остаточными изменениями в виде пневмофиброза. Инфильтрат в S5 слева и очаги с обеих сторон уменьшились, уплотнились.

Состояние пациента оценивалось как удовлетворительное, активных жалоб он более не предъявлял. По данным общеклинических лабораторных исследований существенных отклонений от нормы не выявлено.

Пациент был выписан в противотуберкулезный диспансер по месту жительства. Через 9 мес после выписки был выполнен контрольный томосинтез органов грудной клетки для оценки отдаленных результатов лечения, – отмечена стабильная рентгенологическая картина (рис. 11).

Заключение

Данное клиническое наблюдение – пример успешного комплексного лечения запущенного туберкулеза легких, вызванного МБТ с МЛУ, а также его контроля современными высокотехнологичными лучевыми и другими методами исследования. Правильно подобранная медикаментозная терапия с учетом лекарственной устойчивости, установка клапанного бронхоблокатора, проведение хирургического лечения под контролем различных лучевых методов привели к клиническому излечению пациента.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Левашев Ю.Н. (ред.) Еще раз о выявлении и диагностике туберкулеза. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007.
2. Рич М., Цигельски П., Джарамилло Э. (ред.) Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева: ВОЗ; 2007.
3. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012–2013 гг. М.; 2014.
4. Остроумова О.Н., Ивановский В.В., Грицая И.Ю. Компьютерная томография в комплексной диагностике туберкулеза органов дыхания. Материалы IX съезда фтизиатров 1–3 июня 2011 г. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2011; 5: 27.
5. Ерохин В.В. Научные исследования во фтизиатрии: достижения и перспективы. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2013; 5: 16–23.
6. Перельман М.И. Мысли о диагностике. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2012; 5: 3–4.
7. Яблонский П.К., Васильева И.А., Эргешов А.Э. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых. М.; 2013.
8. Никитин М.М. Возможности цифрового томосинтеза в диагностике различных форм туберкулеза легких. *REJR*. 2016; 6 (1): 35–47.
9. Skoura E., Zumla A., Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Intern. J. Infect. Dis.* 2015; 1 (32): 87–93.
10. Hantous-Zannad S., Zidi A., Néji H., Attia M., Baccouche I., Ben Miled-M'rad K. Chest tuberculosis imaging. *Rev. Pneumol. Cliniq*. 2015; 2–3 (71): 93–109.
11. Mordant P., Henry B., Morel S., Robert J., Veziris N., Le Du D. et al. Adjuvant surgical resection for multidrug-resistant tuberculosis: A review. *Rev. Malad. Respirat*. 2014; 6 (31): 511–24.
12. Calligaro G., Moodley L., Symons G., Dheda K. The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *J. Thorac. Dis.* 2014; 3 (6): 186–95.
13. Бастиан И., Порталс Ф. (ред.) Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. М.: Медицина и жизнь; 2003.
14. Crofton J. The contribution of treatment to the prevention of tuberculosis. *Bull. Int. Union Against Tuber.* 1962; 32: 643–53.

References

1. Levashev Yu.N. (ed.) Again about the detection and diagnosis of tuberculosis. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2007 (in Russ.).
2. Rich M., Zigelski P., Jaramillo E. (eds) Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2007 (in Russ.).
3. Shilova M.V. Tuberculosis in Russia in 2012–2013. Moscow; 2014 (in Russ.).
4. Ostroumova O.N., Ivanovskiy V.V., Gritsaya I.Yu. Computed tomography in complex diagnostics of tuberculosis of respiratory system. Materials of IX Congress of TB specialists on June 1–3, 2011. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh (Problems of Tuberculosis and Lung Disease, Russian journal)*. 2011; 5: 27 (in Russ.).
5. Erokhin V.V. Scientific research in tuberculosis: achievements and prospects. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh (Problems of Tuberculosis and Lung Disease, Russian journal)*. 2013; 5: 16–23 (in Russ.).
6. Perel'man M.I. Thoughts on the Diagnosis. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh (Problems of Tuberculosis and Lung Disease, Russian journal)*. 2012; 5: 3–4 (in Russ.).
7. Yablonskiy P.K., Vasil'eva I.A., Ergeshov A.E. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of respiratory organs in adults. Moscow; 2013 (in Russ.).
8. Nikitin M.M. Possibility of digital tomosynthesis in the diagnosis of various forms of pulmonary tuberculosis. *REJR*. 2016; 6 (1): 35–47 (in Russ.).
9. Skoura E., Zumla A., Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Intern. J. Infect. Dis.* 2015; 1 (32): 87–93.
10. Hantous-Zannad S., Zidi A., Néji H., Attia M., Baccouche I., Ben Miled-M'rad K. Chest tuberculosis imaging. *Rev. Pneumol. Cliniq*. 2015; 2–3 (71): 93–109.
11. Mordant P., Henry B., Morel S., Robert J., Veziris N., Le Du D. et al. Adjuvant surgical resection for multidrug-resistant tuberculosis: A review. *Rev. Malad. Respirat*. 2014; 6 (31): 511–24.
12. Calligaro G., Moodley L., Symons G., Dheda K. The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *J. Thorac. Dis.* 2014; 3 (6): 186–95.
13. Bastian I., Portals F. (eds). Tuberculosis multi-drug resistant. Moscow: Meditsina i zhizn'; 2003 (in Russ.).
14. Crofton J. The contribution of treatment to the prevention of tuberculosis. *Bull. Int. Union Against Tuber.* 1962; 32: 643–53.

Поступила 11.05.2016
Принята к печати 20.06.2016

Аномальное накопление ^{99m}Tc-пирофосфата в аневризме аорты при остеосцинтиграфии

С.П. Миронов, д. м. н., профессор;
Д.Н. Шульгин, к. м. н.;
В.В. Малахов, к. м. н., мл. науч. сотр.

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ,
ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, 121552, Российская Федерация

Unusual ^{99m}Tc-pyrophosphate accumulation in aortic aneurysm detected by bone scintigraphy

S.P. Mironov, MD, PhD, DSc, Professor;
D.N. Shul'gin, MD, PhD;
V.V. Malakhov, MD, PhD, Junior Researcher

Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the RF,
ul. Tret'ya Cherepkovskaya, 15a, Moscow, 121552, Russian Federation

Представлено клиническое наблюдение очаговой аккумуляции ^{99m}Tc-пирофосфата в аневризме аорты, имитирующей при планарной сцинтиграфии скелета патологию поясничного позвонка. Досмотр в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, позволил констатировать, что выявленный очаг накопления радиофармпрепарата (РФП) локализован в дистальном отделе аневризмы, в месте субокклюзии просвета сосуда кальцинированным тромбом. Высказано предположение, что локальное накопление РФП обусловлено не только кальцификацией, но и воспалительным фактором, играющим известную роль в генезе аневризмы аорты.

Ключевые слова: сцинтиграфия скелета; ^{99m}Tc-пирофосфат; внекостное накопление; аневризма аорты.

Для цитирования: Миронов С.П., Шульгин Д.Н., Малахов В.В. Аномальное накопление ^{99m}Tc-пирофосфата в аневризме аорты при остеосцинтиграфии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 303–5. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-303-305

Для корреспонденции: Миронов Сергей Петрович; E-mail: msp1942@yandex.ru

A clinical observation of focal accumulation of ^{99m}Tc-pyrophosphate in aortic aneurysm, simulating skeletal pathology of the lumbar vertebra in planar scintigraphy mode, is presented. Additional single-photon emission computed tomography combined with computed tomography-something view allowed to confirm that the radiotracer uptake focus was localized in the distal part of the aneurysm, in the zone of lumen subocclusion by a calcified thrombus. It is suggested that the local tracer accumulation is not only due to calcification but also due to inflammatory, a factor that plays a role in the genesis of an aortic aneurysm.

Index terms: skeleton scintigraphy; ^{99m}Tc-pyrophosphate; extraosseous accumulation; aortic aneurysm.

For citation: Mironov S.P., Shul'gin D.N., Malakhov V.V. Unusual ^{99m}Tc-pyrophosphate accumulation in aortic aneurysm detected by bone scintigraphy. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii* (*Russian Journal of Radiology*). 2016; 97 (5): 303–5 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-303-305

For correspondence: Sergey P. Mironov; E-mail: msp1942@yandex.ru

Information about authors:
Mironov S.P., http://orcid.org/0000-0002-8373-0505
Shul'gin D.N., http://orcid.org/0000-0002-3279-797X
Malakhov V.V., http://orcid.org/0000-0003-1180-025X

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

Received 29 December 2015
Accepted 28 January 2016

Введение

Проблема внекостного накопления меченных технецием-99m фосфатных комплексов (^{99m}Tc-пирофосфат (ПФ), ^{99m}Tc-метилендифосфонат (МДФ)), используемых для сцинтиграфии скелета, остается в сфере внимания с начала 1970-х гг., когда данные радиофармпрепараты (РФП) были синтезированы и внедрены в клиническую практику. Связано это с тем, что независимо от характера сцинтиграфических изменений в костной системе сопутствующее диффузное или очаговое мягкотканое накопление нередко несет дополнительную диагностическую информацию. Вместе с тем очаговая аккумуляция РФП, накладывающаяся на изображение скелета, может приводить к ложноположительной интерпретации костной патологии. Улучшить специфичность рутинного исследования, уточнить локализацию и характер

одиночного очага позволяет досмотр в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ).

