

ISSN 0042-4676 (Print)
ISSN 2619-0478 (Online)

Вестник
Journal

рентгенологии
of Radiology

и радиологии
and Nuclear Medicine

102, №5, 2021

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ:



ЙОМЕРОН®
йомепрол

ПОЗВОЛЬТЕ СЕБЕ БОЛЬШЕ!

- снижение лучевой нагрузки¹⁻⁶
- снижение скорости потока⁷⁻⁹
- снижение объема вводимого препарата⁷⁻⁹
- низкий риск развития КИН¹⁰
(ПК-ОПП постконтрастное острое повреждение почек)



LIFE FROM INSIDE

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЙОМЕРОН (IOMERON)

Регистрационный номер: ЛИ 001939-131216. **МНН:** Йомепрол. **Лекарственная форма:** раствор для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа:** рентгеноконтрастное средство. **Показания к применению:** внутривенная урография, периферическая флебография, компьютерная томография, кавернозография, внутривенная цифровая субтракционная ангиография, ангиокардиография, традиционная селективная коронарная артериография, интервенционная коронарная артериография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, артрография, гистеросальпингография, фистулография, дискография, галактография, холангиография/ ретроградная холангиография, дакриоцистография, ретроградная уретрография, ретроградная пиелоретрография, миелография, традиционная ангиография, внутриаартериальная цифровая субтракционная ангиография, сialogрафия. **Противопоказания:** гиперчувствительность к йомепролу или вспомогательному компоненту препарата. **С осторожностью:** дети до 1 года, женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, пожилой возраст, повышенная чувствительность к другим йодсодержащим рентгеноконтрастным средствам; предрасположенность к аллергическим реакциям, бронхиальная астма; гипертиреоз, сахарный диабет, множественная миелома, парапротеинемия; феохромоцитомы, почечная недостаточность, серповидно-клеточная анемия, миастения, тяжелая печеночная недостаточность в сочетании с почечной недостаточностью, тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность; заболевания нервной системы, алкогольная и наркотическая зависимость. **Способ применения и дозы:** раствор для инъекций 300, 350, 400 мг йода/мл; доза и способ применения согласно инструкции. **Побочное действие:** головокружение, головная боль, повышение артериального давления, одышка, рвота, тошнота, эритема, крапивница, зуд, жар, боль в груди, ощущение тепла и боль в области инъекции, боль в спине, боль в конечностях, реакции в зоне введения препарата. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Бракко Свисс СА Рут-де-ля-Галез 31, 1228 План-лез-Уат, Женева, Швейцария. **Производитель:** Патеон Италия С.п.А. 2 Трав. СКС Виа Мороленсе 5, 03013 Ферентино (ФР), Италия. 2°Трав. SX Виа Мороленсе 5, 03013 Ferentino (FR), Italia.

Информация предназначена для медицинских работников



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

1. Sun Y, et al – Acad Radiol. 2017 Dec; 24(12): 1482-1490/Сан Ю с соавт. – Академ. Радиол. 2017 Дек; 24(12): 1482-1490
2. Iezzi R, et al – Eur J Radiol. 2011 Jul; 79(1):21-8/Иеззи Р с соавт. – Еур. Ж. Радиол. 2011 Июль; 79(1):21-8
3. Iezzi R., et al – Radiology 2012 Apr; 263(1): 287-98/Иеззи Р с соавт. – Радиология 2012 Апр; 263(1): 287-98

4. Schwarz F, et al – AJR Am J Roentgenol. 2013 Jun; 200(6): W628-34/Шварц Ф с соавт. – АЖР и Ж Рентгенол. 2013 Июнь; 200(6): W628-34
5. Heusch P, et al – J Thorac Imaging. 2014 Sep; 29(5): 293-7/Хьюш с соавт. – Ж Торак. Визуализ. 2014 Сен; 29(5): 293-7
6. Meyer M, et al – Radiology. 2014 Nov; 273(2):373-82/Мейер М с соавт. – Радиология. 2014 Новб; 273(2):373-82

7. Müllenbruch G, et al – Eur. Radiol. 2008 Dec; 18(12):2826-32/Мюленбруч Г с соавт. – Еур. Радиол. 2008 Дек; 18(12):2826-32
8. Fleischmann D – Eur J Radiol. 2003 Mar; 45 Suppl 1:S88-93/Флейшманн Д – Еур. Ж Радиол. 2003 Март; 45 Прилож 1:S88-93

9. Behrendt FF, et al – Acad. Radiol. 2009 Feb; 16(2): 144-9/Бехрендт ФФ с соавт. – Акад. Радиол. 2009 Фев; 16(2): 144-9
10. Thomsen HS, et al – Invest. Radiol. 2008 Mar; 43(3):170-8/Томсен ХС с соавт. – Инвест. Радиол. 2008 Март; 43(3):170-8

ИОМ0219 РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ И ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Вестник рентгенологии и радиологии

Рецензируемый научно-практический журнал

Том 102, № 5, 2021

Journal of Radiology and Nuclear Medicine

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

Vol. 102, No. 5, 2021

Вестник рентгенологии и радиологии

Рецензируемый научно-практический журнал

Журнал включен ВАК в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по специальности 14.01.13. «Лучевая диагностика, лучевая терапия». Официальный журнал Российского общества рентгенологов и радиологов. Представлен в Российском индексе научного цитирования. Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-71544 от 13.11.2017 г.

Периодичность 1 раз в два месяца.

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™

Учредитель 1: Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов»

Адрес: 129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, корп. 2, эт. 0, пом. 2, ком. 4

Учредитель 2: Общество с ограниченной ответственностью «ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА»

Адрес: 121552, Москва, ул. Ярцевская, д. 34, корп. 1, эт. 2, пом. I, комн. 7, оф. 33

Издатель: Общество с ограниченной ответственностью «ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА»
121552, Москва, ул. Ярцевская, д. 34, корп. 1, эт. 2, пом. I, комн. 7, оф. 33

Стоимость: Свободная цена

Адрес редакции, телефон: 121552, Москва, ул. Ярцевская, д. 34, корп. 1, эт. 2, пом. I, комн. 7, оф. 33, тел.: +7 (985) 120-70-06

Подписной индекс: 81601 – в каталоге «Урал-Пресс»
П8155 – в электронном каталоге Почта России

Подписку на печатный экземпляр журнала можно оформить в любом отделении Почты России или на сайте <http://podpiska.pochta.ru>

Полная электронная версия статей журнала размещается на сайтах: <https://www.elibrary.ru>, <https://www.iprbooks.ru>,
<https://rucont.ru>, <https://www.ebsco.com>

Главный редактор

Тюрин И.Е., д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Редакционная коллегия

Абельская И.С., д. м. н., профессор, Минск, Беларусь

Балахонова Т.В., д. м. н., профессор, Москва, Россия

Даутов Т.Б., д. м. н., профессор, Нур-Султан, Республика Казахстан

Дмитриева Л.И., к. м. н., Москва, Россия

Коновалов Р.Н., к. м. н., доцент, Москва, Россия

Лисицкая М.В., к. м. н., ответств. секретарь, Москва, Россия

Михайлов А.Н., д. м. н., профессор, акад. Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Морозов А.К., д. м. н., профессор, Москва, Россия

Низовцова Л.А., д. м. н., профессор, Москва, Россия

Нуднов Н.В., д. м. н., профессор, Москва, Россия

Осиев А.Г., д. м. н., профессор, Москва, Россия

Ратников В.А., д. м. н., профессор, Санкт-Петербург, Россия

Ридэн Т.В., д. м. н., профессор, Людвигсхафен-на-Рейне, Германия

Рожкова Н.И., д. м. н., профессор, Москва, Россия

Сергиенко В.Б., д. м. н., профессор, Москва, Россия

Синицын В.Е., д. м. н., профессор, зам. главного редактора, Москва, Россия

Солодкий В.А., д. м. н., профессор, акад. РАН, Москва, Россия

Сташук Г.А., д. м. н., профессор, Москва, Россия

Терновой С.К., д. м. н., профессор, акад. РАН, 1-й зам. главного редактора, Москва, Россия

Черкавская О.В., д. м. н., заведующая редакцией, Москва, Россия

Шария М.А., д. м. н., профессор, Москва, Россия

Boris Brkljacic, Dr. Med. Sc., Professor, Zagreb, Croatia

Michael H. Fuchsjaeger, Dr. Med. Sc., Professor, Graz, Austria,

Nicholas C. Gourtsoyiannis, Dr. Med. Sc., Professor, Crete, Greece

Andrei I. Holodny, Dr. Med. Sc., Professor, New York, USA

Ruzica Maksimovic, Dr. Med. Sc., Professor, Belgrade, Serbia

Maximilian F. Reiser, Dr. Med. Sc., Professor, Munich, Germany

Jacob Sosna, Dr. Med. Sc., Professor, Jerusalem, Israel

Сдано в набор 21.10.2021 г. Подписано в печать 29.10.2021 г. Формат 60 × 88¹/₈

Усл.печ.л. 9,0 Уч.-изд.л. 9,0 Бум.л. 4,5 Зак.

ФГУП «Издательство «Наука», 117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

E-mail: info@naukaran.com <https://naukapublishers.ru> <https://naukabooks.ru>

ФГУП «Издательство «Наука» (Типография «Наука»), 121099, Москва, Шубинский пер., 6

Journal of Radiology and Nuclear Medicine

Vestnik rentgenologii i radiologii

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal

Founded in 1920.

Official Journal of Russian Society of Radiology.

Journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index).

Issued bimonthly.

The journal accepts articles on specialty 14.01.13 (Radiation Diagnostics, Radiation Therapy). Registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration certificate ПИ No. ФС77-71544, November 13, 2017.

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

Founder 1:	Russian Society of Radiology
Address:	129344, Moscow, Verkhoyanskaya street, 18, bld. 2, floor 0, apartment 2, room 4
Founder 2:	Limited Liability Company "LUCHEVAYA DIAGNOSTIKA"
Address:	121552, Moscow, Yartsevskaya str., 34, bld. 1, floor 2, apartment 1, room 7, office 33
Publisher:	Limited Liability Company "LUCHEVAYA DIAGNOSTIKA" 121552, Moscow, Yartsevskaya str., 34, bld. 1, floor 2, apartment 1, room 7, office 33
The cost of one issue:	Free price
Address, phone of edition:	121552, Moscow, Yartsevskaya str., 34, bld. 1, floor 2, apartment 1, room 7, office 33, phone: +7 (985) 120-70-06
Subscription index:	81601 – in the Ural-Press catalog П8155 – in the Russian Post electronic catalog

You can subscribe to a printed copy of the journal at any Russian Post office or on the website <http://podpiska.pochta.ru>

The full electronic version of the journal articles is published on the websites: <https://www.elibrary.ru>, <https://www.iprbooks.ru>,
<https://www.rucont.ru>, <https://www.ebsco.com>

Editor-in-Chief

Igor' E. Tyurin, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Chair of Radiology and Nuclear Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Editorial board

Irina S. Abelskaya, Dr. Med. Sc., Professor, Minsk, Belarus
Tatiana V. Balakhonova, Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia
Tairkhan B. Dautov, Dr. Med. Sc., Professor, Nur-Sultan, Kazakhstan
Lyudmila I. Dmitrieva, Cand. Med. Sc., Moscow, Russia
Rodion N. Konovalov, Cand. Med. Sc., Associate Professor, Moscow, Russia
Maria V. Lisitskaya, Cand. Med. Sc., Executive secretary, Moscow, Russia
Anatoly N. Mikhaylov, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Aleksandr K. Morozov, Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia
Lyudmila A. Nizovtsova, Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia
Nikolay V. Nudnov, Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia
Aleksandr G. Osiev, Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia
Vyacheslav A. Ratnikov, Dr. Med. Sc., Professor, St. Petersburg, Russia
Tatiana V. Riden, Dr. Med. Sc., Professor, Ludwigshafen am Rhein, Germany
Nadezhda I. Rozhkova, Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia
Vladimir B. Sergienko, Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Med. Sc., Professor, Deputy editor, Moscow, Russia
Vladimir A. Solodkiy, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
Galina A. Stashuk, Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia
Sergey K. Ternovoy, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, 1st Deputy editor, Moscow, Russia
Olga V. Cherkavskaya, Dr. Med. Sc., Head of Editorial Board, Moscow, Russia
Merab A. Shariya, Dr. Med. Sc., Professor, Moscow, Russia
Boris Brkljacic, Dr. Med. Sc., Professor, Zagreb, Croatia
Michael H. Fuchsjaeger, Dr. Med. Sc., Professor, Graz, Austria
Nicholas C. Gourtsoyiannis, Dr. Med. Sc., Professor, Crete, Greece
Andrei I. Holodny, Dr. Med. Sc., Professor, New York, USA
Ruzica Maksimovic, Dr. Med. Sc., Professor, Belgrade, Serbia
Maximilian F. Reiser, Dr. Med. Sc., Professor, Munich, Germany
Jacob Sosna, Dr. Med. Sc., Professor, Jerusalem, Israel

Лекции**Нуднов Н.В., Титова В.А.**

Современные методы визуализации и их роль в планировании контактной лучевой терапии (брахитерапии) 268

Оригинальные статьи**Симакина Е.Н., Морозова Т.Г.**

Совершенствование алгоритма ведения пациентов с вирусными гепатитами при использовании бесконтрастной ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии 276

Кармазановский Г.Г., Волобуева А.А.

Фармакоэкономическое исследование применения магнитно-резонансной томографии с гадооксетовой кислотой в дополнение к компьютерной томографии с контрастированием при диагностике гепатоцеллюлярного рака 284

Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г.

Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности 296

Клинические случаи**Ядренцева С.В., Нуднов Н.В., Гасымов Э.Г.**

Гигантская ангиомиолипома почки на примере клинических наблюдений 304

Нуднов Н.В., Колесников Р.В., Болотина Н.А., Воробьева В.О.

Карциноид оперированного желудка: трудности диагностики 311

Обзоры**Николаева Н.Г., Шадривова О.В., Ицкович И.Э., Климко Н.Н.**

Хронический аспергиллез легких: обзор литературы и демонстрация собственных наблюдений 317

Юбилей

Долгожительство без старости (к 95-летию Иосифа Рабкина) 329

Lectures

Nikolay V. Nudnov, Vera A. Titova

Modern Imaging Techniques and Their Role in Contact Radiation Therapy (Brachytherapy) Planning 268

Original research

Elena N. Simakina, Tatiana G. Morozova

Improving the Algorithm for the Management of Patients with Viral Hepatitis Using Contrast-Free Hepatic Arterial Spin Labelling Magnetic Resonance Perfusion 276

Grigory G. Karmazanovsky, Arina A. Volobueva

Pharmacoeconomic Study on the Application of Magnetic Resonance Imaging with Gadoteric Acid in Addition to Contrast-Enhanced Computed Tomography in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma 284

Yuri S. Kudryavtsev, Mikhail M. Beregov, Alexander B. Berdalin, Vladimir G. Lelyuk

Comparison of the Main Staging Systems for Assessing the Severity of Lung Injury in Patients with COVID-19 and Evaluation of Their Predictive Value 296

Case reports

Svetlana V. Yadrentseva, Nikolay V. Nudnov, Emil' G. Gasymov

Giant Renal Angiomyolipoma by the Example of Clinical Cases 304

Nikolay V. Nudnov, Roman V. Kolesnikov, Natalia A. Bolotina, Valentina O. Vorob'eva

Carcinoid of the Operated Stomach: Difficulties in Diagnosis 311

Reviews

Natalia G. Nikolaeva, Olga V. Shadrivova, Irina E. Itskovich, Nikolay N. Klimko

Chronic Pulmonary Aspergillosis: Literature Review and Demonstration of Own Observations 317

Jubilee

Longevity Without Aging (to the 95th Anniversary of Joseph Rabkin) 329



Современные методы визуализации и их роль в планировании контактной лучевой терапии (брахитерапии)

Нуднов Н.В., Титова В.А.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России,
ул. Профсоюзная, 86, Москва, 117997, Российская Федерация

Нуднов Николай Васильевич, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе, заведующий научно-исследовательским отделом комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;

<http://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Титова Вера Алексеевна, д. м. н., профессор, гл. науч. сотр. лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;

<http://orcid.org/0000-0002-5426-1084>

Резюме

Представлен алгоритм диагностического исследования пациентов с раком различной локализации, рассмотрены возможность и целесообразность применения методов визуализации в планировании лучевой терапии и брахитерапии (БТ). Наиболее широкое привлечение ультразвукового исследования к планированию БТ не исключает субъективной оценки границ опухоли и органов риска, а также неточностей, вызванных наличием эндостатических устройств. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает высокий уровень достижения критериев, необходимых для планирования БТ, но имеет финансовые ограничения и связана с необходимостью индивидуального подбора условий проведения исследования. Компьютерная томография (КТ) – наиболее эффективный метод визуального изображения опухоли, эндостатических устройств и органов риска для 3D-планирования БТ. Привлечение МРТ и позитронно-эмиссионной томографии с КТ к планированию БТ – перспективное направление, требующее оснащения математическим инструментом для двойного и тройного оконтуривания опухоли и органов риска и определения приоритетов защиты. Контроль предписанной и реализованной очаговой дозы должен осуществляться методами прямой дозиметрии для обеспечения гарантии качества.

Ключевые слова: ультрасонография; компьютерная томография; позитронно-эмиссионная томография; магнитно-резонансная томография; 3D-планирование; брахитерапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нуднов Н.В., Титова В.А. Современные методы визуализации и их роль в планировании контактной лучевой терапии (брахитерапии). *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(5): 268–75. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-268-275>

Для корреспонденции: Нуднов Николай Васильевич, E-mail: nudnov@rncrr.ru

Статья поступила 02.03.2021

После доработки 14.10.2021

Принята к печати 15.10.2021

Modern Imaging Techniques and Their Role in Contact Radiation Therapy (Brachytherapy) Planning

Nikolay V. Nudnov, Vera A. Titova

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Profsoyuznaya, 86, Moscow, 117997, Russian Federation

Nikolay V. Nudnov, Dr. Med. Sc., Professor, Deputy Director for Research, Head of Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology;
<http://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Vera A. Titova, Dr. Med. Sc., Professor, Chief Researcher, Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Cancer Treatment, Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology;
<http://orcid.org/0000-0002-4847-803X>

Abstract

The paper considers an algorithm for the diagnostic study of patients with cancer of different localization, the possibility and feasibility of involving imaging techniques in radiation therapy and brachytherapy (BT) planning. The most widely used ultrasound in BT planning does not exclude a subjective assessment of the boundaries of the tumor and organs at risk, as well as the inaccuracies caused by endostatic devices. Magnetic resonance imaging (MRI) provides a high level of achievement of the criteria necessary for BT planning, but it has financial constraints and the need for individual selection of research conditions. Computed tomography (CT) is the most effective technique for visualizing the tumor, endostatic devices, and organs at risk for BT 3D planning. The involvement of MRI and positron emission tomography with CT in BT planning is a promising area that requires equipping with a mathematical tool for double and triple contouring of the tumor and organs at risk and for defining protection priorities. The prescribed and used focal dose should be controlled by direct dosimetry methods to ensure quality assurance.

Keywords: ultrasonography; computed tomography; positron emission tomography; magnetic resonance imaging, 3D planning; brachytherapy.

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

For citation: Nudnov NV, Titova VA. Modern imaging methods and their role in contact radiation therapy (brachytherapy) planning. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(5): 268–75 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-268-275>

For corresponding: Nikolay V. Nudnov, E-mail: nudnov@rncrr.ru

Received March 2, 2021

Revised October 14, 2021

Accepted October 15, 2021

Введение

В онкологии в условиях вирусной пандемии особая и все возрастающая роль принадлежит проблеме эффективного использования локального метода терапевтического воздействия лучевой терапии (ЛТ) у пациентов с различными формами, органной и внеорганной распространенностью опухоли. Озабоченность и необходимость стратификации методов лечения онкологических заболеваний в условиях вирусно-бактериальной агрессии, определения терапевтических приоритетов констатируют не только онкологи, но и юристы для защиты гражданских интересов и прав пациентов [1]. При этом несколько десятилетий мы участвуем в эволюционном процессе внедрения и широкомасштабного использования современных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований различной локализации. Достижения и перспективы ощутимы, так как результаты длительного стойкого 5- и 10-летнего излечения у отдельных категорий пациентов, например с социально значимыми опухолями (раком шейки матки и раком предстательной железы), превышают 95% уровень достоверности [2, 3]. Тем не менее в условиях новых социальных и медицинских реалий необходимо акцентировать внимание на некоторых позициях, которые становятся приоритетными в лечении онкологических больных с учетом утвержденных Минздравом России медицинских стандартов оказания высокотехнологичной медицинской помощи [4].

Безусловно, необходимо четко стратифицировать медицинские возможности, предоставляемые пациентам на территории России, чтобы не отвлекать необходимые финансовые средства от

решения других важных задач медицины. Это касается комплексной диагностики опухолей в условиях прошедшей вирусно-бактериальной пандемии и возможности локального повторения инфицирования больших контингентов, что требует сегодня:

- активизации клинической работы врачей профильных и смежных специальностей для получения анамнестических данных о перенесенной бактериальной и вирусной инфекции, в том числе больничной (группа стафилококка, HPV и др.), с формированием выдаваемого на руки пациенту заключения для персонификации лечения – хирургического, химиотерапевтического или ЛТ;

- формирования прецизионного алгоритма ультразвукового исследования (УЗИ) онкологического больного, которое должно быть выполнено во всей полноте для получения данных о локализации первичной опухоли, ее линейных размерах, объеме, глубине инвазии и состоянии зон регионарного метастазирования – определенных групп лимфатических узлов с теми же объективными критериями (при более высоком уровне УЗИ важными для проведения ЛТ и химиотерапии являются данные о состоянии тканевого кровотока как одного из факторов инициальной радиохимиочувствительности);

- при рентгенологических диагностических исследованиях – контроля на уровне специалистов состояний костного и тканевого анатомического субстрата анализируемой зоны с определением качественных характеристик опухоли от ее размеров до признаков пролиферативного или деструктивного роста, что впоследствии предоставит возможность индивидуализировать параметры реализуемой ЛТ (от объема облучения

до режима фракционирования и суммарных терапевтических доз).

Особенности периода вирусной пандемии существенно расширили показания для компьютерной томографии (КТ) легких, что требует тщательного контроля результатов КТ, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с любыми онкологическими заболеваниями, поскольку данные исследования сопряжены со значительными финансовыми затратами как в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС), так и при хозрасчетных формах реализации диагностического процесса. По результатам позитронно-эмиссионной томографии с КТ (ПЭТ-КТ) у пациентов с любыми заболеваниями следует регистрировать накопление радиофармпрепарата с повышенным или умеренно повышенным уровнем и размеры патологического очага в визуализируемых органах.

При подозрении на онкологическое заболевание целесообразно направление пациентов в профильные стационары для проведения адекватной биопсии, а междисциплинарный консилиум обеспечивает стандартизацию лечения и дальнейшую профильную маршрутизацию пациента, сохраняя принцип начала противоопухолевого лечения через 12 дней после морфологической верификации диагноза [4].

Результаты исследований последних лет констатируют, что современная конформная ЛТ является радикальным и высокоэффективным методом противоопухолевого лечения рака различной локализации. Результативность терапии существенно возрастает с применением контактной ЛТ – брахи-

терапии (БТ) [5–7]. При этом существенную роль в повышении эффективности противоопухолевого лечения играют современные методы визуализации – УЗИ, КТ, МРТ [7–9]. Высокая частота местнораспространенных форм рака и рецидивов заболевания, однако, требует расширения клинических показаний для применения комплексных программ противоопухолевого лечения. В этих условиях возрастает роль методов, обеспечивающих гарантию качества всех компонентов комплексной терапии, включая ЛТ, одним из которых сегодня рассматривается привлечение методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ и ПЭТ-КТ) к вопросам 3D-планирования ЛТ, в том числе БТ [10–13].

Диагностический алгоритм использования современных методов визуализации

Анализ публикаций Российского научного центра рентгенорадиологии (ФГБУ «РНЦРР») по использованию методов визуализации для планирования БТ у 1814 больных раком различной локализации показал преобладание УЗИ- (100%), КТ- (80%) и реже МРТ-технологий у 50% пациентов в рамках стандартизованных вариантов ручного оконтуривания мишени с учетом определяемых радиотерапевтом трех контуров – высокого, среднего и низкого риска. Данные ПЭТ-технологий были использованы после диагностических рекомендаций других учреждений в 20% случаев.

Алгоритм применения современных методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) в рамках диагностического и топометрического исследований, принятый в ФГБУ «РНЦРР», представлен на рисунке 1.

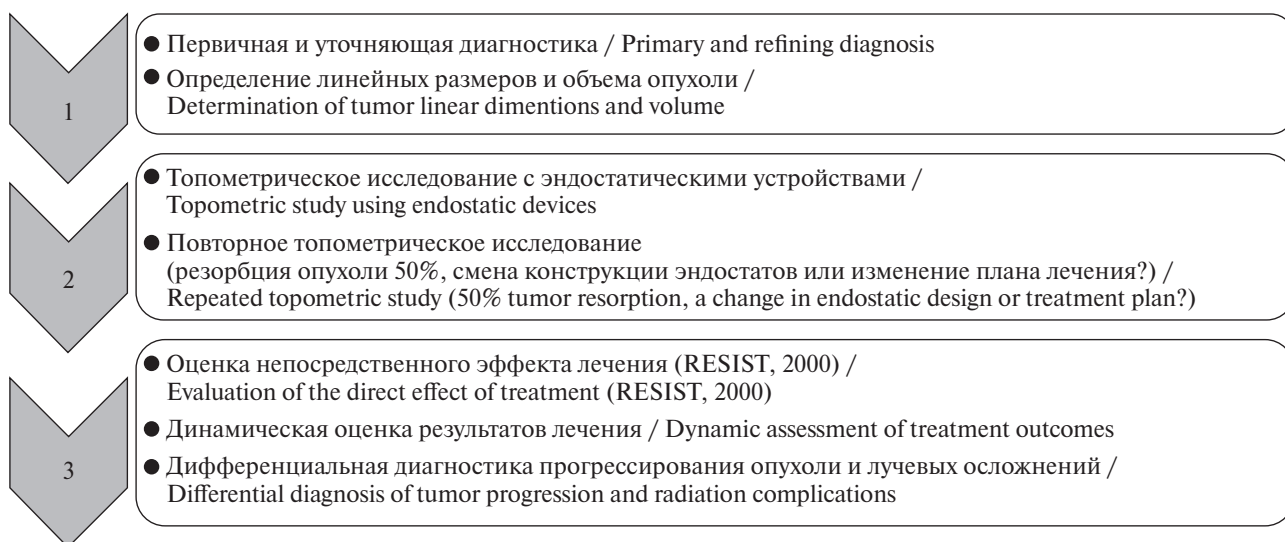


Рис. 1. Алгоритм применения методов визуализации в первичной диагностике и планировании лечения, принятый в ФГБУ «РНЦРР»

Fig. 1. Algorithm of application of visualization methods in primary diagnosis and treatment planning, adopted by the FSBI "RNCRR"

В рамках рассматриваемого алгоритма **первый раздел** относился к первичной и уточняющей диагностике онкологического заболевания. При этом для планирования ЛТ определялись линейные размеры визуализируемых опухолей, подлежащих конформной дистанционной ЛТ и БТ. Например, для рака шейки и тела матки определяли их размеры и объем (рис. 2, а), а также размеры М-эхо с толщиной неизменной стенки матки (рис. 2, b). Данные эластографии и характеристики кровотока (рис. 3) использовали для выбора условий БТ (вид эндостата, его геометрия) и косвенной оценки радиохимиочувствительности. Именно таким образом диагностические дан-

ные были применены для определения размеров, объема опухоли-мишени и ее оконтуривания при планировании БТ.