В литературе упоминаются многочисленные клинические ситуации, при которых сопутствующее сцинтиграфии скелета очаговое внекостное накопление РФП свидетельствовало о широком спектре патологических находок, в числе которых доброкачественные и злокачественные (включая метастатические) опухоли внутренних органов и мягких тканей [1, 2]. Вместе с тем мы не нашли сведений об очаговой гиперфиксации остеотропного РФП в аневризме аорты, в связи с этим приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная А., 73 лет, поступила на обследование с длительной, плохо контролируемой гипертонической болезнью, с жалобами на общую слабость, головокружение, отеки ног, одышку при незначительной нагрузке и в покое. Диагностированы явления сердечной недостаточности, которые на фоне проводимой мочегонной терапии были купированы. Отмечены также признаки прогрессирующей почечной недостаточности с нарастанием в крови уровней креатинина, мочевины и калия. Динамическая нефросцинтиграфия позволила выявить снижение фильтрационной функции почек, двусторонние асимметричные изменения их экскреторной функции. Для исключения симптоматической артериальной гипертензии выполнена многосрезовая компьютерная томография (МСКТ), позволившая выявить гигантскую аневризму нисходящего отдела грудной аорты 7 × 8,2 см (протяженностью 9,4 см) с пристеночным тромбозом, субокклюзию просвета аорты ниже аневризмы, на уровне отхождения верхнебрыжеечной артерии, за счет кальцинированного тромба, выраженный кальциноз аорты, стеноз 50–55% устья левой почечной артерии, а также мягкотканое образование нижней доли правого легкого размером 1,1 × 1,2 см.

Для оценки возможного метастазирования образования легкого выполнена остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc-пирофосфатом. Исследование проводилось в режиме «все тело» на двухдетекторном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе BrightView XCT, при скорости движения стола 8 см/мин. В передней проекции в области левого края I поясничного позвонка выявлен очаг гиперфиксации РФП с коэффициентом накопления 145%. В остальных отделах костной системы и в задней проекции указанного поясничного позвонка аномальных очаговых зон повышенного накопления РФП не выявлено (рис. 1). Для уточнения характера возможной костной патологии проведено совмещенное ОЭКТ/КТ-исследование. На ОЭКТ/КТ-срезах в передней и боковой проекциях визуализируется массивная аневризма аорты с кальцинированными стенками. Очаг накопления РФП локализуется вне изображения позвонка, в дистальном отделе аневризмы, в проекции субокклюзии просвета аорты (рис. 2). С учетом характера выявленной патологии больная переведена на лечение в профильный стационар.

Обсуждение

Основную причину накопления остеотропных РФП мягкими тканями связывают с их кальци-

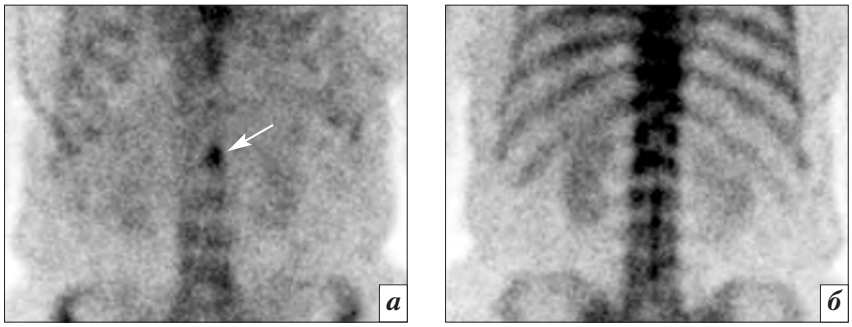


Рис. 1. Планарная остеосцинтиграмма поясничной области. В передней проекции (*а*) локальная зона гиперфиксации ^{99m}Tc-ПФ в области I поясничного позвонка, подозрительная в отношении его очаговой патологии (стрелка). В задней проекции (*б*) в указанной зоне очаговые изменения не выявлены

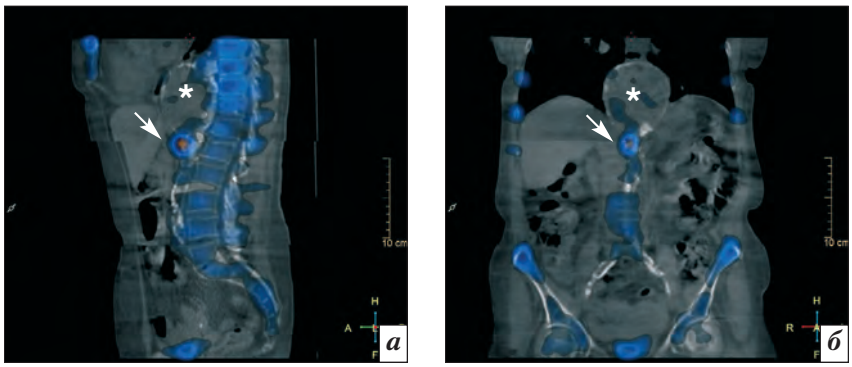


Рис. 2. Совмещенное ОЭКТ/КТ-исследование поясничной области. На срезах в боковой (*а*) и передней (*б*) проекциях визуализируется аневризма (обозначена звездочкой) аорты с кальцинированными стенками. Очаг накопления ^{99m}Tc-ПФ, имитирующий на планарном изображении патологию позвонка, локализуется вне изображения позвоночника, в проекции субокклюзии просвета аорты (стрелки)

фикацией и гетеротопической оссификацией в силу различных патофизиологических, не всегда объяснимых механизмов, индуцирующих данный феномен [3]. Противоречивы мнения о механизме и причинах повышенного накопления меченых фосфатных комплексов системными артериями. Отмечено, в частности, что в процессе остеосцинтиграфии нередко визуализируются бедренные артерии. Некоторые авторы, опираясь на результаты рентгенографии и компьютерной томографии, связывают накопление РФП с кальцинозом бедренных артерий [4]. Установлено также, что частота визуализации бедренных артерий увеличивается с возрастом пациентов, а уровень накопления РФП – с выраженностью артериосклероза [5]. На основе количественного анализа результатов сцинтиграфии скелета и данных гистологического исследования иссеченных артерий авторы предполагают, что аномально высокое накопление ^{99m}Tc-МДФ более специфично для их атеросклеротического поражения, чем для кальцификации. Не выявлены рентгенологические признаки кальцификации и в наблюдении диффузной гиперфиксации ^{99m}Tc-ПФ аневризмой брюшного отдела аорты: при ультразвуковом исследовании отмечено расслоение стенки с наличием тромботических масс [6].

Особенностью приведенного нами клинического наблюдения было выявление одиночного очага накопления ^{99m}Tc-ПФ в области субокклюзии просвета аорты кальцинированным тромбом при наличии распространенной диффузной кальцификации стенок аневризмы и других отделов аорты. Можно предположить, что подобная локальная аккумуляция РФП опосредована не только механизмом микрокальцификации, но и воспалительным фактором, играющим определенную роль в генезе аневризмы аорты. В частности, получены данные, что эндотелиальный гликопротеин-тромбомодулин, известный своими антикоагулянтными и противовоспалительными свойствами, может парадоксальным образом инициировать воспаление при аневризме брюшной аорты [7].

Заключение

Редкий вариант очаговой аккумуляции остеотропного РФП в аневризме аорты, имитирующий очаговую патологию позвонка, может оказаться случайной сцинтиграфической находкой в процессе планарной сцинтиграфии скелета. Проведение ОЭКТ/КТ позволит не только исключить ложноположительную оценку костной патологии, но и получить дополнительную диагностическую информацию, способную повлиять на дальнейшую диагностическую и лечебную тактику.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Mettler F.A., Guiberteau M.J. Bone scanning. In: Essential of nuclear medicine imaging. 2nd edn. NY: Grune&Stratton, Inc.; 1986: 247–83.
2. Loutfi I., Collier B.D., Mohammed A.M. Nonosseous abnormalities on bone scans. *J. Nucl. Med. Technol.* 2003; 31 (3): 149–53.
3. Zuckier L.S., Martineau P. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals used in bone scintigraphy. *Semin. Nucl. Med.* 2015; 45 (1): 81–96.
4. Silberstein E.B., Clark R.A., DeLong S. Clinical and radiographic correlates of femoral artery visualization on bone scan. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. (B).* 1989; 16 (7): 709–13.
5. Lantto T., Järvi K., Toivio I., Vähätalo S., Vorne M. The visualization of femoral vessels in delayed bone scans – a sign of arteriosclerosis? A comparison of 99mTc-MDP and 99mTc-DPD. *Eur. J. Nucl. Med.* 1989; 15 (5): 265–8.
6. Campeau R.J., Gottlieb S., Kallos N. Aortic aneurysm detected by 99mTc-Pyrophosphate imaging: case report. *J. Nucl. Med.* 1977; 3 (18): 272–3.
7. Wang K.C., Li Y.H., Shi G.Y., Tsai H.W., Luo C.Y., Cheng M.H. et al. Membrane-bound thrombomodulin regulates macrophage inflammation in abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35 (11): 2412–22.

Поступила 29.12.2015
Принята к печати 28.01.2016

Радионуклидная тераностика злокачественных образований

В.И. Чернов[1, 2], д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, руководитель отделения радионуклидной диагностики;
О.Д. Брагина[1, 2], к. м. н., мл. науч. сотр.;
И.Г. Синилкин[1, 2], к. м. н., ст. науч. сотр.;
А.А. Медведева[1, 2], к. м. н., ст. науч. сотр.;
Р.В. Зельчан[1, 2], к. м. н., врач-радиолог

[1] ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,
Кооперативный пер., 5, Томск, 634050, Российская Федерация;
[2] ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
пр-т Ленина, 30, Томск, 634050, Российская Федерация

Radionuclide teranostic of malignancies

V.I. Chernov[1, 2], MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Innovation, Head of the Nuclear Medicine Department;
O.D. Bragina[1, 2], MD, PhD, Junior Researcher;
I.G. Sinilkin[1, 2], MD, PhD, Senior Researcher;
A.A. Medvedeva[1, 2], MD, PhD, Senior Researcher;
R.V. Zel'chan[1, 2], MD, PhD, Radiologist

[1] Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Kooperativnyy pereulok, 5, Tomsk, 634050, Russian Federation;
[2] National Research Tomsk Polytechnic University,
prospekt Lenina, 30, Tomsk, 634050, Russian Federation

В данном обзоре представлена основная информация, касающаяся относительно нового перспективного направления, получившего название «тераностика», рассматриваются его главные принципы. Особое внимание уделено изучению подходов при выборе наиболее целесообразных для решения соответствующих диагностических и терапевтических задач радиоизотопов. Также представлены основные направления работы с моноклональными антителами и их использования в радионуклидной тераностике.