Диагностическая информация, получаемая при МРТ и в последние годы при ПЭТ-КТ существенно расширяет возможности индивидуального планирования ЛТ, но эти методы визуализации имеют определенные финансовые и методические ограничения в профильных лечебных учреждениях (рис. 4), так как требуют выделения самостоятельного времени, оснащения (наличия МРТ-совместимых эндостатов) и медицинских условий проведения МРТ-исследования при введенных эндостатах/интрастатах.

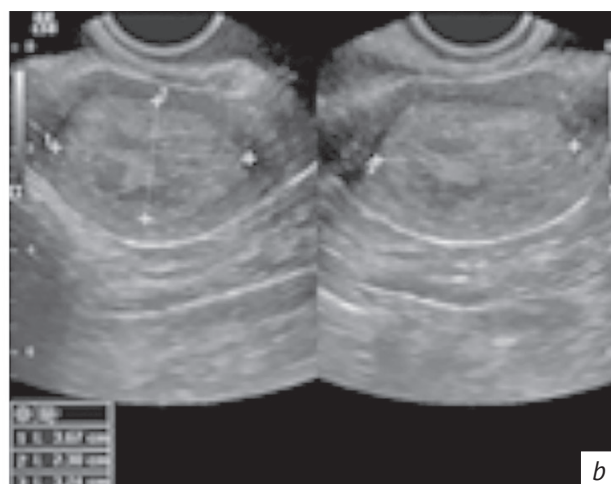
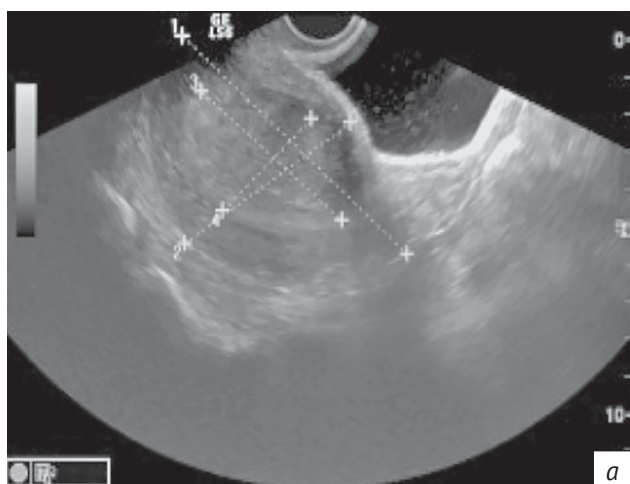


Рис. 2. Визуализация и размеры органа по данным УЗИ при раке шейки матки (а) и раке тела матки (b)

Fig. 2. Visualization and dimensions of the organ according to ultrasound data for cancer of cervix uteri (a) and corpus uteri (b)

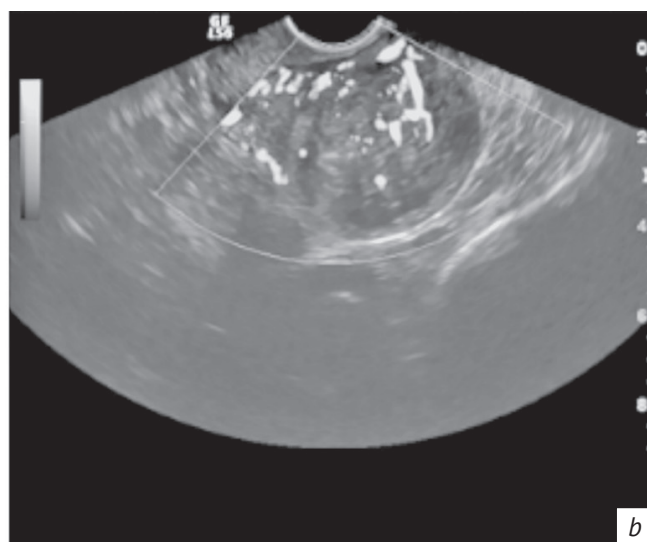
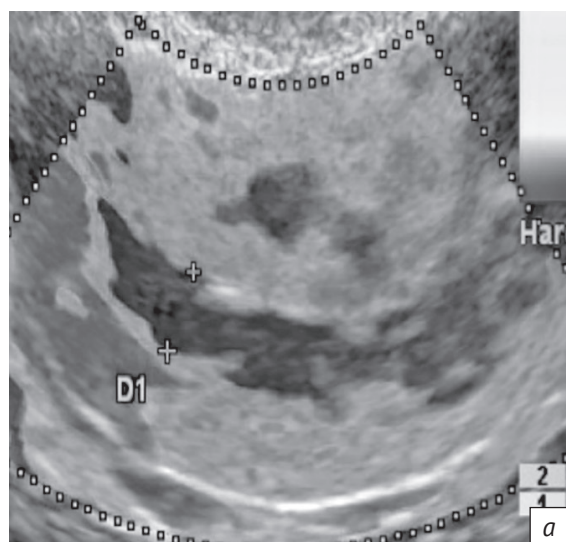


Рис. 3. Визуализация зон интереса и оценка кровотока органа по данным эластографии (а), интенсивности кровотока по данным УЗИ (b) при раке тела матки

Fig. 3. Visualization of areas of interest and assessment of organ blood flow according to elastography data (a) and blood flow intensity according to ultrasound data (b) for cancer of the corpus uteri

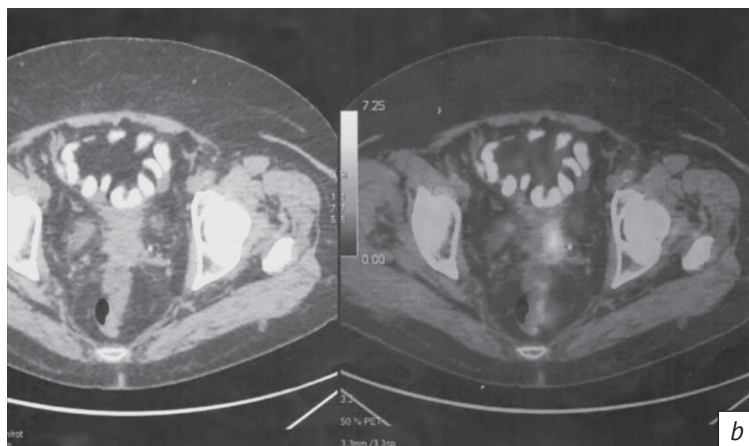
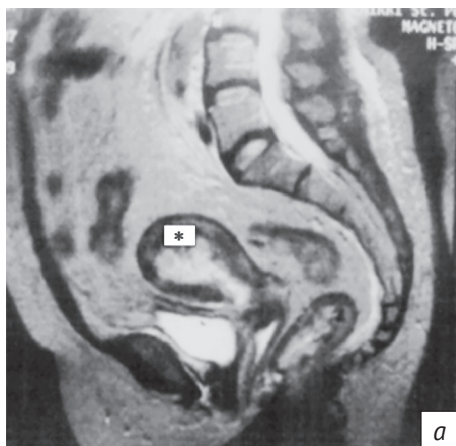


Рис. 4. Визуализация полости матки (*), контрастированного мочевого пузыря и толстой кишки по данным МРТ (а); рецидива рака шейки матки по данным ПЭТ-КТ (б)

Fig. 4. Visualization of the uterine cavity (*), contrast-enhanced bladder and colon according to MRI data (a); recurrent cervical cancer according to PET-CT data (b)

Второй раздел предусматривал проведение самостоятельного топометрического исследования с введенными эндостатами и контрастированием органов риска. Было выявлено, что визуальная картина, полученная на этом этапе с помощью УЗИ, оказывается менее информативной в силу субъективного восприятия сигнала по сравнению с КТ, которая реально отображает не только внешние контуры опухоли и органы риска, но и костные структуры, комбинированные (металл и пластик) эндостатические устройства и детекторы для прямой дозиметрии (стинтилляционные или термолюминесцентные) (рис. 5).

Опыт ФГБУ «РНЦРР» позволяет констатировать, что КТ-технология крайне востребована для визуализации эндостатов, детекторов дозиметров для прямого контроля доставляемых доз и собственно планирования БТ при всех видах опухолевого процесса (рис. 6), а контактная высоко-

мощностная БТ сохраняет свою решающую роль в достижении стойкого излечения опухолей в рамках как комбинированного, так и самостоятельного радиотерапевтического воздействия [1–3, 9]. При этом КТ-топометрия проводится в режиме повторного исследования при высокой степени (более 50%) резорбции опухоли для коррекции не только вида и способа размещения эндостатов для БТ, но и собственно самого плана лечения по клиническим показаниям.

В рамках **третьего этапа** реализации диагностического алгоритма осуществляется контроль эффективности лечения и мониторинг результатов ЛТ или комплексной терапии, а также дифференциальная диагностика лучевых осложнений и рецидивов заболевания. Современная диагностическая стратегия предусматривает эволюционное движение от УЗИ к ПЭТ-КТ-технологиям для достоверного контроля за состоянием первичного очага, выявления рецидива или генерализации онкологического процесса, тем более что система ОМС гарантирует возможность получения высокотехнологичной диагностической помощи всем пациентам при наличии соответствующих клинических показаний.

Привлечение системной и локальной полихимиотерапии, в частности с использованием таргетных препаратов при ЛТ местнораспространенного и радиорезистентного рака и рецидивов заболевания, является необходимым атрибутом комплексного лечения, но при этом и существенно экономически обременительным для практического здравоохранения. Поэтому стандартизация технологий БТ гарантирует экономически эффективное распределение финансов, в том числе и для обеспечения системной терапии в необходимом объеме.

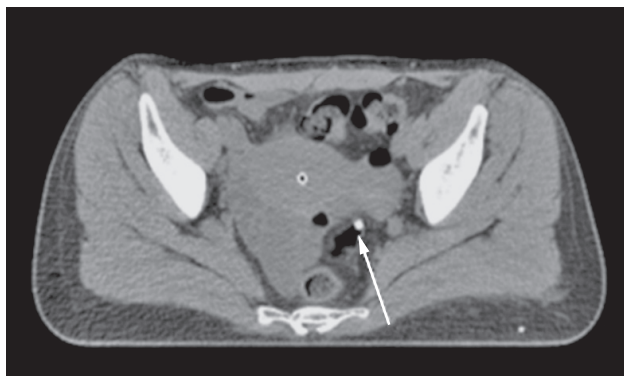


Рис. 5. КТ матки с введенными метракоल्पостатом, детектором сцинтилляционного дозиметра (стрелкой указана прямая кишка)

Fig. 5. Uterine CT with injected metracolpostat, a scintillation detector (the arrow indicates the rectum)

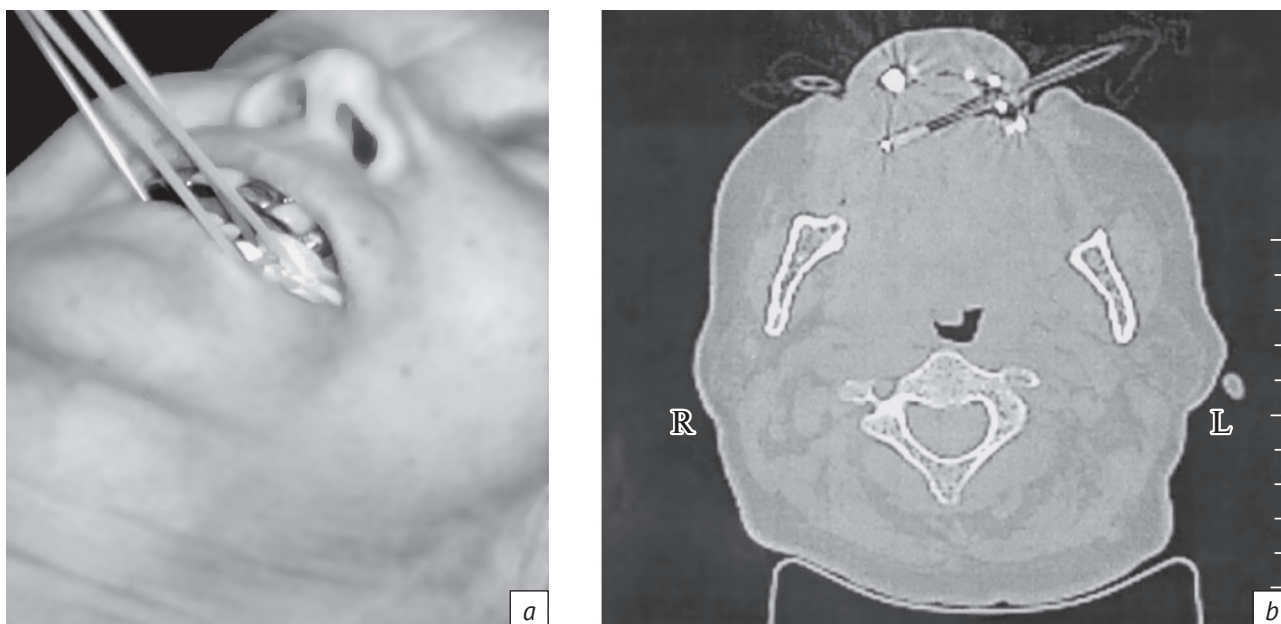


Рис. 6. Визуализация введенных в полость рта аппликаторов для БТ рака языка (а) и сцинтилляционного детектора для прямой дозиметрии в полости рта по данным КТ (b)

Fig. 6. Visualization of applicators inserted into the oral cavity for BT for tongue cancer (a) and a scintillation detector for direct dosimetry in the oral cavity according to CT data (b)

Брахитерапия в ФГБУ «РНЦРР» представлена преимущественно автоматизированными ее вариантами с дистанционным подведением малогабаритных закрытых источников высокой активности на основе радионуклидов ^{192}Ir или ^{60}Co в предварительно размещенных и фиксированных непосредственно в опухоли или ее ложе интрастатах или эндостатах (аппликаторах, позволяющих разместить источники без инвазивного радиохирургического вмешательства). Планирование проводится с использованием систем 3D-дозиметрического и радиобиологического планирования, что, вместе с тем, требует и прямого контроля предписанной и реально подведенной доз излучения путем дозиметрии *in vivo*. Это является необходимым фактором обеспечения гарантии качества БТ и профилактики осложнений, которые часто сопровождают комбинированное и комплексное лечение онкологических пациентов [2, 9]. В отличие от дистанционного облучения, при БТ преобладает физический закон снижения мощности дозы по квадрату расстояния, что учитывается при построении терапевтического изодозного распределения от одного или группы излучателей, часто ориентированных в нескольких плоскостях. Поэтому необходимо обеспечить совпадение созданного многоплоскостного изображения эндостатов, предписанного и реально выполненного во время реализации дозиметрического плана облучения.

Ошибки в определении объема облучения и органов риска ($D 2 \text{ см}^3$) при реконструкции

эндостатов и за счет смещения позиции источников достигают 4%, тогда как при несоответствии оконтуривания опухоли-мишени и органов риска – существенно больших значений (9% и 5–11% соответственно). Смещения интрастатов и аппликаторов от фракции к фракции определяют превышение дозы. В настоящее время дозиметрические неопределенности в $D 2 \text{ см}^3$ для органов риска за каждую фракцию между предписанной и полученной дозами составляют 20–30%, что может существенно влиять на рост частоты побочных эффектов. Расчетные разовые очаговые дозы (РОД) и гистограммы «доза–объем» сохраняют свое значение при необходимости их подтверждения в условиях повышения величины фракции результатами прямой дозиметрии сцинтилляционными или термолюминесцентными технологиями (рис. 7). Наш опыт позволяет признать целесообразность использования жестких конструкций эндостатов и оценки объема облучения для БТ со значением РОД по диагностическому контуру низкого риска.

Инновационные технологии

В ФГБУ «РНЦРР» совместно с АО «НИИТФА» в настоящее время проводятся исследования по созданию отечественного инновационного брахитерапевтического комплекса «Брахиум», медицинский раздел которого основан на длительном эволюционном опыте использования БТ при раке различной локализации [6, 14]. Новые позиции касаются медицинских рекомендаций Центра

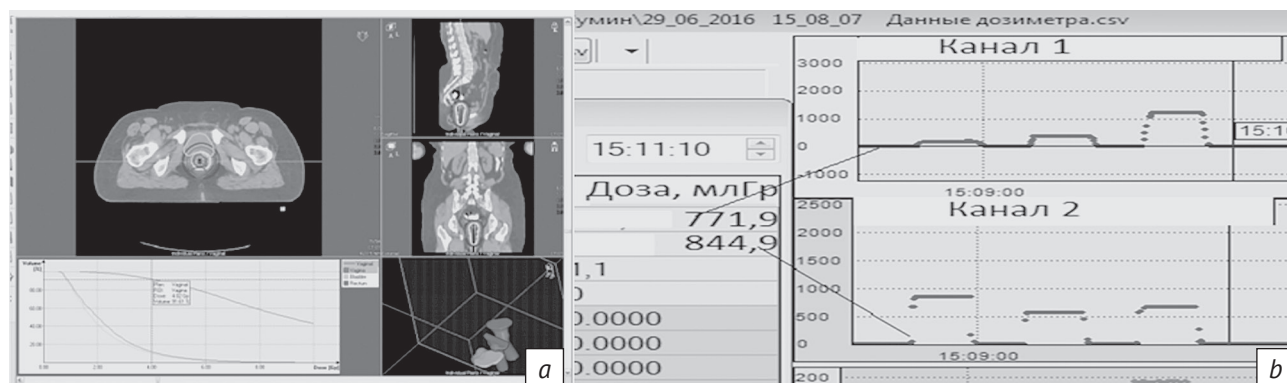


Рис. 7. Визуализация дозного контура, соответствующего значению разовой очаговой дозы, представлена в поперечной, сагитальной и фронтальной плоскостях, а также в виде гистограммы «доза–объем» для послеоперационного облучения рака тела матки (а). Результаты прямой дозиметрии сцинтилляционными детекторами в органах риска (b)

Fig. 7. Visualization of the dose contour corresponding to the value of a single focal dose is presented in the transverse, sagittal, and frontal planes, as well as in the form of a dose-volume histogram for postoperative irradiation of cancer of corpus uteri (a). Results of direct dosimetry with scintillation detectors in the organs at risk (b)

по использованию линейки закрытых источников, реализации положений по контролю за позиционированием малогабаритных источников, новых технических конструктивных решений, модернизации способов регистрации дозы и ее контроля во время сеанса облучения. Преимуществами комплекса являются двукратное снижение цены продукта и сервисного обслуживания на внутреннем рынке Российской Федерации, а также возможность сервисного обслуживания в короткие сроки с меньшей зависимостью от зарубежных комплектующих устройств. Это расширяет возможности экономии средств для более широкого включения современных методов визуального контроля – МРТ и ПЭТ-КТ для планирования конформных дистанционных ЛТ и БТ.

Современным подходом к планированию БТ является внедрение визуальных технологий на базе интегрированных компьютерных программ оконтуривания. В Центре проходит клиническая апробация системы двойного и тройного оконтуривания опухоли-мишени и органов риска по МРТ- и КТ-технологиям (Brainlab) согласно сформулированным радиотерапевтом и медицинским физиком требованиям к формированию терапевтического дозного распределения, которые обеспечивают достижение планируемой формы терапевтического изодозного распределения в трех плоскостях и объеме, позволяют оптимизировать формализацию задания по объему облучения или РОД и снижать по приоритетам дозовую нагрузку на органы риска [2]. Поэтому привлечение МРТ и ПЭТ-КТ к планированию конформной ЛТ и БТ считаем оправданным, несмотря на увеличение экономических затрат на ЛТ, показания к которой должны быть расширены в период вирусной пандемии.

Заключение

КТ-топометрия является основным методом визуализации в планировании высокоэнергетической БТ рака различной локализации, а изготовление слайсов для точного планирования БТ следует проводить с шагом 3 мм.

Ввиду наличия специального оборудования и технологии УЗИ сохраняет свое первостепенное значение для планирования БТ рака предстательной железы.

С целью наилучшего определения объема облучения для формирования предписанной дозы значение РОД должно быть персонализировано и корректироваться в динамике по клиническим показаниям по данным КТ и МРТ.

МРТ позволяет улучшить визуализацию мягких тканей и контроль объема опухоли органов риска, однако для детализации внешнего и внутреннего контуров эндостатов необходим индивидуальный подбор условий МРТ-исследования. МРТ-контроль БТ в режиме реального времени – важная для планирования БТ, но экономически затратная процедура, требующая логистического обоснования и специального оснащения брахитерапевтического комплекса, а также клинического и финансового подтверждения.

При мультифокальном совмещении УЗИ- и МРТ-изображений титановых и пластиковых эндостатов существует определенный риск ошибок.

При КТ- и МРТ-визуализации целесообразно сравнение и констатация необходимости привлечения МРТ-исследования к планированию БТ.

Остаются дискуссионными вопросы о необходимости использования данных диагностической МРТ для коррекции плана облучения, полученного с помощью КТ, по клиническим показаниям, а также об условиях официального финансирования процедуры МРТ/ПЭТ-планирования БТ при реальном подтверждении факта доказательного улучшения результатов лечения.

Литература

1. Чернущ Н.Ю., Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Иванинский О.И. Особенности оказания онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19: взгляд юриста и клинициста. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16(1): 85–90. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-85-90>.
2. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Титова В.А., Цыбульский А.Д. Контактная лучевая терапия (брахитерапия): клиническая концепция прямой дозиметрии [in vivo] и гарантия качества лучевой терапии. Вопросы онкологии. 2020; 66(4): 3968–403. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-398-403>.
3. Титова В.А., Паньшин Г.А., Шевченко Л.Н. и др. Послеоперационная конформная лучевая терапия рака шейки и тела матки: роль контактной лучевой терапии. Трудный пациент. 2019; 17(8-9): 33–6. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10060>.
4. Титова В.А. Рак орорфарингеальной области – требуется ли смена приоритетов в условиях интенсивной системной бактериально-вирусного воздействия. Голова и шея. 2020; 8(3): 76–9. <https://doi.org/10.25792/HN.2020.8.3.76-79>.
5. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А. и др. Брахитерапия в лечении рака влагалища. Biomedical Photonics. 2016; 5(1): 22–6.
6. Солодкий В.А., Титова В.А. Автоматизированная контактная лучевая терапия – условия эффективного использования в практическом здравоохранении. Вопросы онкологии. 2016; 62(5): 688–93.
7. Солодкий В.А., Сергеев Н.И., Титова В.А. КТ и МРТ-визуализация эндостатов для контактной лучевой терапии на внутриполостных аппаратах нового поколения. Медицинская физика. 2020; 3: 53–8.
8. Титова В.А., Коконцев Д.А., Ивашин А.В., Хромов А.Б. Контактная лучевая терапия на аппарате АГАТ-ВТ с использованием отечественных систем визуализации и планирования. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2016; 16(3): 9.
9. Kreynina J, Burnashkina SP, Nudnov NV, Solodky VA. Capabilities of new complex pelvic MRI examination in vagina neoplastic lesion diagnosis and treatment planning. 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. Melbourne, Australia, November 8–11; 2014.
10. Павлов А.Ю., Титова В.А., Цыбульский А.Д. и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы: прямая дозиметрия in vivo – важный фактор повышения эффективности лечения и снижения частоты осложнений. Вопросы онкологии. 2019; 65(4): 596–602.
11. Паньшин Г.А., Титова В.А., Петровский В.Ю. Рак полового члена: современные позиции органосохраняющего лучевого лечения. Трудный пациент. 2019; 17(11-12): 44–7. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10087>.
12. Титова В.А., Коконцев Д.А., Сумин А.В. и др. Дозиметрия in vivo при контактной лучевой терапии. Медицинская физика. 2019; 2: 24–30.
13. Vasil'ev VN, Sumin AV, Medvedkov AM, et al. Calculation of the MKD-04 scintillation dosimeter for g radiation from a 192Ir source. Biomed Eng. 2020; 54(2): 113–6. <https://doi.org/10.1007/s10527-020-09985-3>.
14. Солодкий В.А., Титова В.А., Белле Т.С. и др. Контактная лучевая терапия с использованием отечественного комплекса АГАТ-ВТ: руководство для врачей и медицинских физиков. М.: Аспект Пресс; 2018: 191 с.

References

1. Chernus NYu, Kedrova AG, Krasilnikov SE, Ivaninskiy OI. Characteristics of oncological care in the reality of COVID-19 pandemic: views of a lawyer and a clinician. Tumors of Female Reproductive System. 2020; 16(1): 85–90 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-85-90>.
2. Solodky VA, Pavlov AYU, Titova VA, Tsybulsky AD. Contact radiation therapy (brachytherapy): clinical concept of direct dosimetry [in vivo] and quality assurance of radiation therapy. Problems in Oncology. 2020; 66(4): 3968–403 (in Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-398-403>.
3. Titova VA, Panshin GA, Shevchenko LN. Postoperative conformal radiation therapy for cervical and uterine cancer: the role of contact radiation therapy. Difficult Patient. 2019; 17(8-9): 33–6 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10060>.
4. Titova VA. Radiation therapy for oropharyngeal cancer – should we change the priorities under intensive systemic bacterial and viral exposure. Head and Neck. 2020; 8(3): 76–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.25792/HN.2020.8.3.76-79>.
5. Kaprin AD, Galkin VN, Ivanov SA, et al. Brachytherapy in treatment of vaginal cancer. Biomedical Photonics. 2016; 5(1): 22–6 (in Russ.).
6. Solodky VA, Titova VA. Automated contact radiation therapy – conditions for effective use in practical healthcare. Problems in Oncology. 2016; 62(5): 688–93 (in Russ.).
7. Solodky VA, Sergeev NI, Titova VA. CT and MRI imaging of endostats for intracavity gammatherapy using innovative device. Meditsinskaya Fizika. 2020; 3: 53–8 (in Russ.).
8. Titova VA, Kokontsev DA, Ivashin AV, Hromov AB. Contact radiation therapy on medical apparatus AGAT-VT with the use of local planning. Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2016; 16(3): 9 (in Russ.).
9. Kreynina J, Burnashkina SP, Nudnov NV, Solodky VA. Capabilities of new complex pelvic MRI examination in vagina neoplastic lesion diagnosis and treatment planning. 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. Melbourne, Australia, November 8–11; 2014.
10. Pavlov AYU, Titova VA, Tsybulskii AD, et al. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: direct in vivo dosimetry is an important factor in increasing the effectiveness of treatment and reducing the incidence of complications. Problems in Oncology. 2019; 65(4): 596–602 (in Russ.).
11. Panshin GA, Titova VA, Petrovsky VYu. Penile cancer: current positions of organ sparing radiation treatment. Difficult Patient. 2019; 17(11-12): 44–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10087>.
12. Titova VA, Kokontsev DA, Sumin AV, et al. Brachytherapy dosimetry in vivo. Meditsinskaya Fizika. 2019; 2: 24–30 (in Russ.).
13. Vasil'ev VN, Sumin AV, Medvedkov AM, et al. Calculation of the MKD-04 scintillation dosimeter for g radiation from a 192Ir source. Biomed Eng. 2020; 54(2): 113–6. <https://doi.org/10.1007/s10527-020-09985-3>.
14. Solodky VA, Titova VA, Belle TS, et al. Contact radiation therapy using the domestic AGAT-VT complex: a guide for doctors and medical physicists. Moscow: Aspekt Press; 2018: 191 p. (in Russ.).



Совершенствование алгоритма ведения пациентов с вирусными гепатитами при использовании бесконтрастной ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии

Симакина Е.Н., Морозова Т.Г.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Крупской, 28, Смоленск, 214019, Российская Федерация

Симакина Елена Николаевна, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0002-5709-8913>

Морозова Татьяна Геннадьевна, д. м. н., заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0003-4983-5300>

Резюме

Цель: совершенствование алгоритма ведения пациентов с вирусными гепатитами при использовании бесконтрастной ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Материал и методы. На базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» обследованы 116 пациентов с вирусными гепатитами (ВГ) В, С и В + С: 75 (64,7%) мужчин, 41 (35,3%) женщина, возраст $49,7 \pm 2,3$ года. Использовали инструментальные методы диагностики: ультразвуковое исследование, клиническую эластографию, бесконтрастную ASL-перфузию (arterial spin labeling – артериальная спин-маркировка) печени при МРТ. Референтным методом являлась биопсия печени ($n = 57$).

Результаты. Результаты ASL-перфузии печени имели высокую корреляционную связь с данными клинической эластографии в диагностике фиброзного процесса. Диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени в диагностике фиброзного процесса составили: AUROC 0,943 (95% ДИ 0,884–0,953). Отмечена высокая корреляционная связь ASL-перфузии при МРТ с доплеровским исследованием сосудов печени в диагностике нарушений артериального кровотока, но при ВГ В + С и циррозах – диагностическая и прогностическая значимость метода: AUROC 0,951 (95% ДИ 0,932–0,972).

Заключение. ASL-перфузия печени при МРТ у пациентов с ВГ позволяет прогнозировать фиброзные изменения в печеночной паренхиме (AUROC 0,934 (95% ДИ 0,845–0,957)), дает информацию об изменении кровотока в структуре паренхимы ($p < 0,005$). В алгоритм обследования пациентов с ВГ необходимо включать бесконтрастную ASL-перфузию печени при поступлении (AUROC 0,865 (95% ДИ 0,843–0,928)) и в динамическом наблюдении (AUROC 0,915 (95% ДИ 0,881–0,946)).

Ключевые слова: ASL-перфузия; магнитно-резонансная томография; вирусные гепатиты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Симакина Е.Н., Морозова Т.Г. Совершенствование алгоритма ведения пациентов с вирусными гепатитами при использовании бесконтрастной ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(5): 276–83. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-276-283>

Для корреспонденции: Симакина Елена Николаевна, E-mail: e.simakina@mail.ru

Статья поступила 22.03.2021

После доработки 23.07.2021

Принята к печати 24.07.2021

Improving the Algorithm for the Management of Patients with Viral Hepatitis Using Contrast-Free Hepatic Arterial Spin Labelling Magnetic Resonance Perfusion

Elena N. Simakina, Tatiana G. Morozova

Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Krupskoy, 28, Smolensk, 214019, Russian Federation

Elena N. Simakina, Assistant Professor, Chair of Infectious Diseases with Epidemiology Course, Smolensk State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-5709-8913>

Tatiana G. Morozova, Dr. Med. Sc., Chief of Chair of Radiology, Smolensk State Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-4983-5300>

Abstract

Objective: improving the algorithm for the management of patients with viral hepatitis using contrast-free arterial spin labelling (ASL) magnetic resonance (MR) perfusion.

Material and methods. A total of 116 patients with viral hepatitis (VH) B, C and B + C were examined on the basis of Clinical hospital No. 1 (Smolensk): 75 (64.7%) men and 41 (35.3%) women, mean age 49.7 ± 2.3 years. The patients underwent instrumental diagnostic methods: ultrasound, clinical elastography, contrast-free hepatic ASL MR perfusion. Liver biopsy ($n = 57$) was used as the reference method.

Results. The results of ASL MR perfusion had a high correlation with the data of clinical elastography in the diagnosis of fibrotic process; the diagnostic and prognostic significance of ASL liver perfusion in the diagnosis of fibrotic process was: AUROC 0.943 (95% CI, 0.884–0.953). There was a high correlation between ASL MR perfusion with Doppler ultrasound of hepatic blood vessels in the diagnosis of arterial blood flow disorders, but in VH B + C and cirrhosis – diagnostic and prognostic significance of the method: AUROC 0.951 (95% CI 0.932–0.972).

Conclusion. ASL MR perfusion in VH patients allows to predict fibrotic changes in the hepatic parenchyma (AUROC 0.934 (95% CI 0.845–0.957)), provides information about changes in blood flow in the parenchymal structure ($p < 0.005$). The algorithm for the examination of VH patients should include contrast-free ASL MR perfusion at admission (AUROC 0.865 (95% CI 0.843–0.928)) and in dynamic follow-up (AUROC 0.915 (95% CI 0.881–0.946)).

Keywords: arterial spin labelling magnetic resonance perfusion; magnetic resonance imaging; viral hepatitis.

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

For citation: Simakina EN, Morozova TG. Improving the algorithm for the management of patients with viral hepatitis using contrast-free hepatic arterial spin labelling magnetic resonance perfusion. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(5): 276–83 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-276-283>

For corresponding: Elena N. Simakina, E-mail: e.simakina@mail.ru

Received March 22, 2021

Revised July 23, 2021

Accepted July 24, 2021

Введение

Хронические вирусные гепатиты (ВГ) сохраняют за собой статус глобальной проблемы современного здравоохранения, что связано с их широким распространением и тяжелым течением, а также с последствиями в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–3]. Задача прогнозирования естественного течения заболевания на современном этапе окончательно не решена и требует комплексного подхода с использованием не только клинико-лабораторных показателей, но и высокотехнологичных современных лучевых методов исследования [2–5].

Важное звено патогенеза заболеваний печени вирусной этиологии – это нарушение микроциркуляции в артериальном русле паренхимы [6, 7]. Согласно всем основным регламентирующим документам по эластографии изменения со стороны внутренних органов, паренхимы печени неинвазивно можно диагностировать при помощи эластографических методик, которые входят в обязательный диагностический алгоритм пациентов с ВГ, с целью выявления фиброзного процесса [8, 9]. Репликация вируса гепатита способствует снижению доставки кислорода в ткань печени, развитию

фиброзного процесса, коллатерального кровотока, о чем в полной мере можно судить, используя такую методику, которая позволит врачу лучевой диагностики и инфекционисту ответить на эти вопросы [1, 6]. Именно оценка перфузии отражает транспорт крови на капиллярном уровне.

Бесконтрастная ASL-перфузия (arterial spin labeling – артериальная спин-маркировка) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – это неинвазивная методика измерения перфузии ткани. ASL-перфузия печени отражает скорость доставки кислорода и питательных веществ в ткань за определенный временной промежуток. Используется метод магнитного маркирования артериальных протонов водорода молекул воды в крови как эндогенный трейсер [4, 5].

Цель – совершенствование алгоритма ведения пациентов с вирусными гепатитами при использовании бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ.

Материал и методы

На базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» обследованы 116 пациентов с ВГ В, С и В + С. Диагноз «хронический гепатит» устанавливали на

основании анамнеза (в том числе тщательно выясняли давность заболевания и наиболее вероятный путь инфицирования), клинических данных и сохранения специфических маркеров по данным иммуноферментного анализа (HBsAg, HBeAg, а/HBeAg, а/HBcor сумм.; а/HCV сумм., а/HCVcor IgM, а/HCVcor сумм., а/HCVns3, а/HCVns4, а/HCVns5) и полимеразной цепной реакции (HBV ДНК) качественно и количественно. Больные хроническим ВГ дополнительно были обследованы на маркеры HDV

для исключения микст-инфекции. Обострение заболевания фиксировалось при повышении уровня аланинаминотрансферазы выше верхней границы нормы.

В соответствии с клиническим диагнозом пациенты были распределены по степени активности и тяжести заболевания. Среди них было 75 (64,7%) мужчин и 41 (35,3%) женщина, средний возраст больных составил $49,7 \pm 2,3$ года (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от этиологических форм вирусных гепатитов, степени активности, степени тяжести (n = 116), n (%)

Table 1

Distribution of patients depending on the etiological types of viral hepatitis, the degrees of activity and severity (n = 116), n (%)

Параметр / Parameter	Клинические формы / Clinical types			
	ВГ В / VH B (n = 51)	ВГ С / VH C (n = 39)	ВГ В + С / VH B + C (n = 26)	Всего / Total
Степень активности / Degree of activity				
минимальная / minimal	20 (39,2)	13 (33,3)	11 (42,3)	44 (37,9)
умеренная / moderate	18 (35,3)	17 (43,6)	7 (26,9)	42 (36,2)
высокая / high	13 (25,5)	9 (23,1)	8 (30,8)	30 (25,9)
Степень тяжести / Degree of severity				
легкая / mild	19 (37,3)	15 (38,5)	7 (26,9)	41 (35,3)
средняя / moderate	17 (33,3)	18 (46,2)	13 (50,0)	48 (41,4)
тяжелая / severe	15 (29,4)	6 (15,3)	6 (23,1)	27 (23,3)

Примечание. ВГ – вирусный гепатит.

Note. VH – viral hepatitis.

Таблица 2

Инструментальные методы исследования у пациентов с вирусными гепатитами (n = 116), n (%)

Table 2

Instrumental studies in patients with viral hepatitis (n = 116), n (%)

Методы инструментальной диагностики / Instrumental diagnostic techniques	Число пациентов / Number of patients
УЗИ ОБП (v. portae и v. lienalis) с ЦДК / USS of AO (v. portae and v. lienalis) with CDFM	116 (100)
Клиническая эластография / Clinical elastography	
Транзиентная эластометрия печени / Transient liver elastometry	71 (61,2)
компрессионная эластография / compression elastography	63 (54,3)
эластография сдвиговой волной / shear wave elastography	87 (75)
ASL-перфузия печени при MPT / Hepatic ASL MR perfusion	116 (100)
Трепан-биопсия печени / Liver trephine biopsy	57 (49,1)

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование; ОБП – органы брюшной полости; ЦДК – цветное доплеровское картирование; ASL (arterial spin labeling) – артериальная спин-маркировка; MPT – магнитно-резонансная томография.

Note. USS – ultrasound study; AO – abdominal organs; CDFM – color Doppler flow mapping; ASL – arterial spin labeling; MR – magnetic resonance.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 2,5 года с использованием широкого спектра инструментальных методов диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ), клиническая эластография (ЭГ), бесконтрастная ASL-перфузия печени при МРТ, биопсия печени (табл. 2).

При проведении ASL-перфузии печени при МРТ (Vantage Titan 1.5 T, Toshiba, Япония) пациенты находились в горизонтальном положении, использовалась абдоминальная катушка, которую располагали на брюшной полости, с охватом печени, а также датчик дыхательной синхронизации с целью избежания артефактов (рис. 1).

Была проведена статистическая обработка результатов. Корреляционный анализ выполняли путем вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена. В качестве вероятности ошибки применяли величину $p < 0,05$. Использовали ROC-анализ, расчет площади под кривой (area under the receiver operating curve, AUROC), что дало возможность оценить чувствительность и специфичность ASL-перфузии печени при МРТ, ее диагностическую и прогностическую значимость.

Результаты

Дизайн исследования предусматривал на первом этапе набор пациентов, имеющих положительный анализ на вирусный гепатит. На втором этапе применяли все сравниваемые инструментальные методики с акцентом на возможности ASL-перфузии и клинической ЭГ, референтный метод. Третий этап включал принятие решения консилиумом врачей (врач лучевой диагностики, врач-инфекционист/гепатолог) о кратности наблюдения пациентов, сроки которой совпадали со сроками наблюдения больных ВГ. В эти сроки с целью определения диагностической и прогностической зна-

чимости алгоритма проводилась ASL-перфузия печени. Последовательности имели строго аксиальное позиционирование срезов для построения их срез в срез с перфузией (толщина срезов 5 мм, межсрезовой интервал 3 мм, количество 26–30, FOV 24–43 см (по обстоятельствам – прямоугольником FOV, TR6, 2 м/с, TE 2,4 м/с, матрица 64×64).

ASL-перфузию печени при МРТ проводили при поступлении пациента, через 15 дней, далее через 1, 3, 6, 9, 12 мес и в последующем 1 раз в год. При необходимости частоту увеличивали.

Распределение данных при динамическом ASL-перфузионном контроле печени при МРТ приведены в таблице 3.

Результаты ASL-перфузии печени имели высокую корреляционную связь с данными клинической ЭГ в диагностике фиброзного процесса при ВГ любой этиологии. Диагностическая и прогностическая значимость ASL-перфузии печени в диагностике фиброзного процесса составила: AUROC 0,943 (95% ДИ 0,884–0,953). Отмечена высокая корреляционная связь бесконтрастной ASL-перфузии при МРТ с данными УЗИ печени с доплеровским исследованием сосудов при ВГ В + С и циррозах в диагностике нарушений артериального кровотока. Диагностическая и прогностическая значимость метода: AUROC 0,951 (95% ДИ 0,932–0,972).

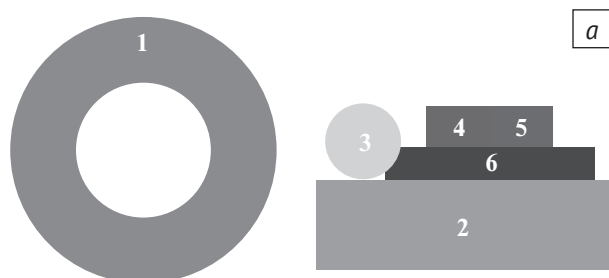


Рис. 1. Методика проведения ASL-перфузии печени при магнитно-резонансной (МР) томографии:

a – схема расположения пациента в МР-томографе при проведении процедуры ASL-перфузии печени: 1 – гентри, 2 – ложемент, 3 – голова пациента, 4 – датчик дыхательной синхронизации, 5 – абдоминальная катушка, 6 – проекция печени; *b* – положение пациента в МР-томографе (1,5 Тл) при проведении ASL-перфузии печени.

ASL (arterial spin labelling) – артериальная спин-маркировка

Fig. 1. The procedure of arterial spin labelling (ASL) magnetic resonance (MR) perfusion:

a – diagram of a patient's position in the MR-scanner during the procedure of hepatic ASL MR perfusion: 1 – gentry, 2 – locating block, 3 – a patient's head, 4 – respiratory synchronization sensor, 5 – abdominal coil, 6 – liver projection; *b* – a patient's position in MR-scanner (1.5 T) during the hepatic ASL MR perfusion

Результаты корреляционного анализа Спирмена для ASL-перфузии печени, клинической эластографии, ультразвукового исследования с доплерографией сосудов при вирусных гепатитах при оценке фиброзного процесса и нарушений артериального кровотока в паренхиме (значения коэффициента r)

Table 3

The results of Spearman's correlation analysis for hepatic ASL MR perfusion, clinical elastography, and vascular Doppler ultrasound in viral hepatitis in the assessment of the fibrotic process and arterial blood flow disorders in the parenchyma (correlation coefficient r -values)

Методики / Procedures		Этиологические формы вирусных гепатитов / Etiological types of viral hepatitis			
		ВГ В / VH B (n = 47)	ВГ С / VH C (n = 38)	ВГ В + С / VH B + C (n = 24)	Цирроз / Cirrhosis (n = 15)
ASL-перфузия печени при МРТ в оценке фиброзного процесса / Hepatic ASL MR perfusion in the assessment of the fibrotic process					
Клиническая эластография / Clinical elastography	При поступлении / At admission	0,868	0,835	0,893	0,901
	При динамическом наблюдении / At follow-up	0,802	0,810	0,909	0,904
УЗИ печени с доплерографией сосудов / Hepatic vascular Doppler	При поступлении / At admission	0,689	0,673	0,849	0,857
	При динамическом наблюдении / At follow-up	0,678	0,671	0,856	0,859
ASL-перфузия печени при МРТ в оценке нарушений артериального кровотока / Hepatic ASL MR perfusion in the assessment of arterial blood flow disorders					
Клиническая эластография / Clinical elastography	При поступлении / At admission	0,513	0,548	0,567	0,704
	При динамическом наблюдении / At follow-up	0,559	0,611	0,613	0,669
УЗИ печени с доплерографией сосудов / Hepatic vascular Doppler	При поступлении /	0,689	0,673	0,849	0,857
	При динамическом наблюдении / At follow-up	0,678	0,671	0,856	0,859

Результаты ASL-перфузии печени и клинической эластографии в сопоставлении с референтным методом представлены в таблице 4.

Таким образом, снижение показателей кровотока в динамическом наблюдении за пациентами с ВГ свидетельствовало о прогрессировании фиброзного процесса (AUROC 0,934 (95% ДИ 0,845–0,957)). Через 12 мес наблюдения повторное использование референтного метода потребовалось в 5 (4,3%) случаях, что было связано с необходимостью дифференциальной диагностики узлов-регенератов при циррозах вирусной природы.

На основании пиксельных карт ASL-перфузии печени была разработана ASL-шкала для печени при ВГ в сопоставлении с данными биопсии. Шкала представляет собой трехцветный тип окрашивания, где красный цвет – кровоток в паренхиме печени, зеленый – неизмененная паренхима, синий – фиброзный процесс. Результаты качественной оценки ASL-перфузии печени были сопоставлены со степенью выраженности фиброзного процесса по данным биопсии. Таким образом была

выявлена достоверность результатов ASL-перфузии печени ($p < 0,001$).

При динамическом наблюдении за пациентами в случаях обострения ВГ при прогрессировании хронического процесса ($n = 34$) отмечалось усиление кровотока в структуре паренхимы, что коррелировало с результатами УЗИ с доплерографическим исследованием сосудов: гиперкинетический тип кровотока ($r = 0,892$) (рис. 2).

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о том, что преобладание гиперкинетического типа кровотока по данным карты ASL-перфузии печени при МРТ достоверно чаще встречается при обострении хронических ВГ ($p < 0,005$).

При оценке значимости контрастной ASL-перфузии печени в сравнении с другими методами диагностики в структуре инструментального алгоритма в динамическом наблюдении за пациентами с ВГ установлена ее высокая диагностическая и прогностическая значимость при поступлении (AUROC 0,865 (95% ДИ 0,843–0,928)) и динамическом наблюдении (AUROC 0,915 (95% ДИ 0,881–0,946)) (рис. 3).

**Сопоставление результатов ASL-перфузии печени и клинической эластографии в диагностике
фиброзного процесса у пациентов с вирусными гепатитами**

Table 4

**Comparison of the results of ASL liver perfusion, and clinical elastography in the diagnosis
of the fibrotic process in patients with viral hepatitis**

Показатели объемного печеночного кровотока по данным ASL-перфузии печени (n = 116)* / Indicators of volumetric hepatic blood flow according to ASL liver perfusion (n = 116)*	Результаты клинической эластографии (n = 116)*/** // Results of clinical elastography (n = 116)*/**	Результаты биопсии (n = 57)** / Results of biopsy (n = 57)**
151–140 мл/100 г/мин // 151–140 ml/100 g/min	F0	F0
139–124 мл/100 г/мин // 139–124 ml/100 g/min	F0–F1	F0
123–119 мл/100 г/мин // 123–119 ml/100 g/min	F1–F2	F1
118–82 мл/100 г/мин // 118–82 ml/100 g/min	F2–F3	F2
81–51 мл/100 г/мин // 81–51 ml/100 g/min	F3–F4	F3
Менее 50 мл/100 г/мин // Less than 50 ml/100 g/min	F4	F4

Примечание. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

Note. * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

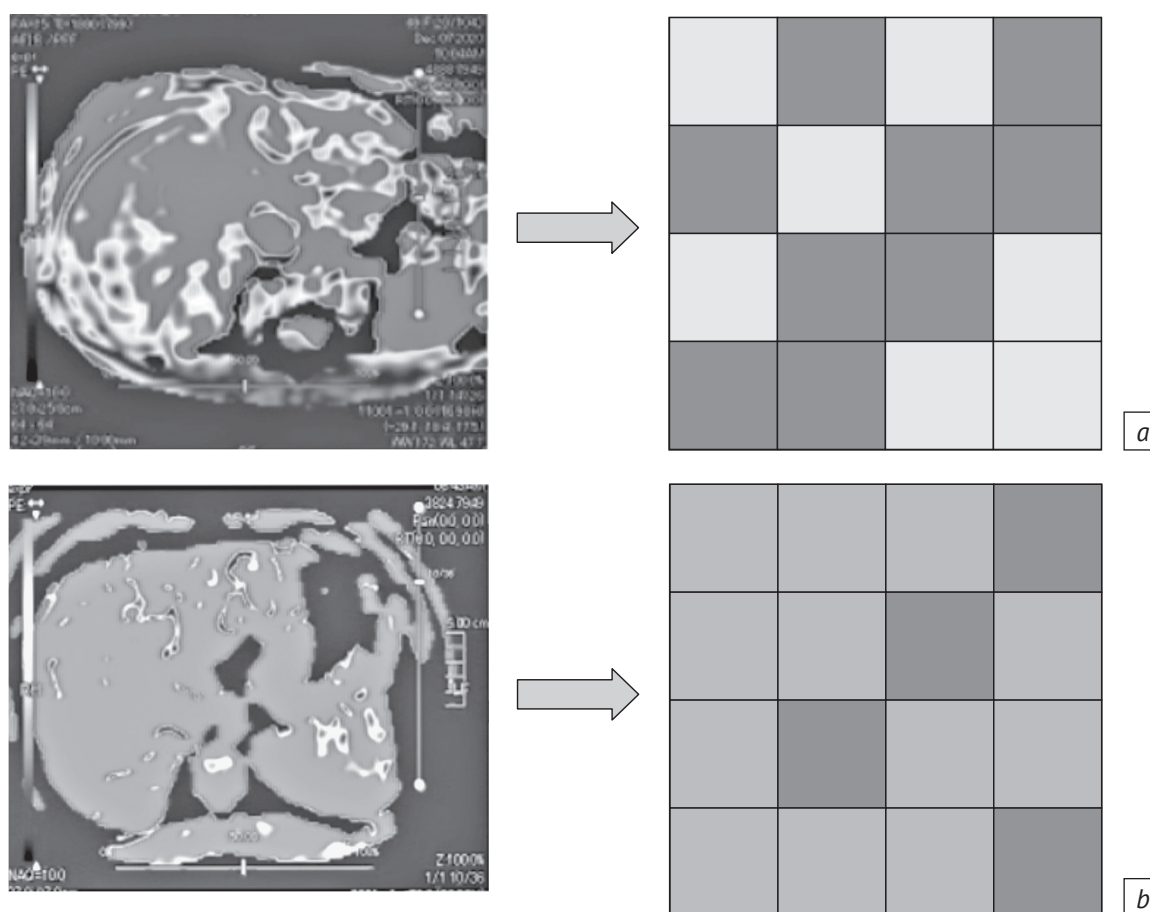


Рис. 2. Результаты УЗИ с доплеровским исследованием сосудов пациента К., 33 года. Диагноз:

a – при выписке из стационара: хронический вирусный гепатит В, фаза ремиссии, минимальной степени активности, без фиброза; **b** – через 6 мес динамического наблюдения: хронический вирусный гепатит В, фаза обострения, выраженной степени активности, с умеренным фиброзом

Fig. 2. Results of vascular Doppler ultrasound of the liver in Patient K. aged 33 years. Diagnosis:

a – at hospital discharge: chronic viral hepatitis B, remission phase, minimal activity, without fibrosis; **b** – after 6 months of follow-up: chronic viral hepatitis B, exacerbation phase, severe activity, with moderate fibrosis

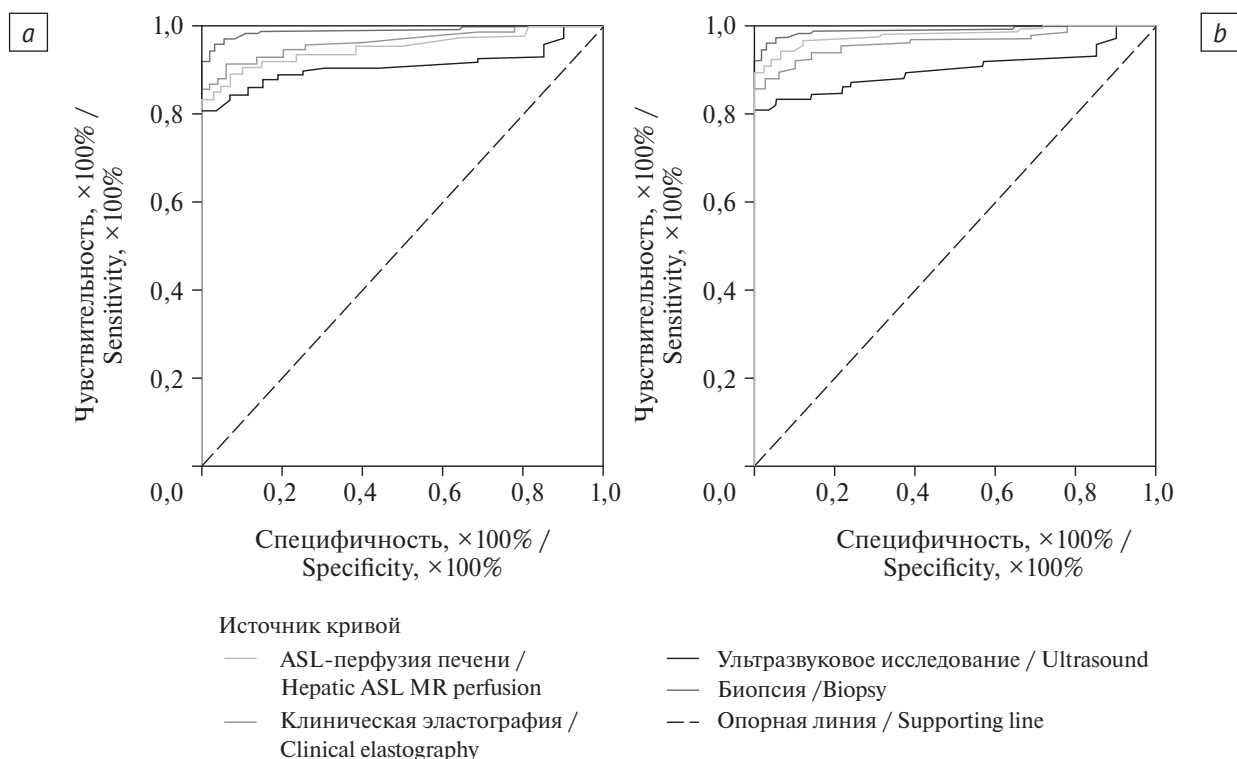


Рис. 3. ROC-кривые диагностической и прогностической значимости бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусным гепатитом при поступлении (а) и динамическом наблюдении (б). Диагональные сегменты формируются совпадениями

Fig. 3. ROC curves of diagnostic and prognostic significance of contrast-free hepatic ASL MR perfusion in patients with viral hepatitis at admission (a) and follow-up (b). Diagonal segments are formed by coincidences

Закключение

ASL-перфузия печени при МРТ у пациентов с ВГ позволяет прогнозировать фиброзные изменения в печеночной паренхиме. Карты ASL-перфузии печени у больных ВГ дают дополнительную статистически значимую информацию об изменении кровотока в структуре паренхимы. Необходимо следить за качественной и количественной

характеристиками ASL-перфузии печени при МРТ с учетом клинико-лабораторных данных, так как в момент обострения ВГ возможно усиление кровотока, что ограничит возможности методики в диагностике фиброзного процесса. В алгоритм обследования пациентов с ВГ необходимо включать бесконтрастную ASL-перфузию печени при поступлении и в динамическом наблюдении.