Ключевые слова: персонализированная медицина; тераностика; радиоизотопы; моноклональные антитела; рецепторы эпидермального фактора роста; злокачественные образования.

Для цитирования: Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Зельчан Р.В. Радионуклидная тераностика злокачественных образований. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 306–13. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-306-313

Для корреспонденции: Чернов Владимир Иванович; E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru

This review shows some basic information regarding the relatively new and one of the promising areas, called "theranostics" and also discusses its basic principles. Special attention is paid to the study of approaches in selecting the most appropriate in the application of radioisotopes for solutions appropriate diagnostic and therapeutic applications. Also presented the main directions in the work with monoclonal antibodies and their use in radionuclide theranostics.

Index terms: personalized medicine; theranostics; radioisotopes; monoclonal antibodies; receptors of epidermal growth factor; malignancies.

For citation: Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Zel'chan R.V. Radionuclide teranostic of malignancies. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (5): 306–13 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-306-313

For correspondence: Vladimir I. Chernov; E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru

Information about authors:
Chernov V.I., http://orcid.org/0000-0002-5524-9546
Bragina O.D., http://orcid.org/0000-0001-5281-7758
Sinilkin I.G., http://orcid.org/ 0000-0001-6351-6408
Medvedeva A.A., http://orcid.org/0000-0002-5840-3625
Zel'chan R.V., http://orcid.org/0000-0002-4568-1781

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

Received 14 September 2015
Accepted 26 November 2015

Введение

Впервые термин «персонализированная медицина» был введен в 1998 г. в монографии R.R. Jain «Personalized Medicine» и на сегодняшний день, согласно определению Совета по развитию науки и техники при президенте США от 2008 г., под ним подразумевают «адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента для выделения субпопуляции, отличающейся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или ответу на конкретное лечение» [1].

Персонализированная медицина включает следующие основные направления [2]:

– предсказание вероятности возникновения того или иного заболевания, основанное на геномных данных, с последующей разработкой индивидуальной профилактической схемы [3];

– персонализированная диагностика заболевания с учетом индивидуальных показателей пациента с последующим сохранением биоматериала в течение всей его жизни [4];

– определение тактики лечения пациента с учетом его индивидуальных показателей [5];

– индивидуальный подбор лекарственных средств, учитывающий результаты генетического анализа и терапевтического лекарственного мониторинга [6].

К наиболее стремительно развивающимся направлениям персонализированной медицины относится тераностика, которая базируется (комбинирует) на таких понятиях, как «терапия» и «диагностика», а также включает последующую оценку течения заболевания [7]. Использование данного подхода способствует выделению из общей группы определенной категории больных, у которых с учетом их «молекулярного профиля» с наибольшей вероятностью отмечался бы ответ на проводимое лечение, и дает неоспоримые преимущества в планировании и оптимизации тактики ведения каждого конкретного пациента, а также для экономики здравоохранения [8]. Наиболее ярким примером представляется использование таргетного препарата герцептин, являющегося «золотым стандартом» в терапии больных HER2/neu-позитивным раком молочной железы [9]. При этом на первом этапе определяется наличие/отсутствие гиперэкспрессии этого рецептора на поверхности опухолевой клетки, а на втором (при наличии экспрессии соответственно) проводится лечение [10, 11]. Клинические исследования продемонстрировали, что проведение таргетной терапии герцептином у больных HER2-положительным раком молочной железы значительно увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также оказывает менее выраженные побочные эффекты по сравнению со стандартными схемами химиотерапии [12, 13].

Радионуклидная тераностика

В настоящее время молекулярная визуализация активно используется для неинвазивного выявления специфических опухолевых мишеней с применением радиоизотопов (гамма- или позитронные излучатели), замена которых на радионуклиды, испускающие альфа-частицы, бета-частицы или оже-электроны, превращает «диагностические» агенты в мощные терапевтические [14]. Интересен тот факт, что понятие «диагностических/терапевтических» пар не является абсолютно новой концепцией в ядерной медицине [15, 16]. Например, уже более 60 лет для диагностики и проведения радиоиммунотерапии (РИТ) рака щитовидной железы активно используется пара $^{123}I/^{131}I$ [17]. Относительно недавно этот принцип был применен в отношении нейроэндокринных опухолей с использованием пары ^{68}Ga-DOTATATE (ПЭТ-визуализация)/^{177}Lu-DOTA-октреотид (РИТ), которые успешно используются во многих ядерных медицинских центрах [18]. Несколько доклинических исследований, доказывающих правильность концепции, продемонстрировали пригодность в качестве мишени для визуализации и проведения радиоиммунотерапии внеклеточного меланина. По результатам Ia/Ib фаз клинических исследований использование меланина, связанного с меченным ^{188}Re 6D2-моноклональным антителом (мкАТ), хорошо переносилось, демонстрировало незначительную гематологическую токсичность и сопровождалось улучшением показателей выживаемости пациентов [19, 20].

Интегриновые рецепторы, особенно $\alpha v\beta 3$, также рассматриваются в качестве мишеней для диагностики и проведения антиангиогенной терапии. Первым интегринспецифическим препаратом для ПЭТ с целью неинвазивной визуализации опухолевого ангиогенеза в клинических исследованиях был мономерный ^{18}F-галакто-RGD, который продемонстрировал хороший опухолевый захват и удовлетворительные фармакокинетические характеристики. Второе поколение мультимерных интегринсвязывающих компонентов имеет более высокое биораспределение и используется для проведения РИТ [21]. Результаты лечения опухолевого процесса у мышей комплексами с изучаемыми компонентами, меченными ^{111}In и ^{90}Y, продемонстрировали уменьшение опухолевого роста. Единственным ограничением для вводимой дозы послужила высокая аккумуляция мультиметрических RGD-пептидов в селезенке, печени и почках. Эта проблема была решена путем введения дополнительных линкеров Gly3 и PEG4, что позволило расширить диапазон и специфичность тераностических подходов, зна-

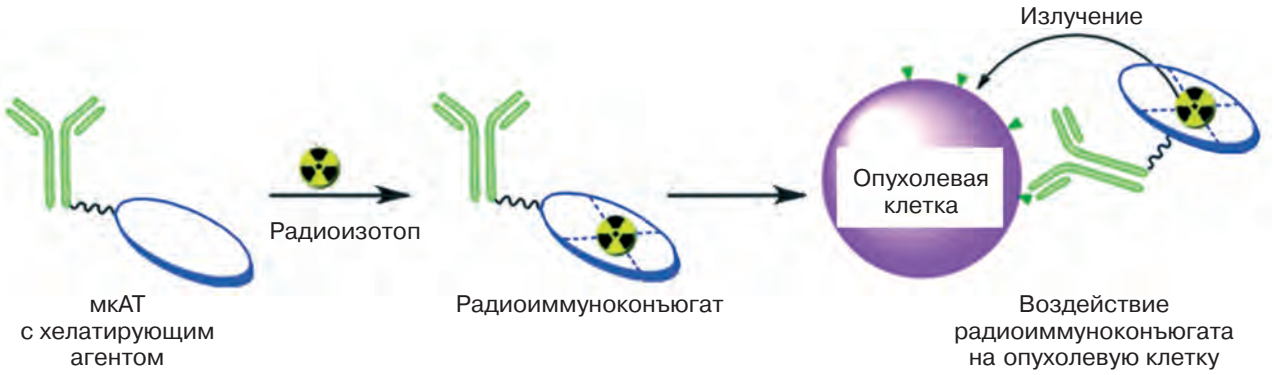


Рис. 1. Структура радиоиммуноконъюгата и его действие на опухолевую клетку

чительно улучшив терапевтическую эффективность противоопухолевых препаратов [22].

Особенности выбора радиоизотопа

Радиофармпрепараты, использующиеся как для визуализации опухолевого поражения, так и для терапевтической доставки токсического агента, представляют собой соединения радиоизотопа, запускающего механизм распада (чаще металлического радионуклида), с антителом при помощи хелата (рис. 1) [23].

Выбор радиоизотопа для проведения диагностических манипуляций практически не вызывает сомнений, здесь преимущество отдается использованию препаратов на основе комплексов ^{99m}Tc (табл. 1) [24].

Использование же радионуклидов для проведения РИТ обычно зависит от множества факторов, включающих пролиферативную активность опухоли, период полураспада, особенности излучения, а также размера опухолевого узла, подлежащего терапевтическому воздействию [25]. В частности, известно, что высокоэнергетические β-излучатели (например, ^{90}Y) более пригодны для терапии опухолей большого размера, а среднеэнергетические β-излучатели (например, ^{131}I и ^{177}Lu), напротив, более эффективны в отношении небольших опухолей. В некоторых случаях устранение или сведение к минимуму побочных токсических эффектов определяет оптимальную энергию [26]. Немаловажным при выборе терапевтического изотопа для моноклональных антител является время его циркуляции в организме, поскольку использование радионуклида со слишком коротким периодом полураспада может привести к избыточному накоплению препарата в нормальных тканях без достижения таргетной мишени. С другой стороны, малые молекулы и пептиды, быстро элиминирующиеся из кровяного русла, должны быть соединены с короткоживущим радиоизотопом для достижения максимальной дозы в области терапевтического интереса [27].

Дозы, необходимые для уничтожения опухолевых клеток, в значительной степени зависят от конкретного типа рака, подлежащего лечению (например, его радиочувствительность), размера опухоли, ее локализации, типа излучения частиц (α-частицы, β-частицы и оже-электроны), энергии частиц радионуклидов (особенно для β-частиц или электронов высоких энергий) (табл. 2) [28].