Литература

- Билалова А.Р., Макашова В.В. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии. Архив внутренней медицины. 2015; 2(22): 8–14.
- Moon MA, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(12): 2650–2666. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>.
- Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 592.
- Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г. и др. Методика артериального спинового маркирования: физические основы и общие вопросы. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019; 9(3): 190–200. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-190-200>.
- Ратников В.А., Скульский С.К. Роль магнитно-резонансной томографии в комплексной лучевой диагностике причин обструкции дистального отдела общего желчного протока. Медицинская визуализация. 2016; 4: 64–75.
- Kalchev E, Georgiev R, Balev B. Arterial spin labeling MRI – clinical applications. Varna Medical Forum. 2019; 6(2): 28–32.

7. Dietrich CF, Tuma J, Badea R. Ultrasound of the liver. EFSUMB – European Course Book. Student Edition; 2013: 1–64.
8. Трофимова Т.Н., Беликова М.Я., Яковлева Д.М., Друзина М.М. КТ-перфузия и МР-эластография поджелудочной железы в прогнозировании риска развития панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной

резекции. Лучевая диагностика и лучевая терапия. 2020; 11(4): 80–6.

<https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-4-80-86>.

9. Venkatesh SK, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of abdomen. *Abdom Imaging*. 2015; 40(4): 745–59. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0315-6>.

References

1. Bilalova AR, Makashova VV. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis and cirrhosis of different etiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015; 2(22): 8–14 (in Russ.).
2. Moon MA, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(12): 2650–2666. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>.
3. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds) *Schiff's diseases of the liver*. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer business; 2007.
4. Trufanov GE, Fokin VA, Asaturyan EG, et al. Arterial spin labeling: physical fundamentals and general questions. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019; 9(3): 190–200 (in Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-190-200>.
5. Ratnikov VA, Skulskiy SK. Role of MRI in complex imaging distal part of common bile duct obstruction. *Medical Visualization*. 2016; 4: 64–75 (in Russ.).
6. Kalchev E, Georgiev R, Balev B. Arterial spin labeling MRI – clinical applications. *Varna Medical Forum*. 2019; 6(2): 28–32.
7. Dietrich CF, Tuma J, Badea R. Ultrasound of the liver. EFSUMB – European Course Book. Student Edition; 2013: 1–64.
8. Trofimova TN, Belikova MYa, Yakovleva DM, Druzina MM. CT perfusion and MR-elastography of the pancreas in predicting the risk of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020; 11(4): 80–6 (in Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-4-80-86>.
9. Venkatesh SK, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of abdomen. *Abdom Imaging*. 2015; 40(4): 745–59. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0315-6>.



Фармакоэкономическое исследование применения магнитно-резонансной томографии с гадоксетовой кислотой в дополнение к компьютерной томографии с контрастированием при диагностике гепатоцеллюлярного рака

Кармазановский Г.Г.^{1, 2}, Волобуева А.А.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Большая Серпуховская ул., 27, Москва, 117997, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

³ АО «Байер», 3-я Рыбинская ул., 18, стр. 2, Москва, 107113, Российская Федерация

Кармазановский Григорий Григорьевич, д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Волобуева Арина Александровна, специалист по фармакоэкономике отдела доступа на рынок и ценообразования АО «Байер»; <https://orcid.org/0000-0002-1824-8712>

Резюме

Цель: провести оценку фармакоэкономических преимуществ применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гепатоспецифическим контрастным средством – гадоксетовой кислотой в дополнение к компьютерной томографии (КТ) с контрастированием при диагностике гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). **Материал и методы.** Проведено моделирование, в ходе которого получены результаты фармакоэкономического исследования: анализа эффективности, анализа затрат и анализа «затраты–эффективность». При оценке затрат были учтены только прямые медицинские затраты (затраты на КТ с контрастированием, стоимость магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) и стоимость лечения, выполненного пациенту с установленным диагнозом ГЦР после диагностического исследования). Финансирование осуществлялось в рамках системы обязательного медицинского страхования. Расчет результатов приведен на 1 пациента.

Результаты. Анализ эффективности показал, что схема диагностики КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой является наиболее эффективным комплексом исследований для диагностики ГЦР, поскольку ее применение позволило достичь почти у 50% пациентов практически 5-летней общей выживаемости (4,8 года), что статистически значимо выше, чем при диагностике ГЦР с помощью КТ + МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС (2,3 года) или КТ (3,7 года). Анализ «затраты–эффективность» продемонстрировал, что схема диагностики с гадоксетовой кислотой является доминантной: на достижение 1 года жизни при ее использовании требуется меньшее количество затрат (14 862 руб.) в сравнении с КТ + МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС (25 293 руб.) или КТ (46 540 руб.). Согласно результатам расчета инкрементального показателя «затраты–эффективность» применение комплекса исследований с гадоксетовой кислотой характеризуется наименьшими дополнительными затратами на достижение 1 дополнительного года жизни.

Заключение. В результате проведенного фармакоэкономического исследования установлено, что использование МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством – гадоксетовой кислотой в дополнение к КТ с контрастированием является эффективным и экономически выгодным способом ранней диагностики ГЦР.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак; гепатоцеллюлярная карцинома; магнитно-резонансные контрастные средства; гепатоспецифическое контрастное средство; гадоксетовая кислота; внеклеточные гадолинийсодержащие контрастные средства; гадобеновая кислота; гадодиамид; гадопентетовая кислота; гадотеровая кислота; гадобутрол; компьютерная томография; магнитно-резонансная томография; анализ эффективности; анализ затрат; анализ «затраты–эффективность».

Конфликт интересов. Г.Г. Кармазановский сотрудничает с АО «Байер», А.А. Волобуева является сотрудником АО «Байер». АО «Байер» не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

Финансирование. Данное фармакоэкономическое исследование выполнено при поддержке АО «Байер».
Для цитирования: Кармазановский Г.Г., Волобуева А.А. Фармакоэкономическое исследование применения магнитно-резонансной томографии с гадоксетовой кислотой в дополнение к компьютерной томографии с контрастированием при диагностике гепатоцеллюлярного рака. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2021; 102(5): 284–95. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-284-295>
Для корреспонденции: Кармазановский Григорий Григорьевич, E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Статья поступила 19.07.2021

После доработки 24.09.2021

Принята к печати 25.09.2021

МА-М_PRI-RU-0018-1

Pharmacoeconomic Study on the Application of Magnetic Resonance Imaging with Gadoteric Acid in Addition to Contrast-Enhanced Computed Tomography in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

Grigory G. Karmazanovsky^{1, 2}, Arina A. Volobueva³

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Bolshaya Serpukhovskaya, 27, Moscow, 117997, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russian Federation

³ Bayer JSC, ul. Tretya Rybinskaya, 18, str. 2, Moscow, 107113, Russian Federation

Grigory G. Karmazanovsky, Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Radiology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor, Chair of Radiology, Pirogov Russian National Research Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Arina A. Volobueva, Health Economics Specialist, Market Access and Pricing Department, Bayer JSC; <https://orcid.org/0000-0002-1824-8712>

Objective: to evaluate pharmacoeconomic advantages of the application of magnetic resonance imaging (MRI) with hepatobiliary-specific contrast agent – gadoteric acid in addition to contrast-enhanced computed tomography (CT) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC).

Material and methods. We performed the modeling and obtained the results of the pharmacoeconomic study: effectiveness analysis, cost analysis, and cost-effectiveness analysis. The cost analysis included only direct medical costs (the cost of contrast-enhanced CT, gadolinium-based contrast agent (GBCA) for MRI, and therapy per a patient with verified HCC diagnosis after diagnostic procedures). The financing was performed from the Compulsory Health Insurance Fund. The calculations were made per 1 patient.

Results. The effectiveness analysis showed that the diagnostic scheme CT + MRI with gadoteric acid was the most effective complex for the diagnosis of HCC because its application provided 50% of patients with 5-year overall survival (4.8 years), which was significantly higher than in patients who were diagnosed HCC with CT + MRI with extracellular GBCA (2.3 years) or CT (3.7 years). The cost-effectiveness analysis showed that the diagnostic scheme with gadoteric acid was dominant because each disability-adjusted life year required fewer costs (14 862 rubles) in comparison with CT + MRI with extracellular GBCA (25 293 rubles) or CT (46 540 rubles). According to the results of the incremental cost-effectiveness ratio analysis, the application of the diagnostic complex with gadoteric acid was characterized by the lowest rate of additional costs per 1 disability-adjusted life year.

Conclusion. The pharmacoeconomic study showed that the application of MRI with a hepatospecific contrasting agent – gadoteric acid in addition to contrast-enhanced CT was an effective and economically beneficial method of early HCC diagnosis.

Keywords: hepatocellular carcinoma; magnetic resonance contrast agents; hepatobiliary-specific contrast agent; gadoteric acid; extracellular gadolinium-based contrast agents; gadobenidic acid; gadodiamide; gadopentetic acid; gadoteric acid; gadobutrol; computed tomography; magnetic resonance imaging; effectiveness analysis; cost analysis; cost-effectiveness analysis.

Conflict of interest. Grigory G. Karmazanovsky cooperates with Bayer JSC. Arina A. Volobueva is an employee of Bayer JSC. Bayer JSC did not influence in any way the study design, analysis, or interpretation of the results.

For citation: Karmazanovsky GG, Volobueva AA. Pharmacoeconomic study on the application of magnetic resonance imaging with gadoxetic acid in addition to contrast-enhanced computed tomography in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(5): 284–95 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-284-295>

For corresponding: Grigory G. Karmazanovsky, E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Received July 19, 2021

Revised September 24, 2021

Accepted September 25, 2021

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является одной из первичных злокачественных опухолей печени. Уникальность этого новообразования в том, что при наличии общих исходных нарушений в гепатоците (опухолевая трансформация) существует три известных на данный момент механизма развития опухоли, а значит, и ее первичных проявлений при лучевой диагностике, влияющих на выбор тактики лечения [1, 2].

Первый тип опухоли – это ГЦР на фоне хронического воспалительного процесса, гепатита, при нормальной паренхиме печени. Как и другие типы, чаще всего он выявляется случайно, если опухоль не достигла больших размеров и не успела существенно повлиять на метаболизм (онкомаркеры, снижение веса). В этих случаях важнейшую роль играют критерии дифференциальной диагностики при томографических исследованиях с использованием контрастного усиления [3, 4].

По мере роста опухоли и вовлечения структур внутри печени и за ее пределами неминуемо возникает вопрос о возможности хирургического вмешательства или его сочетания с химиотерапией на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде. Критерии резектабельности и операбельности также оценивают, опираясь на данные томографических исследований [5].

Второй тип – фиброламеллярный ГЦР, который является особой формой данной опухоли, чаще выявляемой у молодых. При первичной диагностике он, как правило, огромных размеров [2, 6].

Третий тип – ГЦР на фоне цирроза печени, который требует дифференциации четырех типов узловых образований на фоне цирротической трансформации паренхимы печени: узлов регенерации печеночной ткани, диспластических узлов без макропроявлений злокачественности, диспластических узлов с макропроявлениями злокачественности, когда виды так называемые узлы в узле. Узел в печени может быть одной из стадий развития ГЦР [7, 8]. Важнейшую роль в прогнозе играют оценка капсулы опухоли и степень инвазии сосудов. В большинстве случаев современные лучевые исследования отвечают и на эти вопросы [9, 10].

В настоящее время лучевая неинвазивная диагностика продвинулась столь далеко, что благодаря применению магнитно-резонансной томо-

графии (МРТ) с гепатоспецифическим магнитно-резонансным контрастным средством (МРКС) в комбинации с диффузионно-взвешенными МРТ-изображениями можно дифференцировать разные типы узловых образований печени и даже стадию ГЦР [3, 9–11]. Возможностей много, но их большое количество не означает их автоматическое использование. Все ли они реализуются в полной мере в каждом случае при обследовании и планировании лечения конкретного пациента?

Вырабатываются определенные диагностико-лечебные стратегии, публикуются клинические рекомендации. Здравоохранение, наконец, считает затраты, оценивая целесообразность тех или иных программ обследования и лечения. Однако то, что лежит на поверхности, не всегда отражает объективную реальность. Психологически трудно свыкнуться с мыслью, что то, что считается «дорогим», может быть более целесообразным при достижении конечного результата, чем очевидное «дешевое».

В международных рекомендациях по диагностике заболеваний печени МРТ с гепатоспецифическим МРКС, гадоксетовой кислотой, включена в первую линию диагностической визуализации ГЦР. В российских руководствах метод также рекомендован, но не занимает первенство среди диагностических исследований [3–5, 12–19].

Данная работа была выполнена с целью показать с помощью фармакоэкономического исследования объективную реальность при современной диагностике ГЦР, основанной на МРТ с гадоксетовой кислотой.

Опубликованные фармакоэкономические исследования применения МРТ с гадоксетовой кислотой, МРТ с внеклеточными контрастными средствами (в т.ч. гадолинийсодержащими) и КТ с контрастированием показали, что МРТ с гадоксетовой кислотой обладает самой высокой диагностической эффективностью и сводит к минимуму необходимость в дополнительных подтверждающих исследованиях, что приводит к уменьшению затрат на диагностику [20–22].

В условиях здравоохранения Российской Федерации фармакоэкономическое исследование применения контрастных средств при диагностике ГЦР ранее не проводилось, поэтому данная работа является актуальной.

Материал и методы

При построении модели были использованы такие методы фармакоэкономического исследования, как анализ эффективности, анализ затрат и анализ «затраты–эффективность». Моделирование было проведено в программном пакете Microsoft Excel версии 2008 г. (сборка 13127.21624).

Анализ эффективности

На первом этапе фармакоэкономического исследования применения контрастных средств при диагностике ГЦР было проведено изучение опубликованных результатов клинических исследований (в т.ч. рандомизированных), метаанализов и систематических обзоров, посвященных применению гадооксевой кислоты при диагностике ГЦР, за последние 10 лет. Информационный поиск осуществлялся в базе данных PubMed согласно следующей стратегии: «(gadoteric acid) AND (gadoteric acid-enhanced) AND ((MRI) OR (magnetic resonance imaging) OR (MR imaging)) AND (hepatocellular carcinoma) AND (((computed tomography) OR (CT) OR (MDCT)) OR ((extracellular contrast) OR (extracellular media-enhanced)))». При этом было найдено 84 публикации, из них 32 являются полнотекстовыми и находятся в свободном доступе. Было выявлено, что в 7 из 32 публикаций не проводилось сравнение МРТ с гадооксевой кислотой и другими методами диагностики ГЦР. В 24 работах оценены лишь визуальные характеристики (диагностическая точность и чувствительность) МРТ с гадооксевой кислотой и КТ и/или МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС.

Только в одной публикации по результатам ретроспективного когортного исследования T.W. Kang et al. (2020 г.), в котором изучалось применение гадооксевой кислоты при обследовании более чем 30 тыс. больных ГЦР в Южной Корее, представлено прямое сравнение эффективности (выживаемости пациентов после диагностики ГЦР) применения гадооксевой кислоты и других гадолинийсодержащих контрастных средств [23]. Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности дополнительного использования МРТ с гадооксевой кислотой в диагностике больных ГЦР, которым ранее была проведена КТ. Согласно протоколу исследования пациенты были разделены на три группы: в 1-й группе была проведена только КТ, во 2-й и 3-й группах дополнительно к КТ выполняли МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС или с гадооксевой кислотой. После установления диагноза участникам исследования было проведено определенное лечение: радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация, таргетная или лучевая терапия. Некоторым пациентам лечение не проводилось. Горизонт

наблюдения за больными составил 7 лет (с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2014 г.) [23].

Первичная конечная точка исследования T.W. Kang et al. включала смерть от всех причин, вторичная – смерть от рака печени. Общую выживаемость пациентов рассчитывали от момента постановки диагноза ГЦР до смерти или окончания исследования. Для оценки показателей отношения рисков смерти от всех причин и от рака печени использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с 95% доверительным интервалом (ДИ). Исследование пропорциональных рисков Кокса осуществляли с помощью графиков логарифмической функции выживаемости и графиков остатков Шенфельда. При этом пороговый уровень статистической значимости (p-значение) составил 0,05. В исследовании также был проведен многофакторный анализ, в котором для сопоставления результатов в трех группах пациентов была проведена корректировка по таким критериям, как пол и возраст, локализация опухоли, год постановки диагноза, причина заболевания печени, индекс Чарлсона, процентиль дохода, район проживания и назначенное после диагностики лечение [23].

Фактические данные этой публикации легли в основу расчетов экономической эффективности, проведенных в настоящей работе. В соответствии с исследованием T.W. Kang et al. [23] при выполнении фармакоэкономического исследования для сравнения мы использовали три схемы диагностики ГЦР:

- 1) КТ – мультифазная компьютерная томография с контрастированием;
- 2) КТ + МРТ с Gd – мультифазная компьютерная томография с контрастированием в сочетании с магнитно-резонансной томографией с усилением внеклеточными гадолинийсодержащими контрастными средствами;
- 3) КТ + МРТ с гадооксевой кислотой – мультифазная компьютерная томография с контрастированием в сочетании с магнитно-резонансной томографией с гадооксевой кислотой.

В качестве контрастных средств, применяемых для диагностики ГЦР с помощью КТ + МРТ с Gd, были использованы гадобеновая кислота, гадодиамид, гадопентетовая кислота, гадотеровая кислота, гадобутрол, а также комбинации представленных контрастных средств. В комплексе диагностических исследований КТ + МРТ с гадооксевой кислотой применялась гадооксевая кислота [23].

Анализ затрат

Следующим этапом проводили анализ затрат. Были рассчитаны прямые затраты, которые включали в себя затраты на КТ с контрастированием, МРКС и лечение, назначенное пациенту с установленным диагнозом ГЦР после диагностического исследования.

Таблица 1

Распределение контрастных средств для магнитно-резонансной томографии среди пациентов, которым была проведена диагностика гепатоцеллюлярного рака

Table 1

The distribution of contrast agents for magnetic resonance imaging among patients who underwent hepatocellular carcinoma diagnosis

Метод диагностики / Diagnostic method	Международное непатентованное наименование / International nonproprietary name	Распределение, % / Distribution, %
КТ + МРТ с Gd / CT + MRI with GBCA	Гадобеновая кислота / Gadobenic acid	28,07
	Гадодиамид / Gadodiamide	26,94
	Гадопентетовая кислота / Gadopentetic acid	23,70
	Гадотеровая кислота / Gadoteric acid	4,44
	Гадобутрол / Gadobutrol	15,63
	Гадобеновая кислота + гадодиамид / Gadobenic acid + gadodiamide	0,16
	Гадобеновая кислота + гадопентетовая кислота / Gadobenic acid + gadopentetic acid	0,04
	Гадобеновая кислота + гадобутрол / Gadobenic acid + gadobutrol	0,04
	Гадобеновая кислота + гадотеровая кислота / Gadobenic acid + gadoteric acid	0,27
	Гадодиамид + гадопентетовая кислота / Gadodiamide + gadopentetic acid	0,16
	Гадодиамид + гадобутрол / Gadodiamide + gadobutrol	0,08
	Гадодиамид + гадотеровая кислота / Gadodiamide + gadoteric acid	0,12
	Гадопентетовая кислота + гадобутрол / Gadopentetic acid + gadobutrol	0,23
	Гадопентетовая кислота + гадотеровая кислота / Gadopentetic acid + gadoteric acid	0,08
	Гадобутрол + гадотеровая кислота / Gadobutrol + gadoteric acid	0,04
КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой / CT + MRI with gadoxetic acid	Гадоксетовая кислота / Gadoxetic acid	100,00

Примечание. КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; Gd – внеклеточные гадолинийсодержащие контрастные средства.

Note. CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; GBCA – extracellular gadolinium-based contrast agents.

Первая составляющая анализа затрат – стоимость КТ с контрастированием. Для ее расчета было взято среднее значение стоимости тарифа КТ органов брюшинного пространства и/или брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием или другого наиболее подходящего тарифа (ввиду отсутствия в некоторых субъектах указанных ранее тарифов) из тарифных соглашений по программе обязательного медицинского страхования (ОМС) на территории субъектов РФ¹. Таким образом, средняя стоимость КТ с контрастированием составила 7027 руб.

Второй составляющей анализа затрат являлась стоимость контрастного средства для МРТ с Gd и МРТ с гадоксетовой кислотой. Ее расчет осуществляли на основе стоимости одного введения МРКС и данных по распределению используемых контрастных средств или их комбинаций среди больных ГЦР [23] (табл. 1, 2). В связи с отсутствием гадотеровой кислоты в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в Российской Федерации, а следовательно, и отсутствием зарегистрированной предельной отпускной цены производителя, стоимость одного введения МРКС была определена на основе средневзвешенных тендерных цен за упаковку (за период с 1 июля 2020 г. по 1 июля 2021 г.)².

¹ Тарифные соглашения по программе обязательного медицинского страхования на территории субъектов РФ.

² IQVIA (бывш. IMS) «Тендеры ГЛС и БАД в РФ».

Таблица 2

Средневзвешенные тендерные цены на контрастные средства для магнитно-резонансной томографии

Table 2

Weighted average bid prices for contrast agents for magnetic resonance imaging

Международное непатентованное наименование / International nonproprietary name	Торговое наименование / Trade name	Дозировка, упаковка / Dosage, packaging	Цена за упаковку, руб. / Price per package, rub.
Гадобеновая кислота / Gadobenic acid	Мультихэнс® / MultiHance®	10 мл № 1 / 10 ml No. 1	2280,27
Гадодиамид / Gadodiamide	Гадодиамид Джодас® / Jodas Gadodiamide®	15 мл № 10 / 15 ml No. 10	10213,32
	Омнискан® / Omniscan®	15 мл № 10 / 15 ml No. 10	16795,54
Гадопентетовая кислота / Gadopentetic acid	Гадопентетовая кислота Джодас® / Jodas Gadopentetic Acid®	15 мл № 10 / 15 ml No. 10	11712,75
	Магневист® / Magnevist®	15 мл № 10 / 15 ml No. 10	19745,36
Гадотеровая кислота / Gadoteric acid	Дотарем® / Dotarem®	15 мл № 1 / 15 ml No. 1	3025,38
	Кларискан® / Clariscan®	15 мл № 10 / 15 ml No. 10	19420,84
	Гадотеровая кислота Джодас® / Jodas Gadoteric Acid®	20 мл № 1 / 20 ml No. 1	4527,60
Гадобутрол / Gadobutrol	Гадовист® / Gadovist®	7,5 мл № 5 / 7,5 ml No. 5	14842,06
	Гадовист Полисан® / Gadovist Polysan®	15 мл № 5 / 15 ml No. 5	28105,12
	Гадобускан® / Gadobuscan®	15 мл № 5 / 15 ml No. 5	9264,99
Гадоксетовая кислота / Gadoxetic acid	Примовист® / Primovist®	10 мл № 1 / 10 ml No. 1	7839,91

Итоговая стоимость МРКС с Gd/гадоксетовой кислотой была рассчитана по следующей формуле:

$$C_{\text{МРКС}} = \sum_{i=1}^n C_i \times D_i,$$

где C_i – стоимость одного введения i -го МРКС или их комбинации (руб.); D_i – доля пациентов, которым вводилось i -е МРКС или их комбинации (%).

Для расчета третьей составляющей анализа затрат, а именно средней стоимости лечения 1 пациента, использовали данные о распределении больных по назначенному лечению после проведения диагностики и установления диагноза ГЦР [23] (табл. 3). Все расчеты осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2021 г.³, а также нормативами финансовых

затрат, предусмотренными Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) на 2021 г.⁴.

Средние нормативы финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в условиях дневного (ДС) и круглосуточного (КС) стационаров за счет средств ОМС, представлены в таблице 4³.

Используемые в расчете стоимости лечения 1 пациента коэффициенты затратоемкости, полученные из справочника клинко-статистических групп (КСГ), указаны в таблицах 5 и 6².

Стоимость определенного вида лечения ГЦР в ДС или КС была рассчитана по следующей формуле⁵:

³ Письмо Министерства здравоохранения РФ и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 30 декабря 2020 г. №Н№ 11-7/и/2-20691, 00-10-26-2-04/11-51 «О Методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

⁴ Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2020 г. № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

⁵ Приказ ФГБУ «ЦККЭМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинко-экономической оценки лекарственных препаратов».

Таблица 3

Вероятность назначения лечения после проведения диагностики и установления диагноза гепатоцеллюлярного рака, %

Table 3

Possibility of indication of treatment after diagnostics and verification of hepatocellular carcinoma diagnosis, %

Вид лечения / Type of treatment	КТ / CT	КТ + МРТ с Gd / CT + MRI with GBCA	КТ + МРТ с гадооксетовой кислотой / CT + MRI with gadoxetic acid
Трансплантация печени / Liver transplantation	0,2	0,5	0,2
Резекция / Resection	6,1	17,1	24,0
Радиочастотная абляция / Radiofrequency ablation	3,7	4,2	10,1
Трансартеральная химиоэмболизация / Transarterial chemoembolization	39,6	36,8	35,4
Таргетная терапия / Targeted therapy	0,5	0,3	0,5
Другое лечение (включает лучевую терапию) / Other (includes radiation therapy)	5,8	7,8	6,6
Нет лечения / No treatment	44,2	33,2	23,3

Таблица 4

Средние нормативы финансовых затрат на 1 случай госпитализации

Table 4

Average norms for financial expenses per one case of hospitalization

Стационар / Facility	Норматив затрат, руб. / Norm for costs, rub.
Круглосуточный / All-day	22 261,50
Дневной / Day-time	37 382,30

Таблица 5

Коэффициенты затратно-емкости госпитализаций для лечения гепатоцеллюлярного рака в дневном стационаре

Table 5

Cost intensity ratios of hospitalizations for the treatment of hepatocellular carcinoma in a day-time inpatient facility

№ КСГ / CSG No.	Расшифровка КСГ / CSG decoding	КЗ / CIR
ds19.037	Лекарственная терапия при ЗНО (кроме лимфоидной и кроветворной тканей), взрослые (уровень 1) / Drug therapy for MT (except lymphoid and hematopoietic tissues), adults (level 1)	0,48
ds19.050	Лучевая терапия (уровень 1) / Radiation therapy (level 1)	0,74
ds19.052	Лучевая терапия (уровень 3) / Radiation therapy (level 3)	2,22
ds19.055	Лучевая терапия (уровень 6) / Radiation therapy (level 6)	3,8
ds19.059	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 2) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 2)	4,4
ds19.061	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 4) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 4)	13,27
ds19.062	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 5) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 5)	25,33

Примечание. КСГ – клинико-статистическая группа; КЗ – коэффициент затратно-емкости; ЗНО – злокачественные новообразования.

Note. CSG – clinical and statistical group; CIR – cost intensity ratio; MT – malignant tumors.

Таблица 6

Коэффициенты затратно-емкости госпитализаций для лечения гепатоцеллюлярного рака в круглосуточном стационаре

Table 6

Input intensity coefficients of hospitalizations for the treatment of hepatocellular carcinoma in an all-day inpatient facility

№ КСГ / CSG No.	Расшифровка КСГ / CSG decoding	КЗ / CIR
st32.006	Операции на печени и поджелудочной железе (уровень 2) / Biliary and pancreatic surgery (level 2)	2,69
st19.062	Лекарственная терапия при ЗНО (кроме лимфоидной и кроветворной тканей), взрослые (уровень 1) / Drug therapy for MT (except lymphoid and hematopoietic tissues), adults (level 1)	0,51
st19.075	Лучевая терапия (уровень 1) / Radiation therapy (level 1)	0,79
st19.078	Лучевая терапия (уровень 4) / Radiation therapy (level 4)	2,51
st19.081	Лучевая терапия (уровень 7) / Radiation therapy (level 7)	4,87
st19.084	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 2) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 2)	3,78
st19.085	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 3) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 3)	4,37
st19.088	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 6) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 6)	9,49
st19.089	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 7) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 7)	16,32

Таблица 7

Вероятность лечения пациента после установления диагноза гепатоцеллюлярного рака в дневном и круглосуточном стационарах, %

Table 7

Possibility of treating a patient after verification of hepatocellular carcinoma diagnosis in day-time and all-day inpatient facilities, %

Вид лечения / Type of treatment	Дневной стационар / Day-time facility	Круглосуточный стационар / All-day facility
Резекция / Resection	0	100
Радиочастотная абляция / Radiofrequency ablation	0	100
Трансартерияльная химиоэмболизация / Transarterial chemoembolization	0	100
Таргетная терапия / Targeted therapy	50	50
Лучевая терапия / Radiation therapy	50	50

$$C_{\text{ДС/КС}} = N_{\text{ДС/КС}} \times \text{КП}_{\text{ДС/КС}} \times \text{КЗ}_{\text{ДС/КС}},$$

где $C_{\text{ДС/КС}}$ – средняя стоимость законченного случая лечения, включенного в КСГ, в условиях ДС/КС за счет средств ОМС; $N_{\text{ДС/КС}}$ – средний норматив финансовых затрат на 1 случай лечения в условиях ДС/КС за счет средств ОМС; $\text{КП}_{\text{ДС/КС}}$ – коэффициент приведения при оплате специализированной медицинской помощи, принимающий значения не ниже 65% и 60% от значения норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации в условиях ДС и КС соответственно; $\text{КЗ}_{\text{ДС/КС}}$ – коэффициент затратно-емкости КСГ, к которой отнесен данный случай лечения.

В ходе проведения фармакоэкономического исследования условно было принято, что резекция, радиочастотная абляция, трансартерияльная химиоэмболизация в 100% случаев проводятся пациентам в КС. Также было принято допущение, что таргетную и лучевую терапию 50% больных получают в ДС, а остальные 50% – в КС (табл. 7).

Необходимо отметить, что в качестве стоимости проведения трансплантации печени была взята установленная в ПГГ средняя стоимость высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) № 61, которая составила 1 257 557 руб.⁶

Средняя стоимость лечения 1 пациента по результатам диагностики ГЦР была рассчитана по следующей формуле:

$$C_{\text{леч}} = \sum_{i=1}^n (C_{\text{ДС}i} \times D_{\text{ДС}i} + C_{\text{КС}i} \times D_{\text{КС}i}) \times P_i + C_{\text{ВМП}} \times P_T,$$

⁶ Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

где $C_{дсi}$ – средняя стоимость законченного случая i -го лечения, включенного в КСГ, в условиях ДС за счет средств ОМС (руб.); $D_{дсi}$ – доля пациентов, которым было проведено i -е лечение в условиях ДС (%); $C_{кci}$ – средняя стоимость законченного случая i -го лечения, включенного в КСГ, в условиях КС за счет средств ОМС (руб.); $D_{кci}$ – доля пациентов, которым было проведено i -е лечение в условиях КС (%); P_i – вероятность проведения i -го лечения после постановки диагноза ГЦР; $C_{вмп}$ – средний норматив финансовых затрат на единицу объема специализированной медицинской помощи (стоимость трансплантации печени, ВМП № 61) (руб.); P_T – вероятность проведения трансплантации печени после постановки диагноза ГЦР.

Таким образом, итоговая стоимость исследуемых схем диагностики была рассчитана по формуле:

$$C_{\text{итог}} = C_{\text{КТ}} + C_{\text{МРКС}} + C_{\text{леч}},$$

где $C_{\text{КТ}}$ – стоимость КТ с контрастным средством в субъекте РФ (руб.); $C_{\text{МРКС}}$ – средняя стоимость МРКС (руб.); $C_{\text{леч}}$ – средняя стоимость лечения 1 пациента по результатам диагностики ГЦР (руб.).

Анализ «затраты–эффективность»

Завершающим этапом фармакоэкономического исследования было проведение анализа «затраты–эффективность». Результаты данного анализа представлены в виде коэффициента «затраты–эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER), демонстрирующего, какое количество денежных средств необходимо на 1 год жизни пациента, и инкрементального коэффициента «затраты–эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), демонстрирующего, какое количество дополнительных денежных средств необходимо на 1 дополнительный год жизни пациента.

Для расчета показателей были использованы следующие формулы⁷:

$$CER = \frac{Cost}{Ef},$$

где CER – коэффициент «затраты–эффективность»; Cost – стоимость медицинской технологии (руб.); Ef – показатель эффективности медицинской технологии (медиана выживаемости) (лет);

$$ICER = \frac{Cost_1 - Cost_2}{Ef_1 - Ef_2},$$

где ICER – инкрементальный показатель «затраты–эффективность»; $Cost_1$ – стоимость ана-

лизируемой медицинской технологии (руб.); $Cost_2$ – стоимость сравниваемой медицинской технологии (руб.); Ef_1 – показатель эффективности анализируемой медицинской технологии (медиана выживаемости) (лет); Ef_2 – показатель эффективности сравниваемой медицинской технологии (медиана выживаемости) (лет).

Результаты

Анализ эффективности

Анализ эффективности показал, что смертность от всех причин у пациентов с ГЦР, диагностированным с помощью КТ, КТ + МРТ с Gd и КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой, составила 36,3, 21,7 и 15,2 случая смерти на 100 человеко-лет соответственно. При этом медиана выживаемости составила 1,06 (95% ДИ 1,01–1,11), 2,51 (95% ДИ 2,35–2,70) и 4,80 (95% ДИ 4,63–5,01) лет соответственно ($p < 0,001$) (табл. 8) [23]. Таким образом, применение схемы диагностики КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой позволило достичь почти у 50% пациентов практически 5-летней выживаемости (4,8 года), что на 2,3 года (48%) больше в сравнении с применением КТ + МРТ с Gd и на 3,7 года (78%) больше в сравнении с КТ. В связи с этим КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой показали себя как наиболее эффективный комплекс.

Анализ затрат

В результате расчета затрат было выявлено, что итоговая стоимость КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой составляет 71 338 руб., тогда как стоимость КТ и КТ + МРТ с Gd – 49 332 руб. и 63 486 руб. соответственно (табл. 9). Таким образом, анализ затрат показал, что применение схемы КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой при диагностике ГЦР может привести к увеличению затрат на 7852 руб. по сравнению с КТ + МРТ с Gd и на 22 006 руб. по сравнению с КТ.

Анализ «затраты–эффективность»

Необходимость проведения анализа «затраты–эффективность» была обусловлена одновременным наличием двух факторов:

- 1) медиана выживаемости после проведения комплекса исследований КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой статистически значимо выше медианы выживаемости после проведения КТ и КТ + МРТ с Gd;
- 2) метод исследования КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой характеризуется большими затратами, чем применение других диагностических процедур сравнения.

По результатам анализа «затраты–эффективность», схема КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой при диагностике ГЦР является доминантной, т.к. она более эффективна и требует меньших

⁷ Приказ ФГБУ «ЦККЭМП» Минздрава России от 29.12.2018 №242-од «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата».

Таблица 8

Эффективность методов диагностики гепатоцеллюлярного рака [23]

Table 8

Efficacy of diagnostic methods for hepatocellular carcinoma [23]

Метод диагностики / Diagnostic method	Медиана выживаемости (95% ДИ, $p < 0,001$), лет / Median survival rate (95% CI, $p < 0,001$), years	Разница в медиане выживаемости в сравнении с КТ + МРТ с гадооксевой кислотой, лет* / Difference in median survival rate compared to CT + MRI with gadoxetic acid, years*
КТ / CT	1,06 (1,01–1,11)	3,7
КТ + МРТ с Gd / CT + MRI with GBCA	2,51 (2,35–2,70)	2,3
КТ + МРТ с гадооксевой кислотой / CT + MRI with gadoxetic acid	4,80 (4,63–5,01)	–

* $p < 0,001$.

Таблица 9

Итоговые затраты на 1 пациента при диагностике гепатоцеллюлярного рака

Table 9

Total costs per 1 patient for hepatocellular carcinoma diagnosis

Метод диагностики / Diagnostic method	Стоимость КТ, руб. / Cost of CT, rub.	Стоимость МРКС, руб. / Cost of GBCA, rub.	Стоимость лечения, руб. / Cost of treatment, rub.	Итоговая стоимость, руб. / Total cost, rub.
КТ / CT	7027	–	42 305	49 332
КТ + МРТ с Gd / CT + + MRI with GBCA	7027	2118	54 342	63 486
КТ + МРТ с гадооксевой кислотой / CT + MRI with gadoxetic acid	7027	7840	56 471	71 338

Примечание. МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство.**Note.** GBCA – gadolinium-based contrast agent.

Таблица 10

Результаты анализа «затраты–эффективность»

Table 10

Results of cost-effectiveness analysis

Метод диагностики / Diagnostic method	Медиана выживаемости, лет / Median survival rate, years	Итоговая стоимость, руб. / Total cost, rub.	Коэффициент «затраты– эффективность» / Cost-effectiveness ratio
КТ / CT	1,1	49 332	46 540
КТ + МРТ с Gd / CT + MRI with GBCA	2,5	63 486	25 293
КТ + МРТ с гадооксевой кислотой / CT + MRI with gadoxetic acid	4,8	71 338	14 862

затрат на достижение 1 года жизни в сравнении с КТ + МРТ с Gd, а также в сравнении с КТ (табл. 10).

При расчете инкрементальных показателей «затраты–эффективность» были получены следующие результаты:

– если пациенту вместо КТ + МРТ с Gd провести более эффективную диагностику КТ + МРТ с гадооксевой кислотой, применение которой может позволить увеличить общую выживаемость на 2,3 года, то затраты на каждый дополнительный год жизни составят всего 3429 руб.;

Значения инкрементальных показателей «затраты–эффективность», рассчитанные для методов диагностики гепатоцеллюлярного рака

Table 11

Incremental cost-effectiveness ratios calculated for hepatocellular carcinoma diagnostic methods

Методы диагностики / Diagnostic method	Разница в эффективности, лет жизни / Difference in efficiency, life years	Разница в итоговой стоимости, руб. / Difference in total cost, rub.	Инкрементальный показатель затраты- эффективность / Incremental cost-effectiveness ratio
КТ + МРТ с гадооксеновой кислотой против КТ + МРТ с Gd / MRI with gadoxetonic acid vs. CT + MRI with GBCA	2,3	7852	3429
КТ + МРТ с гадооксеновой кислотой против КТ / MRI with gadoxetonic acid vs. CT	3,7	22 006	5884
КТ + МРТ с Gd против КТ / CT + MRI with GBCA vs. CT	1,4	14 154	9762

– если пациенту вместо КТ выполнить диагностику ГЦР при помощи КТ + МРТ с гадооксеновой кислотой, то медиана выживаемости может увеличиться на 3,7 года, а затраты на каждый дополнительный год жизни составят 5884 руб.;

– если пациенту вместо КТ провести КТ + МРТ с Gd, это приведет к увеличению медианы выживаемости на 1,4 года, при этом стоимость дополнительного года жизни составит 9762 руб.

Таким образом, схема диагностики КТ + МРТ с гадооксеновой кислотой характеризуется самым низким значением инкрементального показателя «затраты–эффективность», т.е. требует меньше дополнительных затрат на достижение 1 дополнительного года жизни (табл. 11).

Ограничения исследования

В основу выполненных расчетов экономической эффективности легли результаты ретроспективного когортного исследования T.W. Kang et al. (2020 г.), проведенного среди пациентов в Южной Корее. В связи с этим при интерпретации результатов нашего фармакоэкономического анализа следует учитывать все ограничения указанного исследования.

Факторы риска развития ГЦР, структура здравоохранения и подходы к лечению ГЦР в Южной Корее могут отличаться от таковых в Российской Федерации. Например, диагностическая эффективность МРТ с гадооксеновой кислотой может быть различной у пациентов с неалкогольным циррозом печени, связанным со стеатогепатитом и другими фоновыми заболеваниями печени. Также на выживаемость при ГЦР могут влиять следующие факторы: наличие и степень нарушения функции печени, специализация и оснащение клиники, в которой

лечится или наблюдается пациент, используемые методы лечения (в Южной Корее в основном проводят резекцию или радиочастотную абляцию, а не пересадку печени).

Заключение

Результаты проведенного фармакоэкономического исследования показали, что схема КТ + МРТ с гадооксеновой кислотой является наиболее эффективным комплексом исследований для диагностики ГЦР, поскольку ее применение позволило достичь почти у 50% пациентов практически 5-летней выживаемости (4,8 года), что статистически значимо выше, чем при использовании схем КТ + МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС (2,3 года) и КТ (3,7 года).

Схема обследования с гадооксеновой кислотой является доминантной для диагностики ГЦР, поскольку характеризуется статистически значимо более высокой медианой выживаемости, а также наименьшим количеством затрат на достижение 1 года жизни (14 862 руб.) по сравнению с КТ + МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС (25 293 руб.) или КТ (46 540 руб.). Кроме того, ее применение связано с меньшими дополнительными затратами на достижение 1 дополнительного года жизни.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что использование МРТ с гепатоспецифическим МРКС – гадооксеновой кислотой в дополнение к КТ с контрастированием является эффективным и экономически выгодным способом ранней диагностики ГЦР, что в свою очередь оказывает влияние на повышение резектабельности опухолей печени и общую выживаемость пациентов.

Литература [References]

- Coleman WB. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med*. 2003; 3(6): 573–88. <https://doi.org/10.2174/1566524033479546>.
- Lalazar G, Sanford MS. Fibrolamellar carcinoma: recent advances and unresolved questions on the molecular mechanisms. *Semin Liver Dis*. 2018; 38(1): 51–9. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621710>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69(1): 182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017; 11(4): 317–70. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>.
- Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. Злокачественные опухоли. 2021; 10(3s2–1): 450–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25>. [Breder VV, Balakhnin PV, Virshke ER, et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Malignant Tumors*. 2021; 10(3s2–1): 450–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25> (in Russ.).]
- Chagas AL, Kikuchi L, Herman P, et al. Clinical and pathological evaluation of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a single center study of 21 cases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015; 70(3): 207–13. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(03\)10](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(03)10).
- Jhaveri K, Cleary S, Audet P, et al. Consensus statements from a multidisciplinary expert panel on the utilization and application of a liver-specific MRI contrast agent (gadoteric acid). *Am J Roentgenol*. 2015; 204(3): 498–509. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.12399>.
- Kojiro M. 'Nodule-in-nodule' appearance in hepatocellular carcinoma: its significance as a morphologic marker of dedifferentiation. *Intervirology*. 2004; 47(3–5): 179–83. <https://doi.org/10.1159/000078470>.
- An C, Rhee H, Han K, et al. Added value of smooth hypointense rim in the hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI in identifying tumour capsule and diagnosing hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2017; 27(6): 2610–18. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4634-6>.
- Tang A. Using MRI to assess microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2020; 297(3): 582–3. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203376>.
- Zech CJ, Ba-Salamah A, Berg T, et al. Consensus report from the 8th international forum for liver magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2020; 30(1): 370–82. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06369-4>.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 68(2): 723–50. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>.
- 2018 Korean Liver Cancer Association – National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver*. 2019; 13(3): 227–99. <https://doi.org/10.5009/gnl19024>.
- Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(4): 302–10. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0019>.
- Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl. 4): 238–55. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.
- Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*. 2014; 3(3–4): 458–68. <https://doi.org/10.1159/000343875>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumors. *J Hepatol*. 2016; 65(2): 386–98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>.
- Клинические рекомендации «Рак печени (гепатоцеллюлярный)», 2020. URL: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_pecheni.pdf (дата обращения 18.08.2021). [Clinical guidelines "Hepatocellular carcinoma". Available at: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_pecheni.pdf (accessed August 18, 2021) (in Russ.).]
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(8): 1386–422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>.
- Zech C, Grazioli L, Jonas E, et al. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur Radiol*. 2009; 19(Suppl. 3): 753–63. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1432-4>.
- Lee JM, Kim MJ, Phongkitkarun S, et al. Health economic evaluation of Gd-EOB-DTPA MRI vs ECCM-MRI and multi-detector computed tomography in patients with suspected hepatocellular carcinoma in Thailand and South Korea. *J Med Econ*. 2016; 19(6): 759–68. <https://doi.org/10.3111/13696998.2016.1171230>.
- Nishie A, Goshima S, Haradome H, et al. Cost-effectiveness of EOB-MRI for hepatocellular carcinoma in Japan. *Clin Ther*. 2017; 39(3): 738–50.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.006>.
- Kang TW, Kong SY, Kang D, et al. Use of gadoteric acid-enhanced liver MRI and mortality in more than 30000 patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide analysis. *Radiology*. 2020; 295(1): 114–24. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020190639>.



Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности

Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г.

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии, ул. Островитянова, 1, стр. 10, Москва, 117997, Российская Федерация

Кудрявцев Юрий Сергеевич, врач-рентгенолог Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0003-0038-6815>

Берегов Михаил Михайлович, врач-рентгенолог Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>

Бердалин Александр Берикович, к. м. н., ст. науч. сотр. Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

Лелюк Владимир Геннадьевич, д. м. н., профессор, руководитель Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

Резюме

Цель: сравнение результатов стадирования тяжести вирусной пневмонии при COVID-19 по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с использованием «эмпирической» визуальной шкалы КТ 0–4 и балльной шкалы Chest CT Severity Score (CT-SS), а также оценка их прогностической ценности.

Материал и методы. Проанализированы результаты КТ органов грудной клетки и клиничко-анамнестические сведения о госпитализированных в перепрофилированный для лечения новой коронавирусной инфекции неспециализированный центр. Анализ компьютерных томограмм органов грудной клетки проводился двумя врачами-рентгенологами с использованием шкал КТ 0–4 и CT-SS.

Результаты. Динамика изменений тяжести поражения паренхимы легких с использованием обеих шкал оказалась сходной: установлено, что максимальная выраженность изменений легочной ткани регистрировалась на 5-е сутки заболевания. В случаях летального исхода имело место достоверно более обширное вовлечение паренхимы легких в момент госпитализации в центр, чем у выздоровевших, что также было справедливо для обеих систем оценки КТ-данных. Обе шкалы продемонстрировали сопоставимую диагностическую и прогностическую ценность: статистически значимых различий чувствительности, специфичности и предсказательной ценности летального исхода выявлено не было. И КТ 0–4, и CT-SS основаны на оценке объема пораженной легочной ткани, но при применении шкалы КТ 0–4 в некоторых случаях использовались дополнительные критерии: наличие гидроторакса, определение максимального балла по наиболее пораженному легкому. Не у всех пациентов с выраженной КТ-картиной вирусной пневмонии имел место смертельный исход, что может свидетельствовать о наличии других факторов, повышающих его вероятность.

Заключение. Шкалы оценки тяжести поражения легочной ткани КТ 0–4 и CT-SS продемонстрировали схожую прогностическую ценность. Большая тяжесть поражения паренхимы легких, оцененная по обеим КТ-шкалам, значимо чаще приводила к летальному исходу.

Ключевые слова: COVID-19; компьютерная томография; вирусная пневмония; стадирование пневмонии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(5): 296–303. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>

Для корреспонденции: Берегов Михаил Михайлович, E-mail: mikhailberegov@gmail.com

Статья поступила 16.09.2021

После доработки 14.10.2021

Принята к печати 15.10.2021

Comparison of the Main Staging Systems for Assessing the Severity of Lung Injury in Patients with COVID-19 and Evaluation of Their Predictive Value

Yuri S. Kudryavtsev, Mikhail M. Beregov, Alexander B. Berdalin, Vladimir G. Lelyuk

Radiology and Clinical Physiology Research Center, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, ul. Ostrovityanova, 1, str. 10, Moscow, 117997, Russian Federation

Yuri S. Kudryavtsev, Radiologist, Radiology and Clinical Physiology Research Center, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0038-6815>

Mikhail M. Beregov, Radiologist, Radiology and Clinical Physiology Research Center, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>

Alexander B. Berdalin, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, Radiology and Clinical Physiology Research Center, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

Vladimir G. Lelyuk, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Radiology and Clinical Physiology Research Center, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

Abstract

Objective: to compare the results of staging the severity of viral pneumonia in patients with COVID-19 based on the results of chest computed tomography (CT) using the empirical visual scale CT 0–4 and chest CT severity score (CT-SS) point scale, as well as to assess their prognostic value.

Material and methods. Chest CT scans and anamnestic data in patients hospitalized to a non-specialized center repurposed for the treatment of new coronavirus infection, were analyzed. Chest CT analysis was performed by two radiologists using CT 0–4 and CT-SS scales.

Results. The time course of changes in the severity of lung parenchymal lesions, by using both scales, was found to be similar: the maximum magnitude of lung tissue changes was recorded on day 5 of the disease. In cases of death, there was a significantly more extensive lung parenchymal involvement at admission to the center than in recovered patients, which was also true for both CT data assessment systems. Both scales demonstrated comparable diagnostic and prognostic value: there were no statistically significant differences in sensitivity, specificity, and predictive value of a fatal outcome. Both the CT 0–4 scales and the CT-SS are based on the estimation of the volume of the affected lung tissue, but when the CT 0–4 scale was employed, additional criteria were used in some cases: the presence of hydrothorax and the determination of the maximum score for the most affected lung. Not all patients with a pronounced CT picture of viral pneumonia had a fatal outcome, which may indicate the presence of other factors that increase its risk.

Conclusion. Both CT 0–4 and CT-SS scales have similar predictive values. The greater severity of parenchymal damage assessed by these CT scales was associated with the higher mortality rate.

Keywords: COVID-19; computed tomography; viral pneumonia; pneumonia staging.

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

For citation: Kudryavtsev YS, Beregov MM, Berdalin AB, Lelyuk VG. Comparison of the main staging systems for assessing the severity of lung injury in patients with COVID-19 and evaluation of their predictive value. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(5): 296–303 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>

For corresponding: Mikhail M. Beregov, E-mail: mikhailberegov@gmail.com

Received September 16, 2021

Revised October 14, 2021

Accepted October 15, 2021

Введение

В конце 2019 г. население планеты и медицинское сообщество столкнулись с проблемой новой инфекции, обусловленной коронавирусом, получившим официальное название SARS-CoV-2. Развивающееся при ней заболевание получило

название COVID-19. Уже в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эпидемию, вызванную новым коронавирусом, глобальной пандемией.

В связи с быстрым увеличением количества заболевших в медицинских учреждениях, пере-

профилированных для лечения вирусной пневмонии, возникли трудности диагностики COVID-19. Стандартными методами выявления инфекции стали ПЦР-тестирование и компьютерная томография (КТ) легких. ПЦР-диагностика предполагает отсроченное получение результатов (как правило, не менее 2 ч), что затрудняло быстрое подтверждение заражения и увеличивало задержку оказания помощи [1].

Во многом из-за этого КТ легких стала одним из наиболее эффективных методов первичной диагностики и оценки степени тяжести заболевания. По мнению ряда авторов, даже при ложноотрицательных результатах ПЦР-тестирования и отсутствии клинической симптоматики КТ способна регистрировать изменения легочной ткани, характерные для COVID-19 [2].

Компьютерная томография приобрела ключевую роль в определении наличия, характера и выраженности поражения легких, что позволило прогнозировать клиническое течение заболевания, выявлять сопутствующие патологические изменения (наряду с другими инструментальными методами диагностики), своевременно диагностировать развитие осложнений, а также осуществлять объективный контроль эффективности лечения.

Практически с самого начала пандемии были предложены различные подходы к определению вирусной пневмонии при COVID-19, а также степени поражения легочной ткани с помощью КТ. Так, в марте 2020 г. группа радиологов из Голландии разработала стандартизованную классификацию КТ-признаков для лиц с подозрением на инфекцию COVID-19 – CO-RADS [3]. В свою очередь, для ранжирования степени выраженности поражения легких широкое распространение получили балльная система оценки Chest CT Severity Score (CC-SS) и «эмпирическая» процентная визуальная шкала (КТ 0–4) [4, 5].

Целью настоящей работы являлось сравнение результатов стадирования тяжести вирусной пневмонии при COVID-19 по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки с использованием «эмпирической» визуальной шкалы КТ 0–4 и балльной шкалы CC-SS, а также оценка их прогностической значимости.

Материал и методы

В исследование были включены сведения о 635 пациентах, госпитализированных в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России с 13 апреля 2020 г. по 28 мая 2020 г. в период перепрофилирования учреждения для лечения новой коронавирусной инфекции. Всем поступившим больным было выполнено КТ-исследование органов грудной клетки – от 1 до 7 раз за время пребывания пациента в стационаре.

Из 635 обследованных 351 (55,3%) – мужчины в возрасте от 20 до 92 лет (средний возраст 57 лет), 284 (44,7%) – женщины в возрасте от 23 до 100 лет (средний возраст 63 года). Средний возраст всех пациентов в исследовании составил 59 лет (от 20 до 100 лет, стандартное отклонение 155 лет). Умерли 53 человека: 37 (69,8%) мужчин и 16 (30,2%) женщин.

Медиана интервала между моментом манифестации симптоматики и моментом госпитализации составила 7 сут (1-й и 3-й квартили – 5 и 10 сут соответственно).

Сканирование осуществляли на максимальном вдохе в положении пациента лежа на спине и с поднятыми руками на компьютерном томографе GE Optima CT 660 (General Electric Healthcare, США). Во время исследования напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ с автоматической модуляцией силы тока, с коллимацией и толщиной среза 0,6 мм и реконструкцией с легочным и мягкотканым ядрами свертки. Направление сканирования – от верхушек легких к диафрагме.

В результате был сформирован массив данных КТ органов грудной клетки, объединивший результаты 1460 исследований. Данные компьютерной томографии были ретроспективно проанализированы командой врачей-рентгенологов из 12 человек (каждое исследование независимо оценивалось двумя специалистами).

Использовали две системы оценки – балльную CT-SS [4] и получившую широкое распространение в России «эмпирическую» визуальную шкалу КТ 0–4 [5].

«Эмпирическая» визуальная шкала предполагает разделение на пять степеней:

- КТ-0 – отсутствие характерных проявлений;
- КТ-1 – минимальный объем (распространенность менее 25% объема легких);
- КТ-2 – средний объем (распространенность 25–50% объема легких);
- КТ-3 – значительный объем (распространенность 50–75% объема легких);
- КТ-4 – субтотальный объем (распространенность более 75% объема легких).

По шкале CC-SS степень тяжести изменений в легких определяли путем суммирования индивидуальных баллов по 20 областям легких; 0, 1 и 2 балла присваивали для каждой области, если уплотнение паренхимы легких затрагивало 0%, менее 50%, 50% и более каждой области соответственно (таким образом, суммарная оценка варьировала в диапазоне от 0 до 40). Сведения обо всех исследованиях и результаты оценок после формализации были преобразованы в электронную таблицу.

Для описания величин с непрерывным распределением использовали медиану и квартили, с целью графического отражения интервальной оценки

пропорций применяли 95% доверительные интервалы (ДИ).

Для определения прогностической ценности каждой из шкал проводили регрессионный анализ и ROC-анализ (receiver operator characteristic), где в качестве бинарного признака принимали исход отдельно взятого клинического случая («выздоровление» или «летальный исход»). Оптимальное значение отсечки в ROC-анализе вычисляли как J-статистику Юдена (значение чувствительности и значение специфичности – 1). Также определяли суммарное значение площади под кривой (area under curve, AUC).

При сравнении чувствительности, специфичности и положительной предсказательной ценности использовали z-критерий для сравнения двух соотношений. Уровень р-значений, при которых отвергалась нулевая гипотеза, составлял $< 0,05$.