Таблица 1

Радиоизотопы для проведения радионуклидной диагностики

Радиоизотоп	$T_{1/2}$	Энергия, МэВ	Тип распада
^{51}Cr	27,7 сут	0,320	ЭЗ
^{59}Fe	44,5 сут	1,099 1,291	β-излучение
^{81m}Kr	13,1 с	0,190	ИП
^{99m}Tc	6,01 ч	0,140	ИП
^{111}In	2,8 сут	0,171 0,245	ЭЗ
^{123}I	13,27 ч	0,159	ЭЗ
^{125}I	60,14 сут	0,035	ЭЗ
^{131}I	8,04 сут	0,284 0,364 0,637	β-излучение
^{133}Xe	5,24 сут	0,081	β-излучение
^{201}Tl	72,912 ч	0,135 0,167	ЭЗ

Примечание. ИП – изомерный переход; ЭЗ – электронный захват.

Таблица 2

Радиоизотопы, наиболее часто используемые для проведения РИТ

Радиоизотоп	$T_{1/2}$	Энергия, МэВ
	β-Излучатели	
^{67}Cu	2,6 сут	0,58
^{90}Y	2,7 сут	2,28
^{131}I	8,0 сут	0,61
^{177}Lu	6,7 сут	0,50
^{186}Re	3,7 сут	1,07
^{188}Re	16,9 ч	2,12
	α-Излучатели	
^{211}At	7,2 ч	6,8
^{213}Bi	46 мин	8,3
^{225}Ac	10,0 сут	6,0–8,0
	Оже-электроны	
^{125}I	59,4 сут	
Оже-L		0,0032
Оже-K		0,023

Современные направления использования моноклональных антител

На протяжении длительного периода времени исследователи уделяют внимание изучению рецепторов семейства эпидермального фактора роста (EGFR = = ErbB1/HER1; ErbB2/HER2; ErbB3/HER3; ErbB4/HER4), гиперэкспрессия которых отмечается у больных с различными локализациями злокачественных образований, что позволяет успешно использовать их в качестве мишеней для диагностики и селективного воздействия на опухоль [9].

К наиболее изученным опухолевым антигенам относится поверхностный рецептор HER2/neu, повышенный уровень которого отмечается на поверхности опухолевых клеток при раке легкого, яичников и молочной железы и ассоциируется с агрессивным течением заболевания и низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости. Для воздействия на данный антиген разработан целый ряд моноклональных антител, пригодных для применения в диагностических и терапевтических целях [29]. Наиболее ярким примером при этом является гуманизированное мкАТ трастузумаб (герцептин), использование которого эффективно у 30% больных операбельным раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu [30].

В настоящее время продолжаются изучение возможностей РИТ и создание новых радиоконъюгатов, направленных против HER2/neu. В частности, H. Song et al. изучали эффективность меченных радионуклидами антител у HER2/neu-позитивных трансгенных мышей в терапии метастатического рака молочной железы [33]. Всем мышам с гиперэкспрессией HER2/neu внутрисердечно или внутривенно вводилась клеточная линия опухоли молочной железы NT2.5. В результате внутрисердечного введения отмечалась диссеминация процесса в печень, селезенку и кости, при внутривенном введении опухолевые клетки обнаруживались в легких [32]. В дальнейшем всем мышам выполнялась РИТ с использованием меченных ^{213}Bi крысиных антител к HER2/neu, при этом, несмотря на улучшение показателей выживаемости (28 дней против 41 дня в контрольной группе), полученные результаты не имели статистической достоверности. При сравнении эффективности РИТ с применением меченных ^{225}Ac-, ^{213}Bi- и ^{90}Y-крысиных антител к HER2/neu в моделях с метастатическим поражением легких оказалось, что меченные ^{225}Ac-антитела значительно чаще улучшали показатели выживаемости по сравнению с меченными ^{213}Bi- и ^{90}Y-антителами, при этом полная регрессия опухолевого процесса наблюдалась у 67% животных [33].

В исследовании N. Abbas et al. проводилось изучение радиоиммуноконъюгата ^{227}Th-трастузумаба на ксенографтных мышиных моделях рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu [34]. При этом у мышей, получивших исследуемый препарат, отмечалось улучшение показателей общей выживаемости ($p < 0,0001$) по сравнению с группами контроля (получавшими физиологический раствор или немеченый трастузумаб в дозах от 20 до 250 мг).

Другим представителем семейства эпидермального фактора роста является EGFR1, гиперэкспрессия которого отмечается на поверхности опухолевых клеток карцином желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, легких, органов репродуктивного тракта, молочной железы, меланом, глиобластом, а также при раке щитовидной железы, что чаще ассоциируется с агрессивным течением опухолевого процесса и неблагоприятным прогнозом [35]. При этом продолжаются попытки создания новых радиоиммуноконъюгатов на основе одного из наиболее часто применяемых препаратов – цетуксимаба. Согласно оценке состояния экспрессии EGFR1, цетуксимаб метится различными радиоизотопами. Использование комбинации цисплатина и ^{64}Cu-DOTA-цетуксимаба в мышиных моделях с колоректальным раком привело к улучшению показателей выживаемости по сравнению с контрольной группой [36]. В исследовании D. Rades et al. применение комбинации ^{131}I-цетуксимаба с терапевтическим цетуксимабом у больных немелкоклеточным раком легких с метастазами в головной мозг привело к их уменьшению в процессе лечения [37].

Исследования аналогичного характера ведутся и в отношении сочетанного использования РИТ с антиангиогенными таргетными препаратами. Интерес к ним в рамках радиоиммунотерапии был обусловлен удовлетворительными результатами, полученными при их комбинации с химиотерапией, что приводило к улучшению доставки и распределения терапевтических агентов [38].

Применение нескольких антиангиогенных агентов продемонстрировало улучшение эффек-

тивности РИТ [14]. Так, проведение антиангиогенной терапии улучшало эффективность использования ^{131}I-A7 (антитело против колоректального рака), что подтверждалось уменьшением опухолевого роста в ксенографтных моделях и увеличением показателей выживаемости при наличии метастатического поражения печени [39]. Использование бевацизумаба перед проведением РИТ с ^{131}I-F(ab)2 фрагментом анти-CEA-антитела значительно увеличило время удвоения опухоли (с 87±25 до 127±5 дней), без изменения показателей токсичности [40]. Последующее более тщательное исследование той же самой группы продемонстрировало преимущество совместного использования талидомида и COBO11 (ингибитор VEGF) в плане улучшения эффективности CEA-направленной РИТ при больших и малых размерах опухоли [41].

Концепция «предварительного прицеливания»

Основной принцип радиоиммунотерапии заключается в селективной доставке цитотоксической дозы радиации к опухолевой клетке, длительном дозируемом воздействии создаваемого частицей излучения в опухоли без вовлечения в процесс нормальных окружающих тканей [42].

Использование антитела, меченного изотопом с помощью прямого метода, обычно отличается медленной фармакокинетикой, что обусловливает длительное пребывание препарата в кровяном русле и обеспечивает оптимальное накопление мкАТ в опухоли. С другой стороны, это является причиной длительной циркуляции меченого антитела и в нормальных окружающих тканях.

Неоспоримый прогресс в технологии рекомбинантных ДНК обусловил создание нового класса рекомбинантных биспецифических антител, а также разработку на их основе новой концепции, названной «pretargeting» – «предварительное мечение», при использовании которой в первую фазу внутривенно вводятся немеченые биспецифические антитела, а после их накопления в опухолевой ткани вводится радионуклид. Радионуклиды связаны с относительно малой молекулой, что способствует их быстрой элиминации из кровотока, максимальной аккумуляции в опухолевой ткани и тем самым минимизации накопления в нормальных окружающих тканях [43]. При этом данный лиганд должен быстро распространяться по организму и связываться с предварительно локализованными в опухолевой ткани антителами, в то время как свободный (несвязанный) радионуклид выводится из организма (преимущественно через почки) за достаточно небольшой промежуток времени (рис. 2).

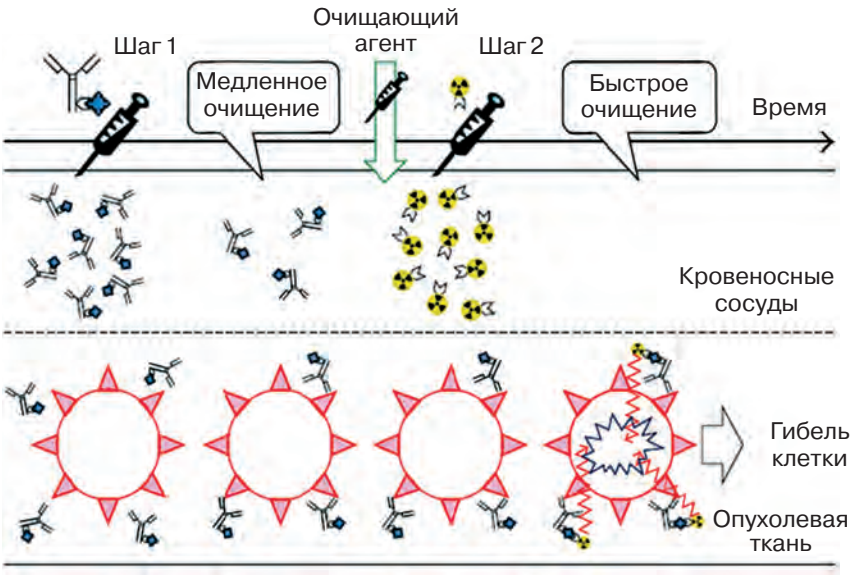


Рис. 2. Схематическое изображение концепции «предварительного прицеливания»

Преимущества данного подхода неоспоримы и обусловлены, с одной стороны, безопасностью для пациента по сравнению с введением меченых антител (быстрая элиминация из кровотока и уменьшение «фонового» облучения здоровых тканей), а с другой – применение высокоаффинных низкомолекулярных агентов позволяет существенно повысить чувствительность и специфичность радиоиммунной локализации [44].