Результаты

При регрессионном анализе значение площади под ROC-кривой для оценки по шкале CT-SS составило 0,717 (пороговое значение 19 баллов),

для оценки по шкале КТ 0–4 – 0,718 (пороговое значение 3 балла).

Анализ динамики объема поражения легких в группе пациентов с последующим летальным исходом свидетельствовал о достоверно большем вовлечении паренхимы на всем протяжении пребывания в стационаре. Выявленная закономерность отмечена при оценке степени изменений как по CT-SS, так и по КТ 0–4 (отсутствует пересечение 95% ДИ для соотношений групп пациентов практически на всем протяжении наблюдения) (рис. 1, 2).

Также на рисунках 1, 2 наблюдается визуальное сходство динамики изменений тяжести поражения паренхимы по обеим шкалам. Это подтверждается значимой корреляцией трендов оценки по каждой из шкал (коэффициент детерминации при построении регрессионной модели составил 0,9; $p < 0,01$).

Тем не менее при перекрестном анализе шкал CT-SS и КТ 0–4 было выявлено, что оценки по ним необязательно линейно зависимы. Несмотря на то что обе шкалы опираются главным образом на объем поражения легких, лица с идентичной

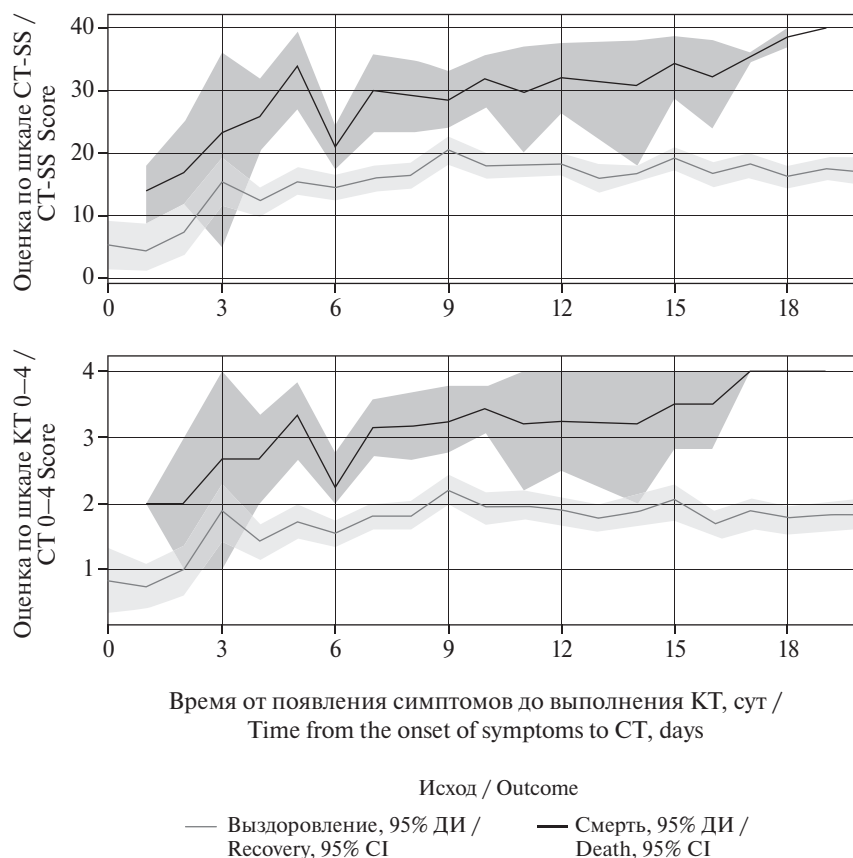


Рис. 1. Динамика объема поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) от момента манифестации симптомов до выполнения КТ

Fig. 1. Line plots for the time course of lesion volume changes according to computed tomography (CT) data from the onset of symptoms to CT

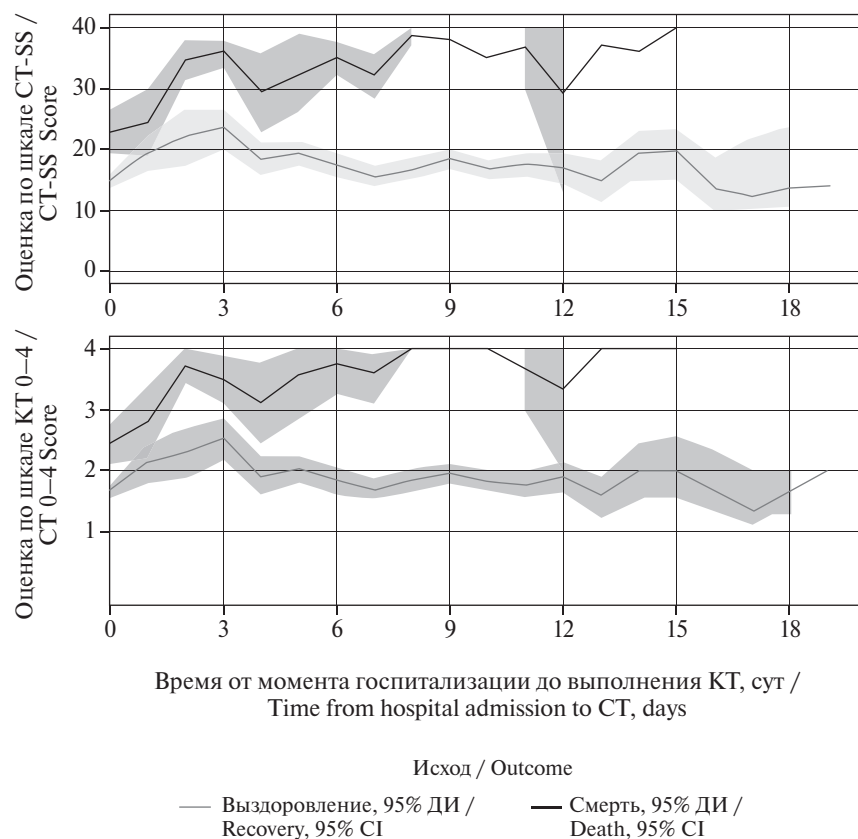


Рис. 2. Динамика объема поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) от момента поступления до выполнения КТ

Fig. 2. Line plots for the time course of lesion volume changes according to computed tomography (CT) data from admission to CT

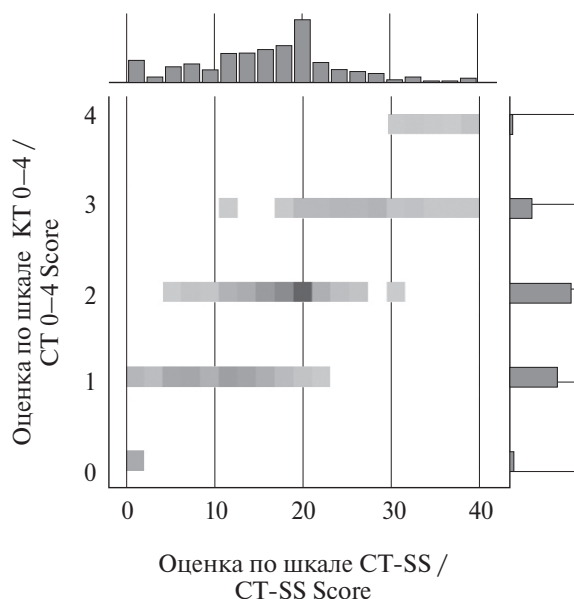


Рис. 3. Сопоставление результатов оценки выраженности изменений в легких по шкалам CT-SS и КТ 0–4 (гистограммы с тепловой картой)

Fig. 3. Bivariate heatmap with histograms for CT-SS and CT 0–4 assessments of lung parenchyma involvement

оценкой поражения по CT-SS могут попадать в разные категории по КТ 0–4 (например, пациенты с 20 баллами по CT-SS могли получить оценки 1, 2 и 3 по КТ 0–4 (рис. 3). В основном это обусловлено тем, что классификация по КТ 0–4 подразумевает получение учитываемого значения по результатам ранжирования процесса в наиболее пострадавшем легком.

При ROC-анализе с определением оптимальной отсечки как J по Юдену чувствительность и специфичность для определения по шкале CT-SS составили 63% и 81% соответственно, значение прогностической ценности для летального исхода – 23%, оптимальное значение отсечки – 22 балла. Чувствительность и специфичность для результатов ранжирования по шкале КТ 0–4 составили 51% и 84% соответственно, значение прогностической ценности для летального исхода – 23%, оптимальное значение отсечки – 3 балла (рис. 4).

При сравнении чувствительности, специфичности и прогностической ценности летального исхода для каждой из шкал с учетом оптимального значения отсечки статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,1$).

Сходство графиков изменения объема поражения легких по данным КТ как от момента поступления, так и от момента манифестации клинической симптоматики обусловлено относительно небольшой вариабельностью временного промежутка между появлением симптомов и госпитализацией в стационар. В среднем этот интервал составлял 7 сут (рис. 5).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы столкнулись с рядом ограничений при анализе тяжести и динамики поражения легочной ткани по данным КТ, прежде всего сопряженных с возможными неточностями ряда признаков.

В первую очередь, в обработку были включены анамнестические сведения, предоставленные пациентами (информация о сроках начала симптоматики), детализация и коррекция которых оказались невозможными из-за специфики работы учреждения в разгар эпидемии.

Интерпретация КТ-исследований осуществлялась одним и тем же врачом с использованием обеих шкал (CT-SS и КТ 0–4), что не позволяет исключить, что оценка тяжести может быть неточной, поскольку на результаты анализа по КТ 0–4 могли влиять таковые по CT-SS. Частично это должно быть нивелировано независимой оценкой каждого из исследований двумя специалистами. Однако нельзя исключать, что ошибочные результаты могли быть повторены.

Также следует отметить тот факт, что весной 2020 г. в соответствии с актуальными на тот момент методическими рекомендациями Департамента здравоохранения в оценке по шкале КТ 0–4 учитывалось наличие или отсутствие гидроторакса, присутствие которого являлось одним из критериев повышения степени тяжести с КТ-3 до КТ-4. Кроме того, оценка по КТ 0–4 зависела от объема вовлеченной в воспалительный процесс паренхимы наиболее пораженного легкого. В системе CT-SS учитывалось только поражение легочной ткани, а финальная оценка представляла собой сумму баллов в условных 20 областях обоих легких [4].

На графиках (рис. 1, 2) можно видеть, что тяжесть поражения паренхимы нарастала к 5-м суткам от момента появления клинической симптоматики, далее примерно до 10-х суток заболевания значительно не изменялась, что соответствовало стадии разгара. В ряде исследований отмечается, что максимальные изменения паренхимы наступали на 10-й день с последующим плато и дальнейшим регрессом либо позже, на 13-й день, что в целом хорошо согласуется со сроками развития иммунного ответа [6, 7]. В нашей работе динамика по обеим шкалам оказалась примерно одинакова.

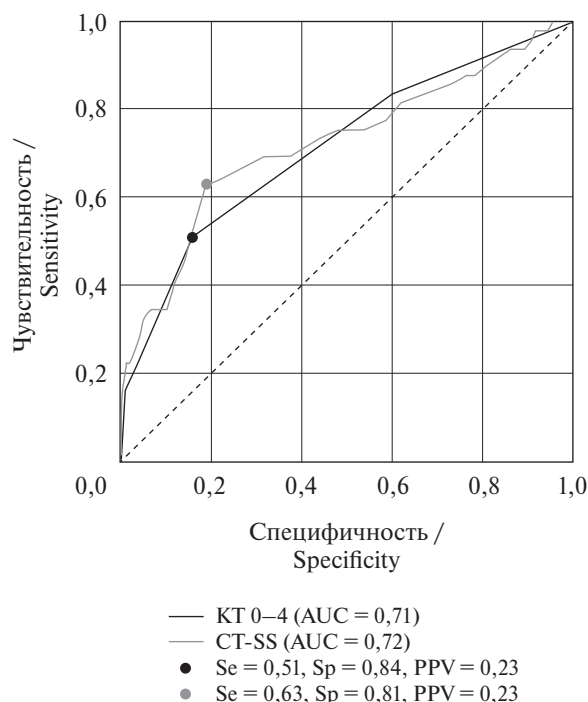


Рис. 4. ROC-кривые для оценки прогностической ценности шкальных оценок CT-SS и КТ 0–4 в прогнозировании летальных исходов

Fig. 4. ROC curves for assessing the predictive value of the CT-SS and CT 0–4 scale scores in predicting mortality

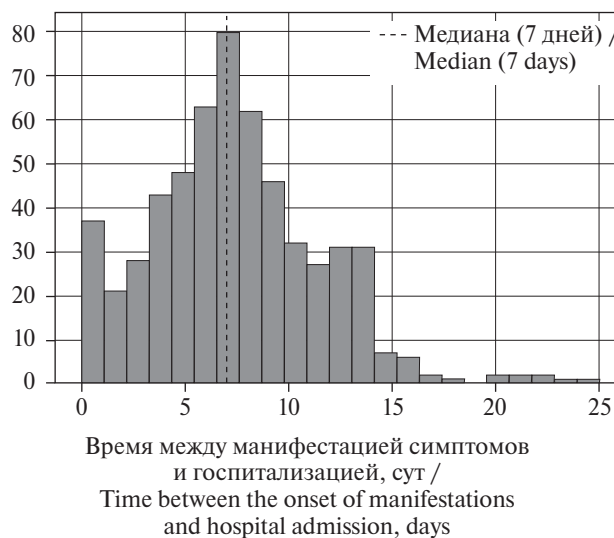


Рис. 5. Гистограмма распределения выявленных случаев по времени между клинической манифестацией COVID-19 и госпитализацией в стационар

Fig. 5. Histogram for time intervals between the moment of COVID-19 symptoms manifestation and hospital admission

В результате проведенной оценки динамики объема поражения легких по данным КТ от момента манифестации симптомов и от момента госпитализации в стационар было зарегистрировано, что

у лиц, которые изначально поступали с более высокой степенью поражения, вероятность летального исхода была выше. Это хорошо прослеживается на приведенных графиках (рис. 1, 2) и подтверждается опубликованными работами других авторов [5, 6, 8]. В то же время у пациентов с изначально меньшей степенью поражения легочной ткани после 10 сут болезни значительного увеличения объема поражения легких в динамике не выявлено. Это положение справедливо для обеих шкал оценки.

Важно отметить, что зависимость вероятности смертельного исхода от тяжести поражения легких не абсолютна, так как не все пациенты с наиболее тяжелым поражением легочной ткани, выявленным при поступлении, умирали. Это подтверждает опубликованные ранее сведения о том, что поражающие факторы коронавирусной инфекции не ограничиваются только тяжелой системной гипоксией. Согласно обобщенным данным ряда исследований [9, 10] можно констатировать, что причина смерти при тяжелом течении COVID-19 связана не только с дыхательной недостаточностью, но и с широким спектром других причин развития осложнений, в частности острой сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, септического шока, тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения и т.д. [11]. Среди причин этих серьезных осложнений рассматривается специфическое вирусное поражение эндотелия (в частности, аутоиммунной природы или как следствие цитокинового шторма), вызывающее характерную для COVID-19 микроангиопатию [12].

Следует обратить внимание на то, что медиана интервала между моментами манифестации симптомов и госпитализации в стационар составляет 7 сут. Это можно объяснить тем, что, как правило, фаза разгара болезни наступает на 7–10-е сутки от начала заболевания. Именно в эти сроки усугубление состояния заболевшего вынуждает его обратиться за помощью. Важно также отметить, что в анализируемой когорте наблюдается разброс сроков поступления в стационар: некоторые

пациенты поступали сразу же на 1-е сутки, другие – через 2 нед и позднее. Отчасти данное обстоятельство можно объяснить тем, что первичные симптомы, возможно, были восприняты больными как проявления обычной острой респираторной вирусной инфекции, и только через неделю присоединилась симптомы, более характерные для COVID-19, например потеря обоняния, затруднение дыхания и т.д.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что обе шкалы оценки тяжести поражения легочной ткани по результатам КТ (КТ 0–4 и CT-SS) сравнимы по своей прогностической ценности, при их применении для прогнозирования летального исхода значимой разницы не отмечено. С клинической точки зрения принципиальных различий при выборе между оценкой поражения легких по КТ 0–4 или CT-SS не выявлено.

Подтверждены ранее опубликованные сведения, свидетельствующие об учащении летальных исходов у лиц с большим объемом поражения легких в дебюте COVID-19-ассоциированной пневмонии, регистрируемой при КТ органов грудной клетки. У пациентов с легкой степенью поражения легких количество смертельных исходов было значительно ниже. Причем это справедливо как в случаях, когда КТ легких выполнялась в день манифестации клинической симптоматики, так и в случаях, когда пациент был госпитализирован (а соответственно, и обследован) в более поздние сроки заболевания. Более высокая тяжесть по результатам шкальных оценок КТ на момент госпитализации является предиктором дальнейшего увеличения объема пораженной ткани легких. Тяжесть поражения легочной ткани нарастала к 5–10-м суткам от момента развития клинических симптомов. Интервал между манифестацией клинических проявлений и госпитализацией характеризуется значительной вариабельностью, его медианное значение составляет 7 сут, что соответствует средним срокам разгара заболевания.

Литература [References]

- Giri B, Pandey S, Shrestha R, et al. Review of analytical performance of COVID-19 detection methods. *Anal Bioanal Chem.* 2021; 413(1): 35–48. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02889-x>.
- Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020; 296(2): E115–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>.
- Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS: a categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19 – definition and evaluation. *Radiology.* 2020; 296(2): E97–104. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>.
- Yang R, Li X, Liu H, et al. Chest CT Severity Score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiol. Cardiothorac Imaging.* 2020; 2(2): e200047. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200047>.
- Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(6): 7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>. [Morozov SP, Gomboleviskiy VA, Chernina VYu, et al. Prediction of lethal outcomes in covid-19 cases based on the results chest computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases.*

- 2020; 98(6): 7–14 (in Russ.).
<https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>]
6. Francone M, lafrate F, Masci GM, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. 2020; 30(12): 6808–17.
<https://doi.org/10.1007/s00330-020-07033-y>.
 7. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020; 295(3): 715–21.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.
 8. Feng Z, Yu Q, Yao S, et al. Early prediction of disease progression in COVID-19 pneumonia patients with chest CT and clinical characteristics. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 1–9.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-18786-x>.
 9. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2021; 49(1): 15–28.
<https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1>.
 10. Rodríguez C, Luque N, Blanco I, et al. Pulmonary endothelial dysfunction and thrombotic complications in patients with COVID-19. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021; 64(4): 407–15.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0359PS>.
 11. Jain U. Effect of COVID-19 on the organs. *Cureus*. 2020; 12(8): e9540. <https://doi.org/10.7759/cureus.9540>.
 12. Jin Y, Ji W, Yang H, et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 293.
<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>.



Гигантская ангиомиолипома почки на примере клинических наблюдений

Ядренцева С.В.^{1, 2}, Нуднов Н.В.³, Гасымов Э.Г.⁴

¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Староволынская, 10, Москва, 121352, Российская Федерация

² ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы, ул. Средняя Калитниковская, 28, стр. 1, Москва, 109029, Российская Федерация

³ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, ул. Профсоюзная, 86, стр. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

⁴ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А, Москва, 121359, Российская Федерация

Ядренцева Светлана Владимировна, к. м. н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, врач-рентгенолог консультативного отдела ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» ДЗМ;
<http://orcid.org/orcid.org/0000-0002-2566-9881>

Нуднов Николай Васильевич, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе, заведующий научно-исследовательским отделом комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России;
<http://orcid.org/orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Гасымов Эмиль Гадирович, врач-ординатор ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации;
<http://orcid.org/orcid.org/0000-0001-6430-9590>

Резюме

Приведены два клинических наблюдения пациентов с гигантскими ангиомиолипомами (АМЛ) почек, одна из которых имела осложненное течение вследствие внутриопухолевого кровоизлияния. Описаны ключевые диагностические критерии при применении компьютерной томографии (КТ), а также отличительные особенности других новообразований, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику. Схожая клиническая картина и морфологические характеристики различных новообразований почек могут вызвать определенные диагностические трудности, однако тщательно собранный анамнез и отличительные критерии позволяют идентифицировать АМЛ. КТ брюшной полости с контрастным усилением вследствие высокой чувствительности и специфичности является эффективным методом визуализации в выявлении и дифференциальной диагностике гигантских АМЛ почек.

Ключевые слова: гигантская ангиомиолипома; внутриопухолевое кровоизлияние; компьютерная томография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ядренцева С.В., Нуднов Н.В., Гасымов Э.Г. Гигантская ангиомиолипома почки на примере клинических наблюдений. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(5): 304–10. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-304-310>

Для корреспонденции: Нуднов Николай Васильевич, E-mail: nudnov@rncrr.ru

Статья поступила 04.05.2021

После доработки 28.09.2021

Принята к печати 29.09.2021

Giant Renal Angiomyolipoma by the Example of Clinical Cases

Svetlana V. Yadrentseva^{1, 2}, Nikolay V. Nudnov³, Emil' G. Gasymov⁴

¹ Clinical Hospital No. 1, Presidential Administration of the Russian Federation, ul. Starovolynskaya, 10, Moscow, 121352, Russian Federation

² Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, ul. Srednyaya Kalitnikovskaya, 28, str. 1, Moscow, 109029, Russian Federation

³ Russian Scientific Center of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Profsoyuznaya, 86, str. 1, Moscow, 117997, Russian Federation,

⁴ Central State Medical Academy, Presidential Administration of the Russian Federation, ul. Marshala Timoshenko, 19, str. 1A, Moscow, 121359, Russian Federation

Svetlana V. Yadrentseva, Cand. Med. Sc., Radiologist, Radiology Department, Clinical Hospital No. 1, Presidential Administration of the Russian Federation; Radiologist, Advisory Department, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies;

<http://orcid.org/0000-0002-2566-9881>

Nikolay V. Nudnov, Dr. Med. Sc., Professor, Deputy Director for Research, Head of Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology;

<http://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Emil' G. Gasymov, Resident Physician, Central State Medical Academy, Presidential Administration of the Russian Federation;

<http://orcid.org/0000-0001-6430-9590>

Abstract

The paper presents two clinical cases of patients with giant renal angiomyolipomas (AML), in one of whom its course was complicated by intratumoral hemorrhage. It describes key diagnostic criteria for computed tomography (CT), as well as the distinctive features of other neoplasms that should undergo a differential diagnosis. The similar clinical presentations and morphological characteristics of different renal neoplasms can cause certain diagnostic difficulties; however, the carefully collected historical data and distinctive criteria allow AML to be identified. Due to its high sensitivity and specificity, abdominal contrast-enhanced CT is an effective imaging technique in the detection and differential diagnosis of giant renal AML.

Keywords: giant angiomyolipoma; intratumoral hemorrhage; computed tomography.

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

For citation: Yadrentseva SV, Nudnov NV, Gasymov EG. Giant renal angiomyolipoma by the example of clinical cases. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(5): 304–10 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-304-310>

For corresponding: Nikolay V. Nudnov, E-mail: nudnov@rncrr.ru

Received May 4, 2021

Revised September 28, 2021

Accepted September 29, 2021

Введение

На современном этапе ввиду широкого применения методов лучевой диагностики, в частности компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования, значительно увеличилась частота обнаружения различных новообразований почек, широко варьирующих по размерам, строению, морфологическим характеристикам, степени агрессивности [1].

Одно из наиболее часто встречающихся доброкачественных новообразований почки – ангиомиолипома (АМЛ), известная также как почечная гамартома. Гистологически она представляет собой комплексную мезенхимальную опухоль, состоящую из измененных сосудов, жировой ткани, веретенообразных гладкомышечных клеток в различных пропорциях [2, 3]. АМЛ относится к семейству периваскулярных эпителиоидно-клеточных опухолей, частота ее встречаемости составляет 2–6,4% среди всех новообразований почки [3] и около 0,3% в общей популяции. При этом гигантские АМЛ (гАМЛ) наблюдаются значительно реже. На текущий момент в литературе отсутствуют данные по частоте выявления гАМЛ, имеются лишь отдельные сообщения.

К гАМЛ относят образования размером более 10 см в диаметре [4–6]. Они могут развиваться как спорадически, так и в сочетании с генетическими заболеваниями, такими как туберозный склероз (ТС) и лимфангиолейомиоматоз [7]. АМЛ

у пациентов с туберозным склерозом, как правило, развиваются в молодом возрасте, отличаются продолжающимся ростом, обладая при этом более высоким темпом роста по сравнению со спорадическими АМЛ (в среднем 1,25 см против 0,19 см в год) и увеличиваясь в размерах вплоть до 4 см в год [8, 9].

У более чем половины больных с лимфангиолейомиоматозом наблюдаются почечные АМЛ: по данным разных авторов встречаемость составляет 54–70% [10, 11]. Множественные сопутствующие гамарты различных органов помимо АМЛ почек развиваются у 40% пациентов с ТС [7, 12–15]. ТС является аутосомно-доминантным заболеванием, поражающим сразу несколько органов, включая почки, головной мозг, сердце, легкие и кожу [13]. Как правило, новообразования в разных органах и тканях возникают в различном возрасте: в младенчестве и раннем детском возрасте наиболее часто выявляются гипоталамическая гамартома, субэпендимомы, рабдомиомы сердца, а также поражения кожи, в то время как ангиофиброма лица, периунгуальные фибромы, гамарты печени и сетчатки, а также почечные АМЛ развиваются у 80% пациентов к 25 годам и проявляются в более позднем возрасте из-за ускоренного роста и развития органов и тканей [7, 15].

При гАМЛ почек возможно развитие таких осложнений, как сдавление почечной ткани с нарушением их функции, формирование сосудистой аневризмы с последующим ее разрывом

и возникновением жизнеугрожающего кровотечения, что является наиболее частой причиной летального исхода среди молодых пациентов с ТС [13].

Лучевая диагностика имеет большое значение в выявлении новообразований почек и играет незаменимую роль в предоперационном планировании. Классическая АМЛ не вызывает трудностей при диагностике: ее отличительной характеристикой является содержание в структуре включений жировой плотности (менее –10 НУ). Введение контрастного вещества при КТ позволяет установить взаимоотношение опухоли с сосудами и прилежащими органами, характеристики выделительной и концентрационной функций почек [1]. Характерно накопление контрастного препарата мягкоткаными участками опухоли. При гАМЛ часто наблюдается деформация чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), наиболее четко визуализируемая в выделительную фазу.

При АМЛ крупных размеров встречаются внутриопухолевые кровоизлияния [4]. По данным МРТ жировая ткань имеет гиперинтенсивный сигнал на T1- и T2-взвешенных изображениях (ВИ) и гипоинтенсивный на T1-ВИ с подавлением сигнала от жира. При небольшом содержании жирового компонента эффективна магнитно-резонансная спектроскопия [16].

Эпителиоидная АМЛ является наиболее редким типом и, как правило, имеет значительные размеры (более 7 см в диаметре). Данный тип АМЛ обладает злокачественным потенциалом, при котором достаточно часто выявляются внутриопухолевые кровоизлияния и некротические изменения [17].

Дифференциальная диагностика. КТ брюшной полости вследствие ее распространенности, высокой чувствительности и специфичности является наиболее часто используемым методом визуализации в выявлении АМЛ, а также дифференциальной диагностике с иными новообразованиями почек [18]. В дифференциальный ряд входят опухоли, которые могут иметь в структуре жировые включения, такие как почечно-клеточный рак (ПКР), почечные липосаркомы, нефробластомы. Не во всех случаях можно однозначно судить о природе опухоли по данным методов лучевой диагностики, иногда для окончательного диагноза необходим гистопатологический анализ.

Основным диагностическим критерием АМЛ при КТ является наличие участков жировой плотности, однако в редких случаях жировые включения могут отмечаться и при ПКР. В данном случае следует обращать внимание на участки кальцификации, часто наблюдаемые при ПКР и крайне редко при АМЛ [4]. АМЛ с низким содержанием жира состоит преимущественно из гладкомышечных клеток,

ввиду чего обладает плотностью более +45 НУ и выглядит при контрастном усилении как гомогенное образование, в то время как ПКР – как гетерогенное. Помимо этого, при АМЛ с низким содержанием жира редко определяется псевдокапсула [4, 19]. Двусторонние АМЛ – один из главных диагностических признаков комплекса туберозного склероза (болезнь Бурневилля–Прингла) [20]. Спорадические гАМЛ имеют более правильную форму, в отличие от АМЛ, ассоциированных с генетическими заболеваниями, при которых АМЛ диффузно распространяются в почечной паренхиме.

Почечные липосаркомы (ПЛ), также как и гАМЛ, встречаются редко. Ввиду их крупных размеров и большого содержания жировой ткани могут возникнуть трудности при дифференциальной диагностике с гАМЛ. При ПЛ отмечается липоматозное поражение паренхимы почки с наличием перегородок в структуре. Помимо этого, в 30% случаев при ПЛ определяется кальцификация. Также признаком ПЛ является инвазия в прилежащие органы и сосуды, нечеткость контуров и сопутствующая лимфаденопатия [4, 21, 22].

Нефробластома (опухоль Вильмса) тоже может иметь жировые включения. Опухоль является эмбриональным раком почки, состоящим преимущественно из стромы и эпителия. Отличительная ее особенность – наиболее частая встречаемость среди детей младше 5 лет. Дополнительными ключевыми находками при исследовании являются забрюшинная лимфаденопатия, кровоизлияния в опухоль, асцит, а также инвазия почечных вен и/или нижней полой вены. Кроме того, следует быть настороженным в отношении вторичного поражения органов и тканей на фоне нефробластомы [23].

Тактика ведения АМЛ претерпела изменения вследствие стремительного развития транскатетерной эмболизации, различных хирургических техник, а также появления новых лекарственных препаратов, в частности ингибиторов мишени рифампицина у млекопитающих (mTOR) [24].

Жизнеугрожающим осложнением при АМЛ крупных размеров является забрюшинное кровотечение. Селективная эндоваскулярная эмболизация – распространенный вариант лечения крупных АМЛ. Помимо гемостатического эффекта преимущества данного метода состоят в уменьшении размеров опухоли, а также сохранении здоровой почечной паренхимы. Для эмболизации применяется чистый спирт, металлические спирали, трисакрил-желатиновые микросферы, а также бутил-2-цианоакрилат [25]. Оперативное вмешательство не рекомендуется в качестве метода выбора при гАМЛ. Показаниями к хирургической резекции и нефрэктомии являются крупный диаметр образования, его стремительный рост, наличие в структуре АМЛ аневризмы диаметром

более 5 мм, подозрение на злокачественную природу новообразования, а также риск геморрагических осложнений при невозможности выполнения эндоваскулярной эмболизации. При крупных АМЛ в случае сильного растяжения и ишемии почечной паренхимы и при нарушении выделительной функции выполняется нефрэктомия с последующей заместительной почечной терапией [26].

Консервативное лечение АМЛ диаметром более 3 см ингибиторами mTOR является методом выбора. Эффект эверолимуса на ТС-зависимые АМЛ был изучен в исследовании EXIST-2, в ходе которого объем АМЛ уменьшился более чем на 50% у 55% пациентов [27].

Приводим собственные клинические наблюдения.

Описание случая 1

Пациент М., 84 года, поступил в отделение экстренной медицинской помощи с жалобами на боли в животе. При сборе анамнеза больной не предъявлял специфических жалоб, кроме настоящей боли в животе и слабости, в том числе не упоминал об увеличении живота в размере и массы тела. В общем анализе крови обращала на себя внимание анемия средней степени тяжести (уровень гемоглобина 84 г/л), а также снижение гематокрита до 24,2%, в связи с чем было заподозрено внутреннее кровотечение.

При экстренном проведении КТ у пациента была выявлена крупная спорадическая гАМЛ, исходящая из левой почки, размером $103 \times 83 \times 145$ мм и объемом 950 см^3 (рис. 1). Она имела большое содержание жировой ткани, достаточно правильную форму и четкие контуры, не имела инвазии в прилежащие органы и сосуды, поэтому сложностей с дифференциальной диагностикой не было. Наблюдалась деформация ЧЛС в виде эктопии единичной чашечки, деформации лоханки, девиации хода мочеточника. В строме образования определялись кровоизлияния в виде неправильной формы включений плотностью +67 НУ, что свидетельствовало о спонтанном внутрикапсулярном разрыве опухоли. Также имелась выраженная тяжесть паранефральной клетчатки.

Учитывая возраст пациента, выбор дальнейшей тактики его ведения представлял определенные трудности. Было принято решение о проведении левосторонней нефрэктомии вследствие прогрессирующей кровопотери и усилившегося болевого синдрома. По результатам гистологического исследования опухоль соответствовала АМЛ.

Выявленная гАМЛ являлась случайной находкой у взрослого пациента. Опухоль не имела клинических проявлений до момента появления осложнения в виде спонтанного внутрикапсулярного кровоизлияния.

Описание случая 2

Пациентка Л., 38 лет, с туберозным склерозом, госпитализирована для выполнения плановой суперселективной эмболизации сосудов, участвующих в кровоснабжении единственной левой почки. В анамнезе 2 года назад была выполнена правосторонняя нефрэктомия по поводу спонтанного разрыва АМЛ. В настоящее время пациентка указывает на увеличение живота за последние несколько месяцев, каких-либо других жалоб не предъявляет. При поступлении уровень креатинина был в пределах нормальных значений (до 85 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 78 мл/мин, однако после выполнения селективной ангиографии и эмболизации сосудов с применением неионного йодсодержащего контрастного препарата уровень креатинина вырос до 165–188 мкмоль/л, СКФ снизилась до 29–32 мл/мин. В связи с этим при проведении контрольной КТ на следующий день после операции было принято решение ограничиться только нативной фазой сканирования.

На КТ была выявлена гАМЛ левой почки размером $120 \times 240 \times 370$ мм объемом 9200 см^3 , субтотально замещающая почечную паренхиму и оттесняющая прилежащие органы (рис. 2). В центральных отделах опухоли определялись включения металлической плотности – эмболизированные 1-я и 3-я поясничные артерии, участвовавшие в кровоснабжении гАМЛ. Дополнительной находкой было образование жировой плотности в печени, которое укладывается в рамки ТС. Как известно, у таких больных часто встречаются гамартумы иных локализаций помимо почек. Также характерным проявлением ТС у данной пациентки были двусторонние гАМЛ (правая почка с образованием удалена в анамнезе).

Обсуждение

В представленных клинических наблюдениях опухоли были доброкачественными, что подтверждено гистологическим исследованием. Диагностическими признаками доброкачественности образования является наличие жировой ткани, ровность контуров, отсутствие инвазии в прилежащие органы и признаков метастазирования. Несмотря на то что крупные жиросодержащие опухоли чаще являются доброкачественными, не стоит забывать о включении в дифференциальный ряд злокачественных образований (липосаркома, нефробластома) и о риске их малигнизации. Окончательный диагноз устанавливается по данным гистопатологического анализа.

Гигантские АМЛ богаты толстостенными кровеносными сосудами, которые склонны к разрыву и кровотечению, что приводит к увеличению риска кровотечений. Также при прогрессировании размеров таких опухолей отмечается увеличение

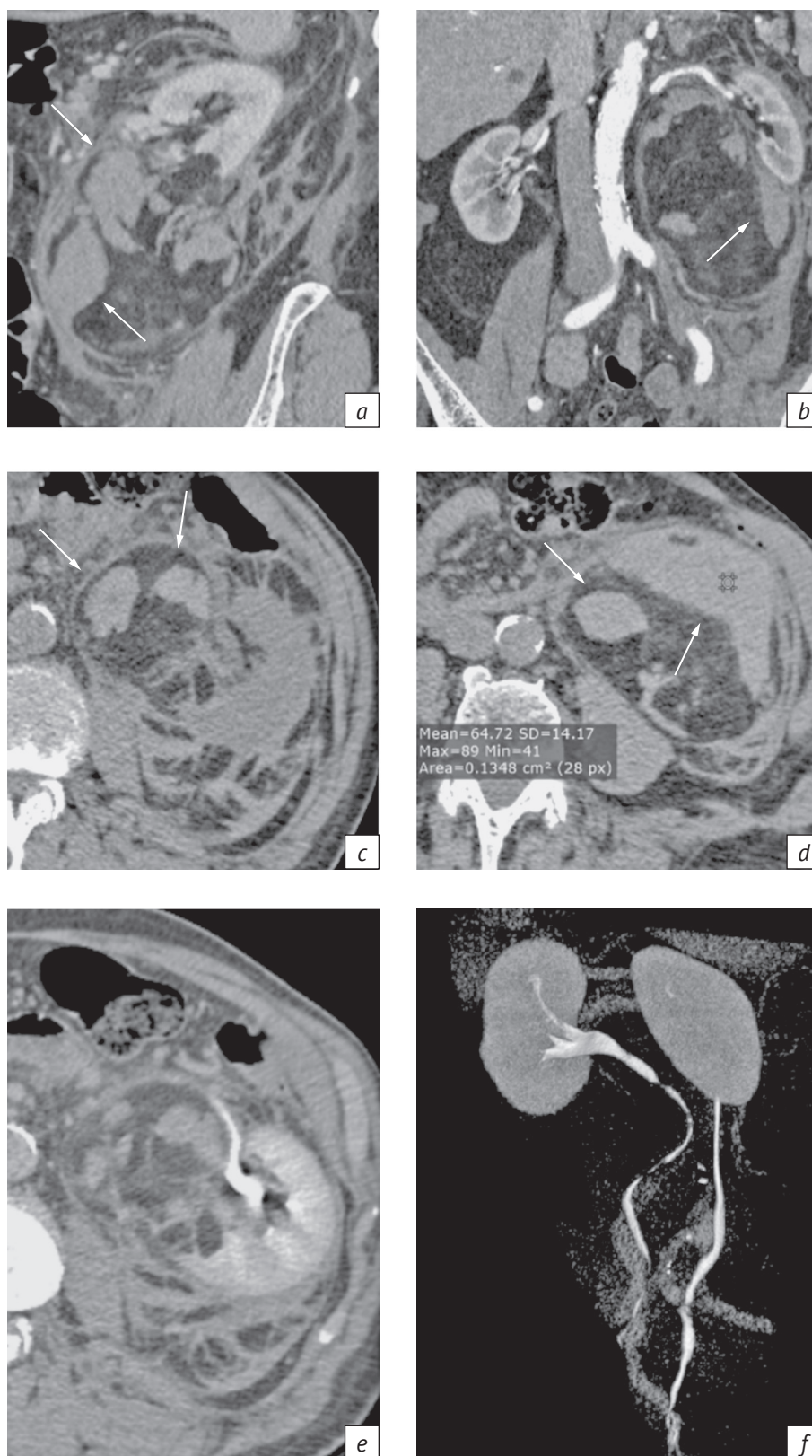


Рис. 1. Компьютерные томограммы пациента М., 84 года: спонтанный внутрикапсульный разрыв гигантской ангиомиолипомы левой почки (a–f)

Fig. 1. Computed tomography scans of male patient M. aged 84 years: spontaneous intracapsular rupture of left giant renal angiomyolipoma (a–f)

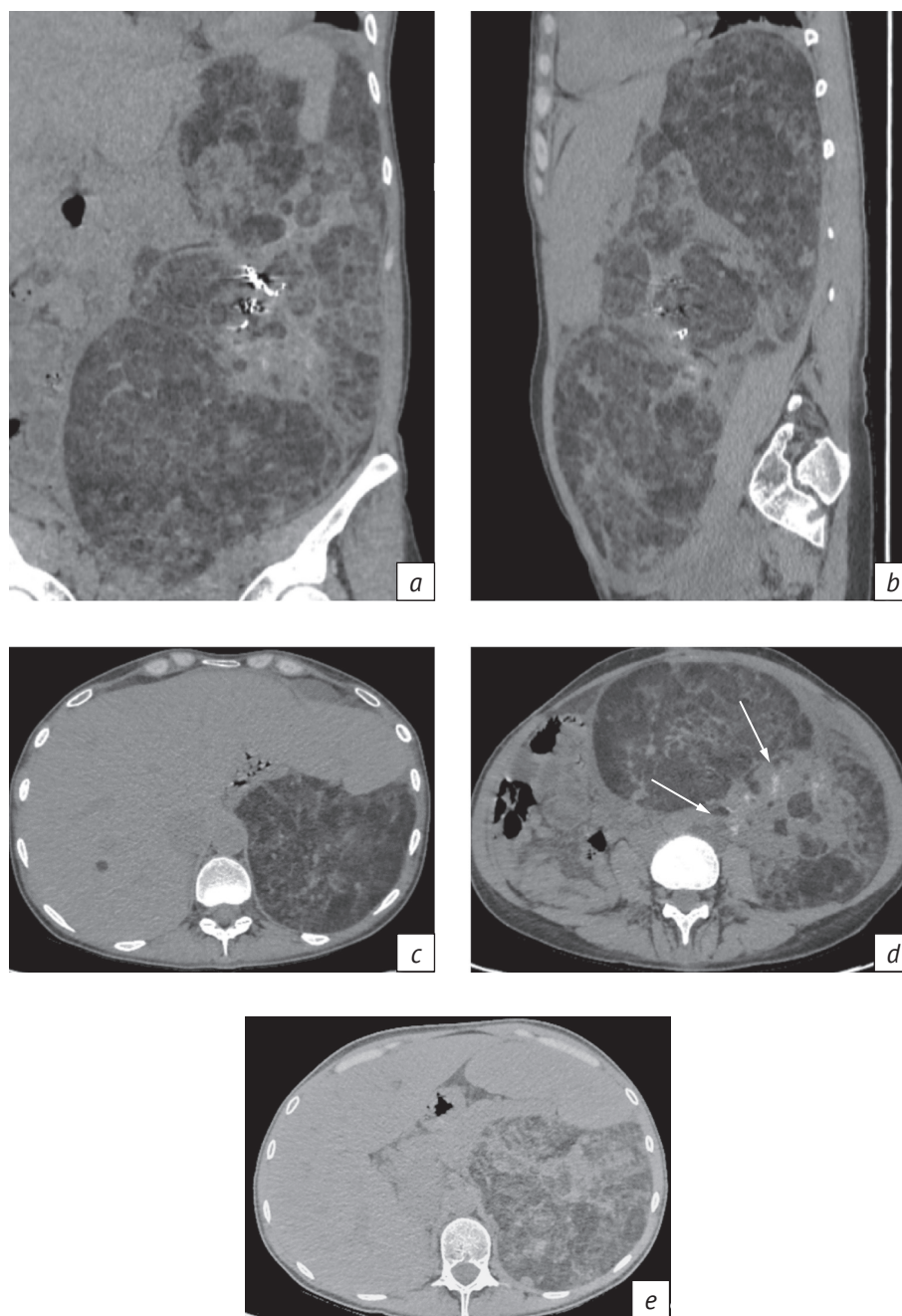


Рис. 2. Компьютерные томограммы пациентки Л., 38 лет: гигантская ангиомиолипома единственной левой почки (a–e)

Fig. 2. Computed tomography scans of female patient L. aged 38 years: giant angiomyolipoma in the left solitary kidney (a–e)

степени сдавления прилежащих органов, что может приводить к нарушению их функции.

Тактика ведения гАМЛ тесно связана с клиническими проявлениями, такими как наличие/отсутствие болевого симптома, а также с показателями функции почек, размером опухоли (в том числе динамикой роста), множественностью поражения и потенциалом злокачественности. Бессимптомным пациентам рекомендуют регулярное наблюдение. В случаях наличия болевого синдрома, осложнений, прогрессирующего размера опухоли

лей методами выбора являются внутриартериальная эмболизация и/или хирургическое лечение (нефрэктомия или резекция). Также имеются сообщения о возможности применения ингибиторов mTOR для уменьшения размеров гАМЛ [27].

Заключение

Гигантские АМЛ являются достаточно редкой патологией. В случае их интенсивного роста возможно развитие жизнеугрожающих осложнений, таких как ишемия почки и забрюшинное кровотече-

ние, требующих экстренного хирургического вмешательства. Схожая клиническая картина, а также морфологические характеристики ГАМЛ и других

новообразований почек, как доброкачественных, так и злокачественных, могут вызывать определенные диагностические трудности.

Литература [References]

- Wang ZI, Westphalen AC, Zagoria RJ. CT and MRI of small renal masses. *The Br J Radiol*. 2018; 91(1087): 20180131. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180131>.
- Yang G, Gong A, Nie P, et al. Contrast-enhanced CT texture analysis for distinguishing fat-poor renal angiomyolipoma from chromophobe renal cell carcinoma. *Mol Imaging*. 2019; 18. <https://doi.org/10.1177/1536012119883161>.
- Liu Y, Qu F, Cheng R, Ye Z. CT-imaging features of renal epithelioid angiomyolipoma. *World J Surg Oncol*. 2015; 13: 280. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0700-9>.
- Takashi H, Shin E. Renal angiomyolipoma with tuberous sclerosis complex: how it differs from sporadic angiomyolipoma in both management and care. *Asian J Surg*. 2020; 43(10): 967–72. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.12.008>.
- Kaur G, Thajudeen B. Asymptomatic bilateral giant angiomyolipoma. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017; 28: 675–7. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.206449>.
- Chen P, Jin L, Yang Y, et al. Giant renal angiomyolipoma: a case report. *Mol Clin Oncol*. 2017; 7(2): 298–300. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1305>.
- Taneja R, Singh D. Giant renal angiomyolipoma: unusual cause of huge abdominal mass. *J Clin Imaging Sci*. 2013; 3(1): 56. <https://doi.org/10.4103/2156-7514.122326>.
- Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology*. 2018; 72(5): 1077–82. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.07.049>.
- Sahar EA, Faten F, Mouna S, et al. Tuberous sclerosis complex (Bourneville–Pringle disease) in a 25-year-old female with bilateral renal angiomyolipoma and secondary hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017; 3: 633–8. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.206461>.
- Khaddour K, Shayuk M. *Lymphangioliomyomatosis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Sclafani A, VanderLaan P. *Lymphangioliomyomatosis*. *N Engl J Med*. 2018; 378(23): 2224. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712581>.
- Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, et al. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging*. 2014; 39: 588–604. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0083-3>.
- Samuels JA. Treatment of renal angiomyolipoma and other hamartomas in patients with tuberous sclerosis complex. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(7): 1196–202. <https://doi.org/10.2215/CJN.08150816>.
- Portocarrero L, Quental K, Samorano L, et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol*. 2018; 93(3): 323–31. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186972>.
- Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations. *Neuropediatrics*. 2010; 41(5): 199–208. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1269906>.
- Froemming A, Boland J, Cheville J, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma: imaging characteristics in nine cases with radiologic-pathologic correlation and review of the literature. *Am J Roentgenol*. 2013; 200(2): 178–86. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8776>.
- Park JH, Lee C, Suh JH, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma: histopathologic review, immunohistochemical evaluation and prognostic significance. *Pathol Int*. 2016; 66(10): 571–7. <https://doi.org/10.1111/pin.12458>.
- de Miranda CLVM, de Sousa CS, Bastos BB, et al. Giant renal angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis. *Radiol Bras*. 2018; 51(1): 64–5. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2016.0082>.
- Sanchez A, Feldman AS, Hakimi AA. Current management of small renal masses, including patient selection, renal tumor biopsy, active surveillance, and thermal ablation. *J Clin Oncol*. 2018; 36(36): 3591–600. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.2341>.
- Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гурарий Л.Л. и др. Гигантские ангиомиолипомы почек как проявление болезни Бурневилля–Прингла. *Онкоурология*. 2011; 3: 132–5. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-3-132-135>. [Matveev VB, Volkova MI, Gurariy LL, et al. Giant renal angiomyolipomas as a manifestation of Bourneville–Pringle disease. *Cancer Urology*. 2011; 3: 132–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-3-132-135>.]
- Galatola R, Stanzione A, Sirignano C, et al. Giant epithelioid angiomyolipoma: an imaging-related differential diagnosis among fat-containing renal masses. *Clin Genitourin Cancer*. 2020; 18(1): 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.10.028>.
- Tahri R, Gamra L, Otmany A. Liposarcoma in the renal compartment: about two cases and literature review. *Pan Afr Med J*. 2018; 29: 167 (in French). <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.29.167.1850>.
- Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, et al. American Pediatric Surgical Association Cancer Committee (2019). Update on Wilms tumor. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(3): 390–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.09.005>.
- Flum AS, Hamoui N, Said MA, et al. Update on the diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 2016; 195(4): 834–46. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.07.126>.
- Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, et al. The UK guidelines for management and surveillance of tuberous sclerosis complex. *Int J Med*. 2019; 112(3): 171–82. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy215>.
- Kara O, Akka O, Zargar H, et al. Robotic partial nephrectomy in the treatment of renal angiomyolipoma. *J Endourol*. 2016; 30(3): 275–9. <https://doi.org/10.1089/end.2015.0624>.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381(9869): 817–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61767-X).



Карциноид оперированного желудка: трудности диагностики

Нуднов Н.В., Колесников Р.В., Болотина Н.А., Воробьева В.О.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России,
ул. Профсоюзная, 86, Москва, 117997, Российская Федерация

Нуднов Николай Васильевич, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе, заведующий научно-исследовательским отделом комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;

<http://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Колесников Роман Валерьевич, врач-хирург отделения абдоминальной онкологии с хирургическими койками ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;

<http://orcid.org/0000-0002-4847-803X>

Болотина Наталья Александровна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;

<http://orcid.org/0000-0002-5337-567X>

Воробьева Валентина Олеговна, клинический ординатор по специальности «рентгенология» ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;

<http://orcid.org/0000-0002-6704-3676>

Резюме

Нейроэндокринные опухоли желудка, обычно называемые карциноидами, возникают из энтерохромаффинных клеток желудка и встречаются редко. В последнее время частота их возникновения возросла, что, возможно, связано с улучшением диагностических и терапевтических возможностей. В статье представлен редкий клинический случай возникновения карциноида желудка спустя 23 года после хирургического удаления рака кардиального отдела желудка.

Ключевые слова: карциноид желудка; оперированный желудок; лучевая диагностика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нуднов Н.В., Колесников Р.В., Болотина Н.А., Воробьева В.О. Карциноид оперированного желудка: трудности диагностики. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(5): 311–6. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-311-316>

Для корреспонденции: Нуднов Николай Васильевич, E-mail: nudnov@rncrr.ru

Статья поступила 24.02.2021

После доработки 10.03.2021

Принята к печати 11.03.2021

Carcinoid of the Operated Stomach: Difficulties in Diagnosis

Nikolay V. Nudnov, Roman V. Kolesnikov, Natalia A. Bolotina, Valentina O. Vorob'eva

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Profsoyuznaya, 86, Moscow, 117997, Russian Federation

Nikolay V. Nudnov, Dr. Med. Sc., Professor, Deputy Director for Research, Head of Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology;
<http://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Roman V. Kolesnikov, Surgeon, Department of Abdominal Oncology with Surgical Beds, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology;
<http://orcid.org/0000-0002-4847-803X>

Natalia A. Bolotina, Pathologist, Pathology Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology;
<http://orcid.org/0000-0002-5337-567X>

Valentina O. Vorob'eva, Clinical Resident in Radiology, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology;
<http://orcid.org/0000-0002-6704-3676>

Abstract

Gastric neuroendocrine tumors commonly called carcinoids arise from enterochromaffin cells of the stomach and are rare. Recently, their incidence has increased, which may be due to the improvement of diagnostic and therapeutic capabilities. The article describes a rare clinical case of gastric carcinoid 23 years after surgical removal of gastric cardia cancer.

Keywords: gastric carcinoid; resected stomach; radiation diagnosis.

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

For citation: Nudnov NV, Kolesnikov RV, Bolotina NA, Vorob'eva VO. Carcinoid of the operated stomach: difficulties in diagnosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(5): 311–6 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-311-316>

For corresponding: Nikolay V. Nudnov, E-mail: nudnov@rncrr.ru

Received February 24, 2021

Revised March 10, 2021

Accepted March 11, 2021

Введение

Карциноид желудка – нейроэндокринное новообразование (НЭО), происходящее из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудка. Долгое время карциноид желудка считался редким заболеванием, но с повышением клинической осведомленности о болезни, улучшением визуализационных методов диагностики и расширением применения ингибиторов протонной помпы частота его выявляемости возросла [1–5].

На сегодняшний день этиологический фактор карциноида желудка не выявлен [6].

Показатели распространенности НЭО желудка намного выше, чем показатели заболеваемости, что связано с высокой выживаемостью по сравнению с другими новообразованиями желудка [7].

За последние 50 лет доля карциноидов желудка среди всех НЭО увеличилась с 2,4% до 8,7%. Кроме того, выросла и частота их встречаемости относительно других новообразований желудка – с 0,3% до 1,8% [1, 3–5].

По данным онкологов России, распространенность НЭО желудка составляет не более 2–3% от всего количества НЭО и 0,3% от всех опухолей желудка [8].

Карциноиды желудка обычно бессимптомны. Они становятся симптоматическими, когда изъязвляются, вызывая боли, кровотечение и/или анемию [9].

НЭО желудка делятся на четыре клинко-морфологических типа с различными клиническими характеристиками, патофизиологией, агрессивностью и прогнозом. Некоторые авторы выделяют только первые три типа [10, 11].

Основным методом диагностики карциноидов желудка остается эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) [1, 12]. Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) назначаются, чтобы подтвердить или исключить метастатическое поражение [1, 12].

КТ с внутривенным контрастированием является методом визуализации НЭО, которые демонстрируют гиперденсивность пораженных зон. Чувствительность КТ при выявлении первичных, регионарных и метастатических поражений возрастает в зависимости от размера очага [1].

МРТ представляет собой полезный метод визуализации НЭО, которые обычно гиперинтен-

сивны на T2-взвешенном и гипоинтенсивны на T1-взвешенном (T1-ВИ) изображении с умеренным диффузным контрастным усилением. Две трети НЭО могут быть идентифицированы на МРТ и наиболее легко различимы на постконтрастных изображениях T1-ВИ с подавлением жира [1].

Лечение НЭО желудка зависит от типа опухоли, степени дифференцировки поражения, степени инвазии и наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических факторов [4, 9, 13].

В данной статье мы демонстрируем случай возникновения карциноида желудка спустя 23 года после хирургического удаления рака кардиального отдела желудка (стадия неизвестна), на протяжении которых пациентка вела правильный образ жизни и регулярно проходила контрольные обследования.

Описание случая

Пациентка С., 61 год, обратилась в Российский научный центр рентгенодиагностики в октябре 2020 г. с жалобами на периодические боли в эпигастрии, изжогу, отрыжку с горечью. Из анамнеза известно, что в 1997 г. была выполнена субтотальная проксимальная резекция желудка по поводу рака желудка.

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Язык влажный, чистый. Живот правильной формы, в акте дыхания участвует равномерно. При пальпации живот мягкий, болезненный в эпигастриальной области. Стул регулярный. При физикальном обследовании патологии органов сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыводящей систем отсутствуют.