Таким образом, продолжающиеся исследования привели к существенному развитию и распространению такого перспективного направления, как тераностика. В настоящее время продолжается поиск новых таргетных мишеней, расширяется спектр используемых моноклональных антител, ведется разработка радиофармпрепаратов, что в будущем позволит значительно улучшить диагностические и терапевтические возможности ядерной медицины на этапах лечения злокачественных образований различных локализаций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2011; 12: 217–44.

2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонифицированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник РАМН*. 2012; 12: 4–12.
3. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat. Med*. 2012; 18: 312–26.
4. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol. Diagn. Ther*. 2011; 15: 53–5.
5. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *N. Biothechnol*. 2012; 29 (Suppl. 6): 656–64.
6. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *Pharm. J*. 2004; 273: 153–5.
7. Idée J.M., Louguet S., Ballet S., Corot C. Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint. *Quant Imaging Med. Surg*. 2013; 3 (Suppl. 6): 292–7.
8. Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug. Chem*. 2011; 22: 1879–903.
9. Полянский О.Л., Лебеденко Е.Н., Деев С.М. ERBB онкогены – мишени моноклональных антител. *Биохимия*. 2012; 77 (Приложение 3): 289–311.
10. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S., Wardley A., Conte P., Miles D. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28: 1138–44.
11. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M., Rugo H., Sledge G., Koehler M. et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28: 1124–30.
12. Boussen H., Cristofanilli M., Zaks T., DeSilvio M., Salazar V., Spector N. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28: 3248–55.
13. Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y., Jiang Z., Paridaens R., Tan A.R. et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbBpositive breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28: 1301–7.
14. Laverman P., Sosabowski J.K., Boerman O.C., Oyen W.J. Radiolabelled peptides for oncological diagnosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2012; 39 (Suppl. 1): 78–92.
15. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Том 1. Томск: STT; 2010.
16. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б., Назаров А.А., Борисова О.А. Варианты системной лучевой терапии в лечении метастатического поражения скелета. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2012; 6: 30–4.
17. Denoye D., Pouliot N. Radionuclide theranostics in cancer. *J. Mol. Imaging Dynam*. 2013; 4 (Suppl. 1): 1–2.
18. Baum R.P., Kulkarni H.R. Theranostics: from molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the bad berka experience. *Theranostics*. 2012; 2: 437–47.
19. Hicks R.J. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy. *Cancer Imaging*. 2010; 10: 83–91.
20. Jandl T., Revskaya E., Jiang Z., Bryan R.A., Casadevall A., Dadachova E. Complement dependent cytotoxicity of an antibody to melanin in radioimmunotherapy of metastatic melanoma. *Immunotherapy*. 2013; 5: 357–64.
21. Beer A.J., Haubner R., Sarbia M., Goebel M., Luderschmidt S., Grosu A.L. et al. Positron emission tomography using [18F] Galacto-RGD identifies the level of integrin alpha(v)beta3 expression in man. *Clin. Cancer Res*. 2006; 12: 3942–9.
22. Janssen M.L., Oyen W.J., Dijkgraaf I., Massuger L.F., Frielink C., Edwards D.S. et al. Tumor targeting with radiolabeled alpha(v)beta(3) integrin binding peptides in a nude mouse model. *Cancer Res*. 2002; 62: 6146–51.
23. Sharkey R.M., Goldenberg D.M. Cancer radioimmunotherapy. *Immunotherapy*. 2011; 3 (Suppl. 3): 349–70.
24. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. М.: МЭИ; 2014.
25. Cutler C.S., Hennkens H.M., Sisay N., Huclier-Markai S., Jurisson S.S. Radiometals for combined imaging and therapy. *Chem. Rev*. 2013; 113 (Suppl. 2): 858–83.
26. Lin F.I., Iagaru A. Current concepts and future directions in radioimmunotherapy. *Cur. Drug Discov. Technol*. 2010; 7 (Suppl. 4): 253–62.
27. Farrokhi S., Ravanbod M.R., Amiri S., Nabipour I., Assadi M. Radioimmunotherapy-based treatment of cancer. *Iran J. Nucl. Med*. 2012; 20 (Suppl. 1): 45–53.
28. Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies. *Sci. World J*. 2014; 14: 1–10.
29. Wilken J.A., Maihle N.J. Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug. *Ann. NY Acad. Sci*. 2010; 1210: 53–65.
30. Chen K.T., Lee T.W., Lo J.M. In vivo examination of (188) Re(I)-tricarbonyl-labeled trastuzumab to target HER2-overexpressing breast cancer. *Nucl. Med. Biol*. 2009; 36 (Suppl. 4): 355–61.
31. Rasaneh S., Rajabi H., Babaei M.H., Daha F.J. 177Lu labeling of Herceptin and preclinical validation as a new radiopharmaceutical for radioimmunotherapy of breast cancer. *Nucl. Med. Biol*. 2010; 37 (Suppl. 8): 949–55.
32. Song H., Hobbs R.F., Vajravelu R., Huso D.L., Esaias C., Apostolidis C. et al. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with alpha-particle emitter 225Ac: Comparing efficacy with 213Bi and 90Y. *Cancer Res*. 2009; 69 (Suppl. 23): 8941–8.
33. Song H., Shahverdi K., Huso D.L., Esaias C., Fox J., Liedy A. et al. 213Bi (alpha-emitter) – antibody targeting of breast cancer metastases in the neu-N transgenic mouse model. *Cancer Res*. 2008; 68 (Suppl. 10): 3873–80.
34. Abbas N., Heyerdahl H., Bruland O.S., Borrebak J., Nesland J., Dahle J. Experimental a-particle radioimmunotherapy of breast cancer using ^{227}Th-labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab. *EJNMMI Research*. 2011; 1: 1–12.
35. Agulnik M. New approaches to EGFR inhibition for locally advanced or metastatic squamous

cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Med. Oncol.* 2012; 29: 2481–91.
36. Sihver W., Pietzsch J., Krause M., Baumann M., Steinbach J., Pietzsch H.-J. Radiolabeled cetuximab conjugates for EGFR targeted cancer diagnostics and therapy. *Pharmaceuticals.* 2014; 7: 311–38.
37. Rades D., Nadrowitz R., Buchmann I., Hunold P., Noack F., Schild S.E. et al. Radiolabeled cetuximab plus whole-brain irradiation (WBI) for the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Strahlenther. Onkol.* 2010; 186: 458–62.
38. Heskamp S., Boerman O.C., Molkenboer-Kuenen J.D., Oyen W.J., van der Graaf W.T., van Laarhoven H.W. et al. Bevacizumab reduces tumor targeting of antiepidermal growth factor and anti-insulin-like growth factor 1 receptor antibodies. *Int. J. Cancer.* 2013; 133 (Suppl. 2): 307–14.
39. Kinuya S., Yokoyama K., Koshida K., Mori H., Shiba K., Watanabe N. et al. Improved survival of mice bearing liver metastases of colon cancer cells treated with a combination of radioimmunotherapy and anti-angiogenic therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004; 31: 981–5.
40. Salaun P.Y., Bodet-Milin C., Frampas E., Oudoux A., Saï-Maurel C., Faivre-Chauvet A. et al. Toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and bevacizumab in a mouse model of medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2010; 116: 1053–8.
41. Kraeber-Bodere F., Bodet-Milin C., Niaudet C., Saï-Maurel C., Moreau A., Faivre-Chauvet A. et al. Comparative toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and anti-angiogenic therapy in carcinoembryonic antigenexpressing medullary thyroid cancer xenograft. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 624–31.
42. Баклаушев В.П., Павлов К.А., Чехонин В.П. Моноклональные антитела в диагностике низкодифференцированных лимфом. *Биомедицинская химия.* 2009; 2: 140–54.
43. Kitson S.L., Cuccurullo V., Moody T.S., Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. *Current Radiopharm.* 2013; 6 (Suppl. 2): 57–71.
44. Boerman O.C., van Schaijk F.G., Oyen W.J.G., Corstens F.H. Pretargeted radioimmunotherapy of cancer: progress step by step. *J. Nucl. Med.* 2003; 44 (Suppl. 3): 400–11.
45. Семенова А.И. Основные принципы системной терапии Her-2-позитивного рака молочной железы. *Практическая онкология.* 2010; 11 (4): 239–46.
46. Pastuskovas C.V., Mundo E.E., Williams S.P., Nayak T.K., Ho J., Ulufatu S. et al. Effects of anti-VEGF on pharmacokinetics, biodistribution, and tumor penetration of trastuzumab in a preclinical breast cancer model. *Mol. Cancer Ther.* 2012; 11 (Suppl. 3): 752–62.

References

1. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2011; 12: 217–44.
2. Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskiy S.A. Personalized medicine: current situation and prospects. *Byulleten' RAMN (Bulletin of Russian Academy of Medical Sciences. Russian journal).* 2012; 12: 4–12 (in Russ.).
3. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat. Med.* 2012; 18: 312–26.
4. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol. Diagn. Ther.* 2011; 15: 53–5.
5. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *N. Biothechnol.* 2012; 29 (Suppl. 6): 656–64.
6. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *Pharm. J.* 2004; 273: 153–5.
7. Idée J.M., Louguet S., Ballet S., Corot C. Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint. *Quant Imaging Med. Surg.* 2013; 3 (Suppl. 6): 292–7.
8. Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug. Chem.* 2011; 22: 1879–903.
9. Polyanovskiy O.L., Lebedenko E.N., Deev S.M. ERBB oncogenes as targets for monoclonal antibodies. *Biokhimiya (Biochemistry. Russian journal).* 2012; 77 (Suppl. 3): 289–311 (in Russ.).
10. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S., Wardley A., Conte P., Miles D. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1138–44.
11. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M., Rugo H., Sledge G., Koehler M. et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1124–30.
12. Boussen H., Cristofanilli M., Zaks T., DeSilvio M., Salazar V., Spector N. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3248–55.
13. Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y., Jiang Z., Paridaens R., Tan A.R. et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbBpositive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1301–7.
14. Laverman P., Sosabowski J.K., Boerman O.C., Oyen W.J. Radiolabelled peptides for oncological diagnosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39 (Suppl. 1): 78–92.
15. Lishmanov Yu.B., Chernov V.I. National guide on radionuclide diagnostics. Tomsk: STT; 2010; 1 (in Russ.).
16. Fomin D.K., Tararukhina O.B., Nazarov A.A., Borisova O.A. Possible systemic radiotherapy in the treatment of skeletal metastatic lesions. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology).* 2012; 6: 30–4 (in Russ.).
17. Denoye D., Pouliot N. Radionuclide theranostics in cancer. *J. Mol. Imaging Dynam.* 2013; 4 (Suppl. 1): 1–2.
18. Baum R.P., Kulkarni H.R. Theranostics: from molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the bad berka experience. *Theranostics.* 2012; 2: 437–47.
19. Hicks R.J. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine

malignancy. *Cancer Imaging*. 2010; 10: 83–91.
20. Jandl T., Revskaya E., Jiang Z., Bryan R.A., Casadevall A., Dadachova E. Complement dependent cytotoxicity of an antibody to melanin in radioimmunotherapy of metastatic melanoma. *Immunotherapy*. 2013; 5: 357–64.
21. Beer A.J., Haubner R., Sarbia M., Goebel M., Luderschmidt S., Grosu A.L. et al. Positron emission tomography using [18F] Galacto-RGD identifies the level of integrin alpha(v)beta3 expression in man. *Clin. Cancer Res*. 2006; 12: 3942–9.
22. Janssen M.L., Oyen W.J., Dijkgraaf I., Massuger L.F., Frielink C., Edwards D.S. et al. Tumor targeting with radiolabeled alpha(v)beta(3) integrin binding peptides in a nude mouse model. *Cancer Res*. 2002; 62: 6146–51.
23. Sharkey R.M., Goldenberg D.M. Cancer radioimmunotherapy. *Immunotherapy*. 2011; 3 (Suppl. 3): 349–70.
24. Kodina G.E. Krasikova R.N. Methods for the preparation of radiopharmaceuticals and radionuclide generator for nuclear medicine. Moscow; 2014 (in Russ.).
25. Cutler C.S., Hennkens H.M., Sisay N., Huclier-Markai S., Jurisson S.S. Radiometals for combined imaging and therapy. *Chem. Rev*. 2013; 113 (Suppl. 2): 858–83.
26. Lin F.I., Iagaru A. Current concepts and future directions in radioimmunotherapy. *Cur. Drug Discov. Technol*. 2010; 7 (Suppl. 4): 253–62.
27. Farrokhi S., Ravanbod M.R., Amiri S., Nabipour I., Assadi M. Radioimmunotherapy-based treatment of cancer. *Iran J. Nucl. Med*. 2012; 20 (Suppl. 1): 45–53.
28. Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies. *Sci. World J*. 2014; 14: 1–10.
29. Wilken J.A., Maihle N.J. Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug. *Ann. NY Acad. Sci*. 2010; 1210: 53–65.
30. Chen K.T., Lee T.W., Lo J.M. In vivo examination of (188) Re(I)-tricarbonyl-labeled trastuzumab to target HER2-overexpressing breast cancer. *Nucl. Med. Biol*. 2009; 36 (Suppl. 4): 355–61.
31. Rasaneh S., Rajabi H., Babaei M.H., Daha F.J. 177Lu labeling of Herceptin and preclinical validation as a new radiopharmaceutical for radioimmunotherapy of breast cancer. *Nucl. Med. Biol*. 2010; 37 (Suppl. 8): 949–55.
32. Song H., Hobbs R.F., Vajravelu R., Huso D.L., Esaias C., Apostolidis C. et al. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with alpha-particle emitter 225Ac: Comparing efficacy with 213Bi and 90Y. *Cancer Res*. 2009; 69 (Suppl. 23): 8941–8.
33. Song H., Shahverdi K., Huso D.L., Esaias C., Fox J., Liedy A. et al. 213Bi (alpha-emitter) – antibody targeting of breast cancer metastases in the neu-N transgenic mouse model. *Cancer Res*. 2008; 68 (Suppl. 10): 3873–80.
34. Abbas N., Heyerdahl H., Bruland O.S., Borrebak J., Nesland J., Dahle J. Experimental a-particle radioimmunotherapy of breast cancer using 227Th-labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab. *EJNMMI Research*. 2011; 1: 1–12.
35. Agulnik M. New approaches to EGFR inhibition for locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Med. Oncol*. 2012; 29: 2481–91.
36. Sihver W., Pietzsch J., Krause M., Baumann M., Steinbach J., Pietzsch H.-J. Radiolabeled cetuximab conjugates for EGFR targeted cancer diagnostics and therapy. *Pharmaceuticals*. 2014; 7: 311–38.
37. Rades D., Nadrowitz R., Buchmann I., Hunold P., Noack F., Schild S.E. et al. Radiolabeled cetuximab plus whole-brain irradiation (WBI) for the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Strahlenther. Onkol*. 2010; 186: 458–62.
38. Heskamp S., Boerman O.C., Molkenboer-Kuenen J.D., Oyen W.J., van der Graaf W.T., van Laarhoven H.W. et al. Bevacizumab reduces tumor targeting of antiepidermal growth factor and anti-insulin-like growth factor 1 receptor antibodies. *Int. J. Cancer*. 2013; 133 (Suppl. 2): 307–14.
39. Kinuya S., Yokoyama K., Koshida K., Mori H., Shiba K., Watanabe N. et al. Improved survival of mice bearing liver metastases of colon cancer cells treated with a combination of radioimmunotherapy and anti-angiogenic therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2004; 31: 981–5.
40. Salaun P.Y., Bodet-Milin C., Frampas E., Oudoux A., Saï-Maurel C., Faivre-Chauvet A. et al. Toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and bevacizumab in a mouse model of medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2010; 116: 1053–8.
41. Kraeber-Bodere F., Bodet-Milin C., Niaudet C., Saï-Maurel C., Moreau A., Faivre-Chauvet A. et al. Comparative toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and anti-angiogenic therapy in carcinoembryonic antigenexpressing medullary thyroid cancer xenograft. *J. Nucl. Med*. 2010; 51: 624–31.
42. Baklaushev V.P., Pavlov K.A., Chekhonin V.P. The monoclonal antibody in the diagnosis of high-grade lymphomas. *Biomeditsinskaya Khimiya (Biomedical Chemistry. Russian journal)*. 2009; 2: 140–54 (in Russ.).
43. Kitson S.L., Cuccurullo V., Moody T.S., Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. *Current Radiopharm*. 2013; 6 (Suppl. 2): 57–71.
44. Boerman O.C., van Schaijk F.G., Oyen W.J.G., Corstens F.H. Pretargeted radioimmunotherapy of cancer: progress step by step. *J. Nucl. Med*. 2003; 44 (Suppl. 3): 400–11.
45. Semenova A.I. Basic principles of systemic therapy Her-2 positive breast cancer. *Prakticheskaya Onkologiya (Practical Oncology. Russian journal)*. 2010; 11 (Suppl. 4): 239–46 (in Russ.).
46. Pastuskovas C.V., Mundo E.E., Williams S.P., Nayak T.K., Ho J., Ulufatu S. et al. Effects of anti-VEGF on pharmacokinetics, biodistribution, and tumor penetration of trastuzumab in a preclinical breast cancer model. *Mol. Cancer Ther*. 2012; 11 (Suppl. 3): 752–62.

Поступила 14.09.2015
Принята к печати 26.11.2015

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ / BRIEF REPORT

Профессиональный стандарт и нерешенные вопросы профессионального образования врача-рентгенолога

Л.А. Низовцова[1, 3], д. м. н., профессор кафедры рентгенологии и радиологии, заместитель руководителя отдела развития непрерывного профессионального образования;
И.Е. Тюрин[1], д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии;
В.Е. Синицын[1, 2], д. м. н., профессор кафедры рентгенологии и радиологии, руководитель Центра лучевой диагностики ЛРЦ;
С.П. Морозов[3], д. м. н., профессор, директор

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ,
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация;
[2]ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения РФ,
Иваньковское ш., 3, Москва, 125367, Российская Федерация;
[3]ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии» Департамента здравоохранения города Москвы,
Яузский б-р, 9/6, Москва, 109028, Российская Федерация

Professional standards and unsolved issues of vocational training of radiologists

L.A. Nizovtsova[1, 3], MD, PhD, DSc, Professor of Department of Radiology, Deputy Head of Department of Continuous Professional Education;
I.E. Tyurin[1], MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Radiology;
V.E. Sinitsyn[1, 2], MD, PhD, DSc, Professor of Department of Radiology, Head of Diagnostic Radiology Center of Federal Center of Treatment and Rehabilitation;
S.P. Morozov[3], MD, PhD, DSc, Professor, Director

[1]Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the RF,
ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation;
[2]Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Ministry of Health of the RF,
Ivan'kovskoe shosse, 3, Moscow, 125367, Russian Federation;
[3]Scientific-Practical Center of Medical Radiology, Department of Health of Moscow,
Yauzskiy bul'var, 9/6, Moscow, 109028, Russian Federation

Приведены основные положения, содержащиеся в Профессиональном стандарте врача-рентгенолога, изложены положения о профессиональном обучении врачей-рентгенологов, содержащиеся в приказах Министерства здравоохранения РФ и Образовательном стандарте по специальности «рентгенология», утвержденном Министерством образования и науки РФ.

Ключевые слова: рентгенология; профессиональный стандарт; профессиональная переподготовка; квалификационные требования.

Для цитирования: Низовцова Л.А., Тюрин И.Е., Синицын В.Е., Морозов С.П. Профессиональный стандарт и нерешенные вопросы профессионального образования врача-рентгенолога. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016; 97 (5): 314–8. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-314-318

The article describes the main statements of the Professional standards of radiologists, statements regarding vocational radiologists training, included in the Orders of the Ministry of Health of the Russian Federation and the educational standards in the specialty "Radiology", approved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Index terms: radiology; professional standards; professional training; qualification requirements.

For citation: Nizovtsova L.A., Tyurin I.E., Sinitsyn V.E., Morozov S.P. Professional standards and unsolved issues of vocational training of radiologists. V*estnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2016; 97 (5): 314–8 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-314-318

For correspondence: Lyudmila A. Nizovtsova; E-mail: lanizo @rambler.ru

Для корреспонденции: Низовцова Людмила Арсеньевна; E-mail: lanizo@rambler.ru

Information about authors:
Nizovtsova L.A., http://orcid.org/0000-0002-9614-4505
Tyurin I.E., http://orcid.org/0000-0003-3931-1431
Sinitsyn V.E., http://orcid.org/0000-0002-5649-2193
Morozov S.P., http://orcid.org/0000-0001-6545-6170

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

Received 10 August 2016
Accepted 9 September 2016

Профессиональный стандарт (ПС) врача-рентгенолога по сути представляет собой свод профессиональных компетенций, которыми должен владеть врач – выпускник ординатуры по специальности 31.08.09 «рентгенология» (ее название отличается от названия родственной научной специальности 14.01.13 «лучевая диагностика, лучевая терапия»). Разрабатывался Профессиональный стандарт врача-рентгенолога по заказу Министерства труда и социальной защиты РФ как часть проекта профессиональных стандартов специалистов, имеющих высшее медицинское или фармацевтическое образование. Полномочиями Совета по профессиональным квалификациям специалистов с медицинским образованием наделено Некоммерческое партнерство «Национальная медицинская палата» (президент Л.М. Рошаль).

При подготовке ПС были использованы директивные документы*. Разработчиками ПС врача-рентгенолога являются Российское общество рентгенологов и радиологов (президент В.Е. Синицын), кафедра рентгенологии и радиологии Российской медицинской академии последипломного образования (ректор Л.К. Мошетова; заведующий кафедрой, главный специалист МЗ РФ по лучевой и инструментальной диагностике И.Е. Тюрин), Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения города Москвы (директор С.П. Морозов).

С полным текстом окончательной редакции ПС можно ознакомиться на сайтах Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Научно-практического центра медицинской радиологии Департамента здравоохранения города Москвы (НПЦ МР ДЗМ).

Врачебная практика в области рентгенологии определена в ПС как основной вид профессиональной деятельности врача-рентгенолога, целью которой является выявление заболеваний и повреждений органов и систем организма с использованием физических явлений и свойств рентгеновского излучения, магнитного резонанса, позитронной эмиссии и радиоактивных элементов для эффективного лечения и коррекции здоровья человека.

Основой ПС является обобщенная трудовая функция «Оказание медицинской рентгенологической помощи населению», включающая три составляющих:

1) проведение диагностических рентгеновских исследований, в том числе компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ);

2) организация и проведение профилактических (скрининговых) и диспансерных (плановых и внеплановых) рентгенологических исследований;

3) проведение анализа медико-статистической информации и организация деятельности подчиненного медицинского персонала.

Профессиональные компетенции – трудовые действия, необходимые умения и знания – изложены в ПС в формате, соответствующем требованиям Центра по разработке профессиональных стандартов Научно-исследовательского института труда и социального страхования Минтруда РФ, и ориентированы на 8-й уровень квалификации (из 9 существующих уровней в общем квалификаторе специалистов).

Профессиональный стандарт врача-рентгенолога предусматривает следующие требования к образованию и обучению:

– наличие у специалиста высшего образования – специалитет по одной из специальностей: «лечебное дело», «педиатрия», «медицинская биофизика», «медицинская кибернетика», «стоматология»;

– ординатура/интернатура по специальности «рентгенология»;

* Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ (ред. от 3 июля 2016 г., с изменениями и дополнениями, вступил в силу с 15 июля 2016 г.); Федеральный закон «О независимой оценке квалификации» от 3 июля 2016 г. № 238-ФЗ; Постановление Правительства РФ № 23 от 22 января 2013 г. «О правилах разработки, утверждения и применения профессиональных стандартов»; Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29 сентября 2014 г. № 667н «О реестре профессиональных стандартов (перечне видов профессиональной деятельности)»; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 октября 2015 г. № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки "Здравоохранение и медицинские науки"» (зарегистрировано в Минюсте России 23 октября 2015 г. № 39438); Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 июля 2010 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих», раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»; Приказ Министерства образования и науки РФ от 25 августа 2014 г. № 1051 «Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.09 "рентгенология" (уровень подготовки кадров высшей квалификации)».

– профессиональная переподготовка по специальности «рентгенология».

Соблюдая требования директивных документов, существующих на время составления ПС, и в соответствии с упомянутым выше Приказом МЗ РФ № 707н от 8 октября 2015 г. профессиональная переподготовка (ПП) обозначена как форма базового профессионального образования врача-рентгенолога. С одной стороны, это необходимо для сохранения прав на работу врачей-рентгенологов. Ведь требования ПС распространяются на всех специалистов, в том числе и тех, кто закончил ПП и интернатуру в последние годы или до 1999 г. и не должен потерять право на работу по этой специальности.

С другой стороны, возникает противоречивая ситуация. По предварительному решению МЗ РФ планируется упразднение интернатуры с 2017 г. То есть интернатура как форма профессионального обучения (1728 ч) будет исключена из базового профессионального образования по рентгенологии. В то же время сохранена профессиональная переподготовка с продолжительностью обучения 576 ч. Вместе с тем в настоящее время врач-рентгенолог, закончивший профессиональную переподготовку по рентгенологии, согласно Квалификационным требованиям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 июля 2010 г. № 541н), должен «осуществлять диагностику заболеваний и повреждений на основе комплексного применения современных методов лучевой диагностики, в том числе традиционного рентгеновского исследования (рентгенодиагностики), рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии». Кроме того, врач-рентгенолог должен владеть базовыми знаниями основ смежных дисциплин: ультразвуковой диагностики, радиоизотопной диагностики и рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения.

Сложно предположить, что подготовка врача-рентгенолога, готового к выполнению обозначенных в приказе квалификационных требований, возможна в рамках стандартной программы профессиональной переподготовки.

В Приказе МЗ РФ № 337 (с изменениями от 20 августа 2007 г.) уточнены положения о профессиональной переподготовке:

«1) **Подготовка специалистов по основным специальностям проводится через обучение в интернатуре и (или) ординатуре** (полужирный шрифт наш. – *Л.Н.*), за исключением основной специальности “общая врачебная практика (семейная медицина)”, подготовка по которой осуществляется через профессиональную переподготовку лицами, имеющими стаж работы на должностях “врач-терапевт участковый” и “врач-педиатр участковый”.

2) Подготовка специалистов по специальностям, требующим дополнительной подготовки, проводится **через профессиональную переподготовку** или обучение в ординатуре **при наличии послевузовского профессионального образования и стажа работы не менее трех лет по соответствующей основной специальности** (полужирный шрифт наш. – *Л.Н.*)».

Изданный спустя два года Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 июля 2009 г. № 415н «Об утверждении Квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения», а затем и повторивший его Приказ МЗ РФ № 707н от 8 октября 2015 г. не содержат упоминаний об основных и дополнительных специальностях и необходимости 3-летнего стажа работы, предшествующего профессиональной переподготовке.

Таким образом, профессиональная переподготовка получила юридическое обоснование как форма первичного профессионального образования, в том числе и по рентгенологии.

Несостоятельность выполнения требований к базовому профессиональному образованию врача-рентгенолога по программе 4-месячной профессиональной переподготовки отмечается всеми ведущими специалистами, работающими в системе дополнительного профессионального образования. Эта позиция профессорско-преподавательского представительства отмечается в течение многих лет в решениях всех конференций, заседаний профильной проблемной комиссии по лучевой и инструментальной диагностике МЗ РФ (председатель И.Е. Тюрин) и учебно-методической комиссии по лучевой диагностике и лучевой терапии Федерального учебно-методического объединения (председатель С.К. Терновой), посвященных вопросам профессионального образования врачей-рентгенологов. Более того, на этих форумах постоянно обсуждается вопрос о необходимости увеличения продолжительности обучения в ординатуре по рентгенологии до 3–4 лет и приближения ее к стандартам, принятым в странах Европейского Союза. Практически во всех странах, за исключением отдельных государств бывшего СССР, обучение рентгенологии (диагностической радиологии) длится 4–5 лет.

К сожалению, непродолжительная по срокам и в силу этого ограниченная по содержанию профпереподготовка врачей-рентгенологов тем не менее активно поддерживается руководителями региональных организаций практического здравоохранения, заинтересованных в таком «решении» проблемы

нехватки соответствующих специалистов и не вникающих в проблему качества полученного при подобном обучении базового профессионального образования. Другой категорией апологетов ПП являются, к сожалению, некоторые наши коллеги, руководители кафедр и курсов лучевой диагностики, для которых ПП – удобная форма выполнения учебного плана, а какое содержание вкладывается в такой цикл, кто и как на нем обучается, большого значения для них не имеет. В этой ситуации все участники и руководители процесса прекрасно понимают, что речь идет не об образовании, а о формализованной выдаче сертификата специалиста.

На ПП по рентгенологии может быть направлен любой врач из 39 (!) врачебных специальностей, без требований к стажу работы. Рентгенологами могут стать специалисты, имеющие весьма условное отношение к рентгенологии, например врачи водолазной медицины, авиационной медицины, дерматовенерологи и др. При этом, независимо от продолжительности освоения дополнительных профессиональных программ (ПП/интернатура/ординатура), врач получает один и тот же сертификат специалиста-рентгенолога, что юридически означает его соответствие современным квалификационным требованиям и характеристикам по специальности «рентгенология». Вместе с тем не имеют право проходить профпереподготовку по рентгенологии врачи смежных с рентгенологией специальностей – радиологи и врачи ультразвуковой диагностики.

Второй вопрос, касающийся требований к образованию врача, намеревающегося получить образование по специальности «рентгенология» в любой форме профессионального обучения (ПП/интернатура/ординатура): наличие специалитета по одной из специальностей: «лечебное дело», «педиатрия», «медицинская биофизика», «медицинская кибернетика», «стоматология».

В течение многих десятилетий профессиональное обучение предусматривало наличие у потенциального специалиста-рентгенолога диплома врача по специальности «лечебное дело» либо «педиатрия». Это обосновывалось тем, что данные рентгенологических исследований в абсолютном большинстве случаев являются основой, фундаментом клинического диагноза и требуют достаточной клинической подготовки у врача-рентгенолога. Это особенно актуально в настоящее время, при возросшей информационной емкости современных рентгеновских и магнитно-резонансных исследований и значимости их результатов для обоснования клинического диагноза. Врач-рентгенолог *обязан* иметь соответствующую базу знаний в различных разделах клинической медицины. Именно с этих позиций рентгенология была отнесена к основным специальностям, профессиональное обучение по которым предусматривало только один вариант – клиническую ординатуру. Но о необходимости освоения основных специальностей только по программам ординатуры речи уже не идет, а круг потенциальных специалистов-рентгенологов расширился сначала за счет включения врачей, имеющих дипломы по специальностям «медицинская биофизика», «медицинская кибернетика», а затем и «стоматология».

Можно понять стремление биофизиков и медицинских кибернетиков работать в кабинетах КТ и МРТ. Как показала практика, в области физико-технических основ рентгенологии, особенно МРТ, они, безусловно, получают достаточную профессиональную подготовку. Но при этом следует отметить, что подготовка биофизиков и кибернетиков по специальностям клинической медицины резко отличается (не в их пользу) от программ клинических специальностей лечебных и педиатрических факультетов. У специалистов-стоматологов, с их четко профилизированной подготовкой в медицинских вузах, также имеется возможность 4-месячной профессиональной переподготовки по рентгенологии. И к ним также должны применяться итоговые требования соответствия квалификационным характеристикам специалиста-рентгенолога, владеющего, как уже отмечалось, необходимыми навыками рентгеновской, в том числе КТ и МР, диагностики заболеваний и повреждений *различных органов и систем организма*. Представляется, что вхождение врача в специальность «рентгенология», если уж речь идет о Профессиональном стандарте, должно быть обеспечено достаточным и стандартным уровнем его подготовки в клинических специальностях, независимо от специальности по вузовскому диплому.

При обсуждении образовательных требований, входящих в профстандарт врача-рентгенолога, Президент Национальной медицинской палаты Л.М. Рошаль поддержал позиции профессионального рентгенологического сообщества о необходимости внесения изменений в обозначенные приказами Министерства здравоохранения требования к образованию и обучению врачей-рентгенологов.

Предполагается, что профессиональные стандарты, в том числе ПС врача-рентгенолога, получат свое дальнейшее развитие в ходе последующего совершенствования образовательных стандартов соответственно специальностям, а также формирования требований к аккредитации специалистов.

Таким образом, основные образовательные программы высшего образования – программы обучения в ординатуре – должны формироваться с учетом включенных в ПС профессиональных

компетенций. Стандартная подготовка профессиональных компетенций требует стандартного материально-технического обеспечения учебного процесса независимо от территориального нахождения образовательной организации, аккредитованной на выполнение основных образовательных программ обучения врачей в ординатуре.

Основная профессиональная образовательная программа дополнительного профессионального образования по специальности «рентгенология» (ординатура) в этом плане требует особого внимания. Далеко не все образовательные учреждения, занимающиеся обучением ординаторов, имеют собственные клинические базы и, к сожалению, ограничены в возможности использования в учебном процессе оборудования, находящегося в собственности крупных клинических медицинских учреждений (организаций), со всеми вытекающими последствиями. Вопрос этот достаточно острый, но изменение ситуации требует решений на уровне Министерства здравоохранения или Министерства образования и науки, а также на уровне договоров о совместной деятельности лечебных и образовательных организаций.

Остается надеяться, что реорганизация и объединение нескольких медицинских образовательных учреждений дополнительного профессионального образования, подчиненных МЗ РФ, в единое государственное бюджетное образовательное учреждение «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Приказ МЗ РФ от 18 мая 2016 г. № 303) будут способствовать формированию высокого уровня единого унифицированного профессионального образования специалистов-рентгенологов.

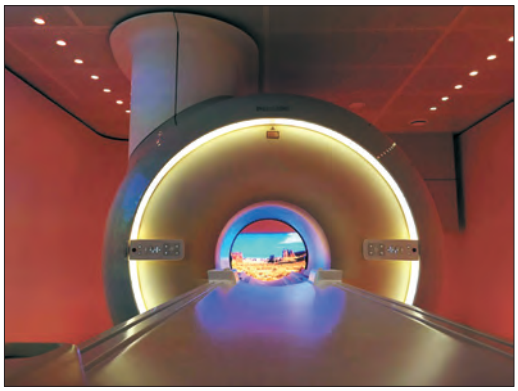
Поступила 10.08.2016
Принята к печати 09.09.2016

УВЛЕКАТЕЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДЛЯ МАЛЕНЬКИХ ПАЦИЕНТОВ

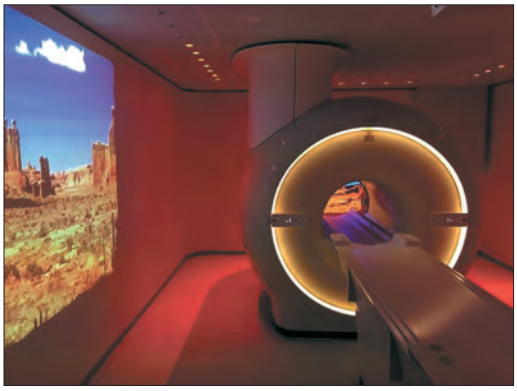
В ФГБУ НИИДИ ФМБА России в Санкт-Петербурге начал работу первый в стране МРТ Philips Ingenia 1.5T с мультимедийным решением Ambient Inbore Experience

В новых корпусах ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» Федерального медико-биологического агентства России в Санкт-Петербурге, реконструированного в рамках федеральной адресной программы, запущено в работу инновационное медицинское оборудование Philips. Магнитно-резонансный томограф Ingenia 1.5T позволяет проводить диагностику в комфортной для ребенка обстановке благодаря уникальной для России технологии Ambient Inbore Experience, а компьютерный томограф Ingenuity Elite гарантирует получение изображений высокого качества при сниженной лучевой нагрузке. Установка высокотехнологичного оборудования будет способствовать своевременной постановке диагноза и обеспечению максимальной заботы о маленьких пациентах.

«Мы являемся единственным в стране учреждением, решающим стратегические проблемы инфекционной патологии у детей. Приоритетным для нас является оказание всех видов медицинской помощи населению регионов РФ с тяжелыми формами инфекционных болезней, – отметила Ирина Геннадьевна Самойлова, главный врач клиники НИИДИ. – Установка высокотехнологичного оборудования позволит врачам ставить более точные диагнозы, а маленьким пациентам – не чувствовать дискомфорта во время процедур. Это выводит детскую медицину в России на качественно новый уровень, приближая нас к здравоохранению будущего».



Полностью цифровая система МРТ экспертного класса Philips Ingenia 1.5T позволяет получать изображения самого высокого качества и отличается исключительной производительностью. Она эффективно используется для раннего выявления различных заболеваний в области неврологии, онкологии, патологии малого таза, болезней сердечно-сосудистой системы. Улучшенные характеристики оборудования сделали процедуру исследования более быстрой и комфортной: время, которое пациенту необходимо провести внутри томографа, существенно сократилось. Это особенно важно для детей, поскольку медицинская диагностика часто вызывает у них волнение и страх. Создать максимально комфортные условия при проведении магнитно-



резонансного исследования для маленьких пациентов помогает технология Ambient Inbore Experience. Сочетание специально подобранного мягкого освещения, изображений, музыки и интерактивного контента создает успокаивающую атмосферу, помогая расслабиться. На сегодняшний день НИИДИ – единственное в стране медицинское учреждение, где дети могут смотреть 3D-видео, даже находясь внутри аппарата. При этом анимационный персонаж рассказывает, как вести себя во время исследования. Уникальная система позволяет врачам полностью сконцентрироваться на исследовании и не беспокоиться о том, как отвлечь и успокоить ребенка при проведении диагностики.

«Современные решения, направленные на повышение комфорта при выполнении МР-исследования, оказывают существенное влияние на получение изображений высокого качества, а также позволяют сократить время сканирования и снизить уровень акустического шума, – подчеркнула Анна Лерман, руководитель направления МРТ Philips “Здравоохранение” в России и СНГ. – Технология Ambient Inbore Experience создает комфортную атмосферу при нахождении пациента не только в комнате сканирования, но и непосредственно в тоннеле томографа. Это существенно понижает уровень тревожности, благодаря чему уменьшается вероятность возникновения артефактов от движения при МР-исследовании. Особенно приятно, что эта уникальная цифровая система установлена именно в детской клинике, обеспечивая комфорт самых маленьких пациентов».

ФГБУ НИИДИ ФМБА России занимается решением задач, которые имеют государственное значение: разрабатывает и внедряет на практике систему оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи населению страны при инфекционных заболеваниях, а также изучает их с научной точки зрения. Исследовательский потенциал этого учреждения используется Федеральным медико-биологическим агентством для создания, трансляции и внедрения современных инновационных методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней у детей.