После консультации с хирургом для установления диагноза и определения тактики лечения было назначено проведение ЭГДС, рентгеноскопии пищевода и желудка с водорастворимым контрастом и мультисрезовой КТ (МСКТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием.

По данным **ЭГДС**, пищевод свободно проходит, с блестящей бледно-розовой слизистой, эластичными стенками и сохраненной перистальтикой. На расстоянии около 37 см от резцов определяется эзофагогастроанастомоз до 2 см в диаметре. Слизистая оболочка в зоне анастомоза без очаговых и инфильтративных изменений. Культура желудка составляет 4/5 нормального размера

и содержит прозрачный слизистый секрет. Слизистая оболочка умеренно диффузно гиперемирована, складки эластичные, легко расправляются воздухом, перистальтика симметричная и активная. Привратник проходим, смыкается, не деформирован. Ниже линии эзофагогастроанастомоза на задней стенке определяется образование полусферической формы размерами $0,5 \times 0,5 \times 0,3$ см с фибрином на верхушке. На большой кривизне ближе к передней стенке на 2,5–3,0 см ниже эзофагогастроанастомоза визуализируется полип округлой формы на широком основании до 0,8 см в диаметре с ярко гиперемированной слизистой и фибринозными наложениями, который при контакте кровоточит (рис. 1).

Диагностическое заключение ЭГДС: «Состояние после проксимальной резекции желудка. Гастрит культи желудка. Хроническая эрозия в зоне эзофагогастроанастомоза. Карциноид желудка».

По данным **рентгенологического исследования с водорастворимым контрастом**, акт глотания не нарушен. Пищевод и эзофагогастроанастомоз свободно проходимы для рентгеноконтрастного вещества. Желудок небольших размеров, после операции. Контур культи желудка четкие, ровные. Складки слизистой утолщены. Эвакуация из желудка в двенадцатиперстную кишку своевременная. Луковица двенадцатиперстной кишки обычных размеров, формы и положения. Отмечается ретроградный заброс из желудка в пищевод до надаортального сегмента в положении Тренделенбурга (рис. 2).

Диагностическое заключение: «Оперированный желудок. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Органических изменений со стороны пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлено».

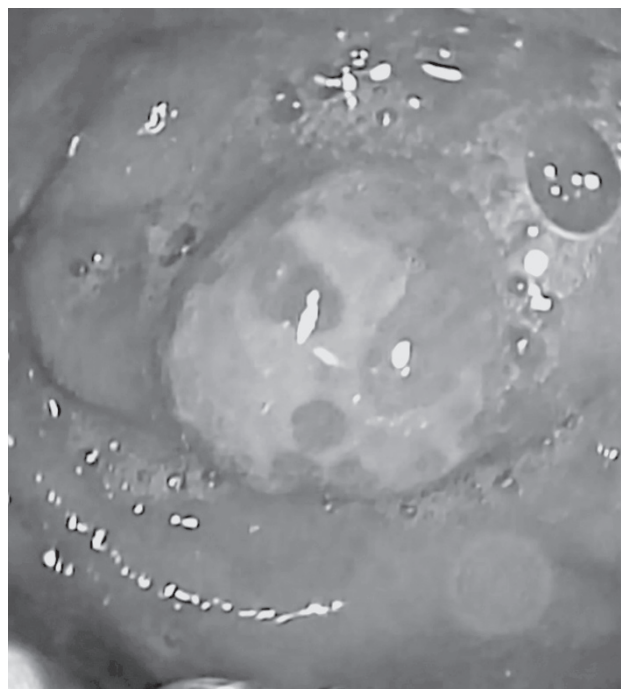


Рис. 1. Эзофагогастродуоденоскопия. В культе кардиального отдела желудка визуализируется полип на широком основании округлой формы до 0,8 см в диаметре. Слизистая ярко гиперемированная, с фибринозными наложениями

Fig. 1. Esophagogastroduodenoscopy. The gastric cardia stump exhibits a broad-based rounded polyp less than 0.8 cm in diameter. The mucosa is markedly hyperemic with fibrinous superimpositions

Пациентке была проведена **МСКТ брюшной полости с внутривенным контрастированием** для выявления локального распространения и протяженности новообразования, оценки инвазии в стенку желудка и определения регионарных

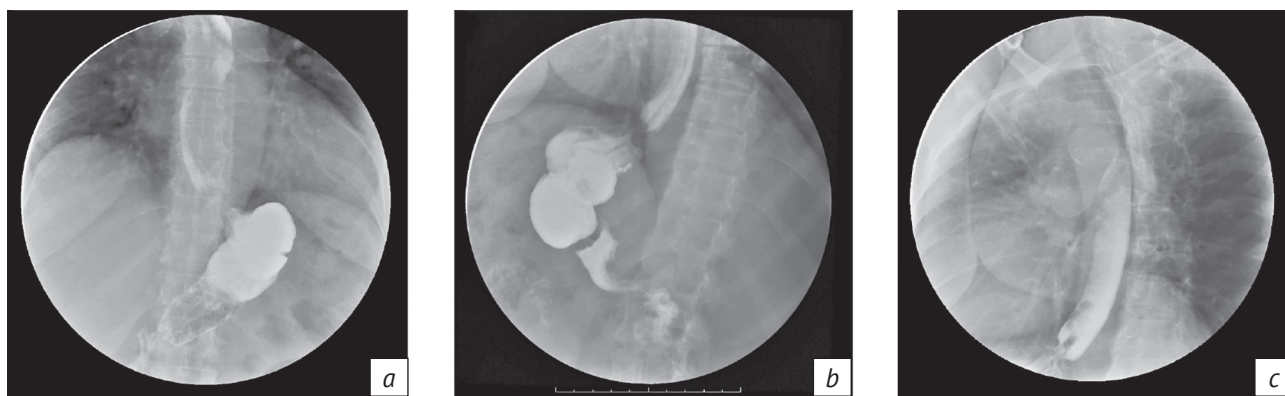


Рис. 2. Рентгеноскопия желудка с контрастным препаратом: прямая (а), правая боковая (б), левая косая (с) проекции. Послеоперационный желудок с четкими, ровными контурами. В положении Тренделенбурга ретроградный заброс из желудка в пищевод до надаортального сегмента. Органических изменений со стороны пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлено

Fig. 2. Contrast-enhanced X-ray of the stomach: frontal (a), right lateral (b), and left oblique (c) projections. The postoperative stomach with clear, even contours. In the Trendelenburg position, there is retrograde backflow from the stomach into the esophagus to the supra-aortic segment. No organic changes were found in the esophagus, stomach, and duodenum

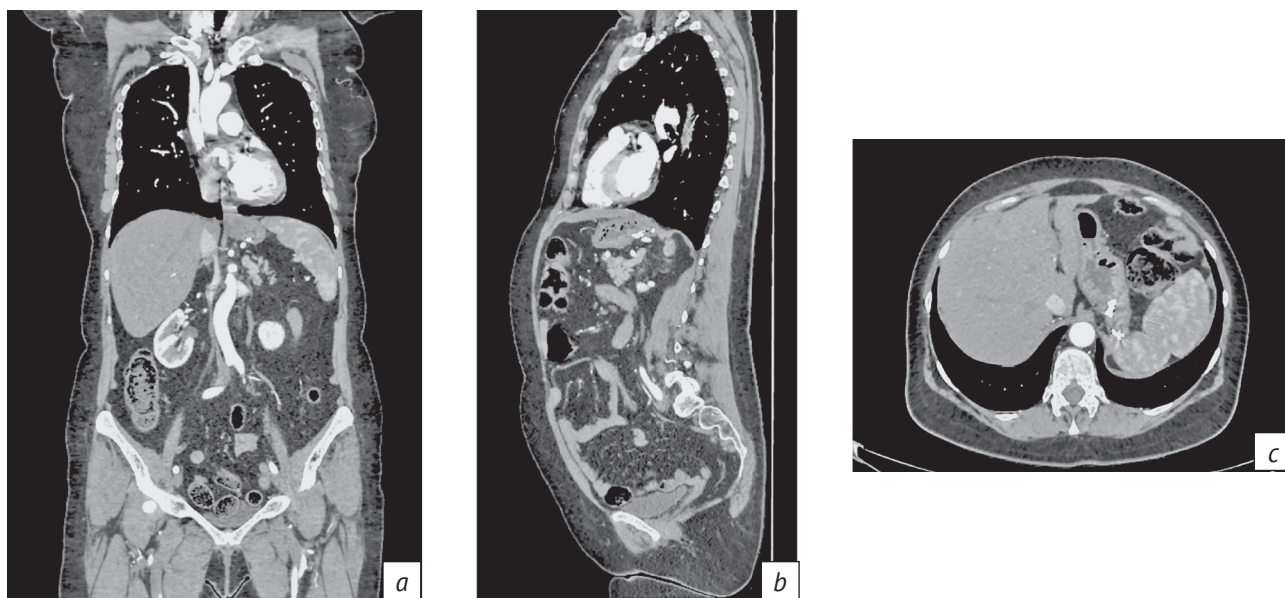


Рис. 3. МСКТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, артериальная фаза: фронтальный (а), сагиттальный (b) и аксиальный (с) срезы. По малой кривизне желудка определяется цепочка металлических скрепок. Данные за вторичное поражение органов грудной клетки и брюшной полости отсутствуют

Fig. 3. Abdominal intravenous contrast-enhanced MSCT, arterial phase: frontal (a), sagittal (b), and axial (c) sections. A chain of metal clips is detectable along the gastric lesser curvature. There is no evidence for secondary damage to the chest and abdominal organs

и отдаленных метастазов. Пищевод расположен впереди позвоночника, без деформаций, имеет ровные контуры, нормальную толщину стенки.

По малой кривизне желудка определяется цепочка металлических скрепок без дополнитель-

ных объемных образований. Визуализируемые отделы кишечника правильно расположены, с ровными контурами, без участков с утолщенной стенкой (рис. 3).

Диагностическое заключение: «Данных за вторичное поражение органов грудной клетки и брюшной полости не получено».

На основании полученных диагностических данных ЭГДС и биопсии инфильтрированной слизистой оболочки новообразования (карциноид желудка) была выполнена интраоперационная гастроскопия, по результатам которой установлено наличие опухолевого образования по большой кривизне культи желудка размером до 1 см, приблизительно на 2,5 см ниже линии эзофагогастроанастомоза. С помощью эндоскопической разметки проведена лапароскопическая парциальная резекция желудка с исследованием сторожевых лимфатических узлов (рис. 4).

Диагноз подтвержден при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании операционного материала: «Нейроэндокринная опухоль, G2. Опухоль одиночная, не врастает в подслизистую и мышечную оболочки желудка. В клетках опухоли обнаружена экспрессия Ki-67 3%, хромогранин А положительный, реакция с антителами к онкобелку cerb-B2 отрицательная» (рис. 5).

С учетом морфологической картины и характера экспрессии маркеров диагноз: «Карциноид желудка T2N0M0: IB».



Рис. 4. Макпрепарат после лапароскопической парциальной резекции желудка. Опухолевый узел диаметром 1,4 см, ткань опухоли красная, мягкая

Fig. 4. A gross specimen after laparoscopic partial gastrectomy. The tumor node is 1.4 cm in diameter; the tumor tissue is red, soft

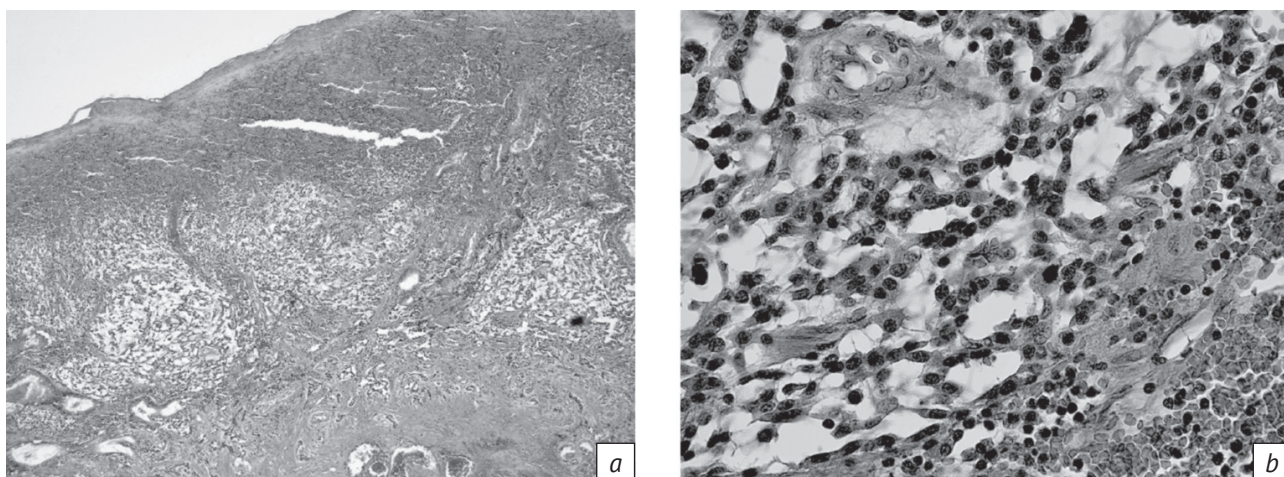


Рис. 5. Микропрепарат нейроэндокринной опухоли желудка 2-й ст. Карциноидные клетки формируют розетки и кривозные структуры, которые характерны для клеток эндокринной дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 20$ (a), увеличение $\times 40$ (b)

Fig. 5. A microspecimen of grade 2 gastric neuroendocrine tumor. Carcinoid cells form rosettes and cribriform structures that are characteristic for the cells of endocrine differentiation. H&E staining; $\times 20$ (a); $\times 40$ (b)

Закключение

Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) для наблюдения за НЭО желудка необходима комплексная диагностика пациента: сбор анамнеза, физическое обследование, эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта, рентгенологическое исследование, КТ или МРТ брюшной полости и определение уровня сывороточного хромогринина А.

Диагностика новообразований оперированного желудка сложна в связи с тем, что это может быть первично возникшая опухоль, рецидив или метастаз, поэтому такие случаи должны рассматриваться персонализированно для каждого пациента. Послеоперационная диагностика желудка должна проводиться каждые 6 мес в течение 1–2 лет, ежегодно в течение еще 4 лет, а затем каждые 2 года до 10 лет после операции, чтобы в случае возникновения рецидива можно было своевременно начать терапию.

Литература [References]

- Barry L, McFadden DW. Gastrointestinal carcinoid tumors. In: Yeo CJ (Ed) Shackelford's surgery of the alimentary tract. Elsevier Health Sciences; 2019: 939–50. <https://doi.org/10.1016/C2015-1-00854-7>.
- Bonds M, Rocha FG. Neuroendocrine tumors of the pancreatobiliary and gastrointestinal tracts. Surg Clin North Am. 2020; 100(3): 635–48. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.02.010>.
- Corey B, Chen H. Neuroendocrine tumors of the stomach. Surg Clin North Am. 2017; 97(2): 333–43. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.11.008>.
- Dias AR, Azevedo DC, Alban LV, et al. Gastric neuroendocrine tumor: review and update. Arq Bras Cir Dig. 2017; 30(2): 150–4. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201700020016>.
- Sista F, Abruzzese V, Carandina S, et al. Which is the correlation between carcinoid tumor and laparoscopic sleeve gastrectomy? A case series and literature review. Ann Med Surg (Lond). 2018; 36: 252–5. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.09.010>.
- Modlin IM, Moss SF, Oberg K, et al. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. Med J Aust. 2010; 193(1): 46–52. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03742.x>.
- Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine tumors. Gastroenterol Clin North Am. 2016; 45(3): 487–507. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.04.007>.
- Комарова Л.Е., Арион А.И., Таболиновская Т.Д. и др. Госпитальный регистр нейроэндокринных опухолей в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский онкологический журнал. 2016; 21(6): 312–8. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-312-318>. [Komarova LE, Arion AI, Tabolinovskaya TD, et al. Hospital registry of neuroendocrine tumors in NN Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Journal of Oncology. 2016; 21(6): 312–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-312-318>.]
- Şen O, Türkçapar AG. Finding carcinoid tumor before bariatric surgery. Is preoperative endoscopy necessary? Case report. Int J surgery Case Rep. 2019; 62: 132–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.08.011>.
- Gluckman CR, Metz DC. Gastric neuroendocrine tumors (carcinoids). Curr Gastroenterol Rep. 2019; 21(4): 13. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0684-7>.

11. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2017; 29: 11–6. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005>.
12. Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Дворниченко В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (3S2): 395–403.
- [Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Дворниченко В.В. et al. Practical recommendations for the drug treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Malignant Tumours.* 2017; 7(3S2): 395–403 (in Russ.).]
13. Singh S, Asa SL, Dey C, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: an evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev.* 2016; 47: 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.05.003>.



Хронический аспергиллез легких: обзор литературы и демонстрация собственных наблюдений

Николаева Н.Г., Шадривова О.В., Ицкович И.Э., Клишко Н.Н.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

Николаева Наталья Георгиевна, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, врач-рентгенолог кабинета компьютерной томографии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0001-7211-892X>

Шадривова Ольга Витальевна, к. м. н., доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0002-3272-5263>

Ицкович Ирина Эммануиловна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, заведующая рентгеновским отделением клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0001-8352-3955>

Клишко Николай Николаевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Резюме

Хронический аспергиллез легких (ХАЛ) – тяжелое заболевание, развивающееся преимущественно у пациентов без выраженных нарушений иммунного статуса. Компьютерная томография является основным инструментальным методом диагностики ХАЛ, необходимым для определения формы заболевания, выбора тактики лечения, контроля осложнений и мониторинга терапии. Это обуславливает важность понимания рентгенологом основных аспектов своевременной и дифференциальной диагностики. Отечественных исследований по этой проблеме недостаточно. В данной работе проведен анализ российских и зарубежных публикаций за период 2014–2020 гг., представленных в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Elsevier, eLibrary. При поиске информации использованы следующие ключевые слова: computed tomography, chronic pulmonary aspergillosis, aspergilloma, air-crescent symptom, differential diagnosis.

Ключевые слова: хронический аспергиллез легких; компьютерная томография; аспергиллома; симптом воздушного серпа; дифференциальная диагностика; обзор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Николаева Н.Г., Шадривова О.В., Ицкович И.Э., Клишко Н.Н. Хронический аспергиллез легких: обзор литературы и демонстрация собственных наблюдений. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(5): 317–28. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-317-328>

Для корреспонденции: Николаева Наталья Георгиевна, E-mail: nikolasha85@list.ru

Статья поступила 13.01.2021

После доработки 13.04.2021

Принята к печати 14.04.2021

Chronic Pulmonary Aspergillosis: Literature Review and Demonstration of Own Observations

Natalia G. Nikolaeva, Olga V. Shadrivova, Irina E. Itskovich, Nikolay N. Klimko

Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Kirochnaya, 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

Natalia G. Nikolaeva, Postgraduate, Chair of Radiology, Radiologist, Computed Tomography Room, Eichwald Clinic, Mechnikov North-West State Medical University;
<https://orcid.org/0000-0001-7211-892X>

Olga V. Shadrivova, Cand. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, Mechnikov North-West State Medical University;
<https://orcid.org/0000-0002-3272-5263>

Irina E. Itskovich, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Radiology; Head of X-Ray Department, Eichwald Clinic, Mechnikov North-West State Medical University;
<https://orcid.org/0000-0001-8352-3955>

Nikolay N. Klimko, Dr. Med. Sc. Professor, Chief of Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, Mechnikov North-West State Medical University;
<https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Abstract

Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is a severe disease that develops mainly in patients without obvious immune disorders. Computed tomography is the main instrumental method in the diagnosis of CPA, which is necessary to determine the form of the disease, to choose treatment policy, to combat complications, and to monitor therapy. This makes it important for a radiologist to understand the main aspects of timely and differential diagnosis. There are insufficient Russian studies on this problem. This paper analyzes the 2014–2020 Russian and foreign publications available in PubMed, Web of Science, Elsevier, and eLibrary electronic databases. When searching for information, the following keywords were used: “computed tomography”, “chronic pulmonary aspergillosis”, “aspergilloma”, “air-crescent symptom”, “differential diagnosis”.

Keywords: chronic pulmonary aspergillosis; computed tomography; aspergilloma; air-crescent symptom; differential diagnosis; review.

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

For citation: Nikolaeva NG, Shadrivova OV, Itskovich IE, Klimko NN. Chronic pulmonary aspergillosis: literature review and demonstration of own observations. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(5): 317–28 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-317-328>

For corresponding: Natalia G. Nikolaeva, E-mail: nikolasha85@list.ru

Received January 13, 2021

Revised April 13, 2021

Accepted April 14, 2021

Введение

В мире насчитывается около 3 млн больных хроническим аспергиллезом легких (ХАЛ), из них в Европе – около 240 тыс. [1]. Согласно методике подсчета, предложенной обществом LIFE (Leading International Fungal Education), общее число пациентов с ХАЛ в России составляет 52 311 человек, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения – 36 случаев [2]. Частота встречаемости ХАЛ в странах ближнего зарубежья (Украина, Таджикистан) варьирует: 22 и 46 случаев на 100 тыс. населения соответственно [3, 4]. Однако данные о распространенности заболевания, особенно в развивающихся регионах, могут быть недооценены в связи с тем, что ХАЛ нередко диагностируют на поздних стадиях. Поздняя диагностика и отсутствие адекватного лечения при ХАЛ приводят к высокой летальности – до 50% в течение 5 лет [1]. В исследовании D. Lowes et al. сообщается, что показатели 1-, 5- и 10-летней выживаемости составляют 86%, 62% и 47% соответственно [5].

Согласно данным того же исследования повышенный риск летальности при ХАЛ связан как с наличием фонового заболевания (нетуберкулезный микобактериоз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), саркоидоз), так и с прогрессированием микотического процесса и его осложнениями: двусторонним поражением, легочным кровотечением, а также присоединением бактериальной инфекции [5].

В большинстве исследований установлено, что ХАЛ чаще возникает у лиц среднего и пожилого возраста, мужского пола, не имеющих выраженных нарушений иммунного статуса. В связи с этим у них может наблюдаться бессимптомное течение и нетипичные результаты лучевого обследования, что затрудняет раннюю диагностику [6–8].

В отечественной литературе обсуждаются ранние признаки инвазивного аспергиллеза легких, полученные при компьютерной томографии (КТ) [8], а также КТ-картина в динамике заболевания [9].

Таким образом, актуальность анализа литературы определяется как возрастом распространности ХАЛ, так и нерешенными вопросами ранней диагностики и лечения.

Этиология и патогенез ХАЛ

Известно более 400 видов грибов рода *Aspergillus* [10]. Они широко распространены в окружающей среде [11]. Споры грибов рода *Aspergillus* в большом количестве можно обнаружить в строительном и сельскохозяйственном мусоре, сырых стенах, компосте, комнатных растениях. Исследования качества воздуха показали, что ежедневно человек может вдыхать сотни этих спор, но лишь у небольшого процента людей возникает инфицирование [12].

Наиболее частыми возбудителями ХАЛ у человека являются *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus* [11]. Известны клинические случаи ХАЛ, вызванные более редкими видами, такими

как *Aspergillus ochareus* [13]. Гистологически мицелий *Aspergillus* представляет собой отдельные септированные дихотомически ветвящиеся под углом 45° гифы. На гифах расположены конидиеносцы, которые содержат сотни конидий диаметром от 2 до 3 мкм [14].

Клинико-рентгенологическая форма заболевания определяется взаимодействием между пациентом и *Aspergillus*, а также наличием или отсутствием повреждения легочной паренхимы [15].

Структурные изменения легочной ткани, такие как посттуберкулезные полости и каверны, бронхоэктазии, идиопатический легочный фиброз с формированием «сотового легкого», буллезная эмфизема, состояния после оперативных вмешательств, деструктивной пневмонии, абсцесса, могут предрасполагать к развитию хронического аспергиллеза [15].

Методы и критерии диагностики ХАЛ

В 2016 г. Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society, ERS) совместно с Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) сформулированы следующие диагностические критерии ХАЛ [1]: хроническое (более 3 мес) течение заболевания, стойкие изменения при КТ легких, выявление специфического иммуноглобулина G (Immunoglobulin G, IgG) или преципитинов к *Aspergillus* в сыворотке крови, выявление мицелия *Aspergillus spp.* в окрашенных мазках или биопсийном материале, выделение *Aspergillus spp.* при посеве биопсийного материала, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), мокроты, а также исключение альтернативных заболеваний (при наличии более одной полости). Таким образом, КТ является обязательным условием диагностики ХАЛ. Ранняя диагностика ХАЛ необходима для успешного лечения, однако существуют определенные трудности в интерпретации КТ.

Согласно вышеуказанным клиническим рекомендациям выделяют следующие клинико-рентгенологические формы ХАЛ: одиночная аспергиллома, нодулярный аспергиллез, хронический кавернозный аспергиллез и фиброзирующий аспергиллез (рис. 1). Возможно сочетание КТ-признаков патологического процесса [1]. Необходимость дифференциации различных форм ХАЛ обусловлена тем, что диагностическая и лечебная тактика в разных случаях различается. Диагностические рекомендации [1] подчеркивают необходимость как лучевого, так и лабораторного подтверждения диагноза ХАЛ. Лабораторное подтверждение диагноза ХАЛ проводят на основании серологических, микробиологических (микроскопия и посев биоптата, мокроты, БАЛ и пр.) и гистологических методов исследования [14].

Определение в сыворотке крови специфичного для *Aspergillus fumigatus* IgG является ключевым диагностическим признаком ХАЛ [1, 16, 17]. Данные о чувствительности и специфичности определения *Aspergillus*-специфического IgG в сыворотке крови в литературе варьируют в пределах 80–90% [16]. Для простой аспергилломы чувствительность и специфичность IgG к *Aspergillus* составляют 63,5% и 98,3% соответственно [18]. Специфический к *Aspergillus* IgM показал более высокую чувствительность при полуинвазивном аспергиллезе и не имеет значения в диагностике ХАЛ [17]. Следует отметить, что у некоторых пациентов, в частности с простой одиночной аспергилломой или нодулярной формой ХАЛ, IgG к *Aspergillus* может оставаться отрицательным при явных клинических и лучевых проявлениях заболевания [19].

Галактоманнан является полисахаридным компонентом клеточной стенки грибов рода *Aspergillus* и высвобождается в окружающие ткани во время активного роста или инвазии [20]. Определение галактоманнана в сыворотке крови характеризуется низкой чувствительностью и не имеет ценности для диагностики ХАЛ, в отличие от инвазивного аспергиллеза [19, 21]. Обнаружение антигена галактоманнана в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с ХАЛ является более информативным: чувствительность и специфичность составляют 68% и 93% соответственно при пороговом значении индекса оптической плотности более 0,5 [20].

У пациентов с ХАЛ часто повышены общие маркеры воспаления, однако это не является решающим в диагностике [1].

Для идентификации возбудителя используют культуральные методы диагностики. Выделение чистой культуры возбудителя дает возможность определить его чувствительность к лекарственным препаратам [10].

Помимо лабораторных методов немалую роль в дифференциальной диагностике играет гистологическое исследование, которое позволяет исключить злокачественные новообразования и другие заболевания со сходными проявлениями. Наличие септированного мицелия, дихотомически ветвящегося под острым углом, без инвазии легочной паренхимы указывает на ХАЛ [11].

Таким образом, комбинация лабораторных методов повышает чувствительность диагностики ХАЛ.

Основные фоновые заболевания и клинические проявления ХАЛ

Туберкулез

Туберкулез легких является основным фактором риска развития ХАЛ вследствие наличия остаточных полостей в паренхиме [21]. Терапия

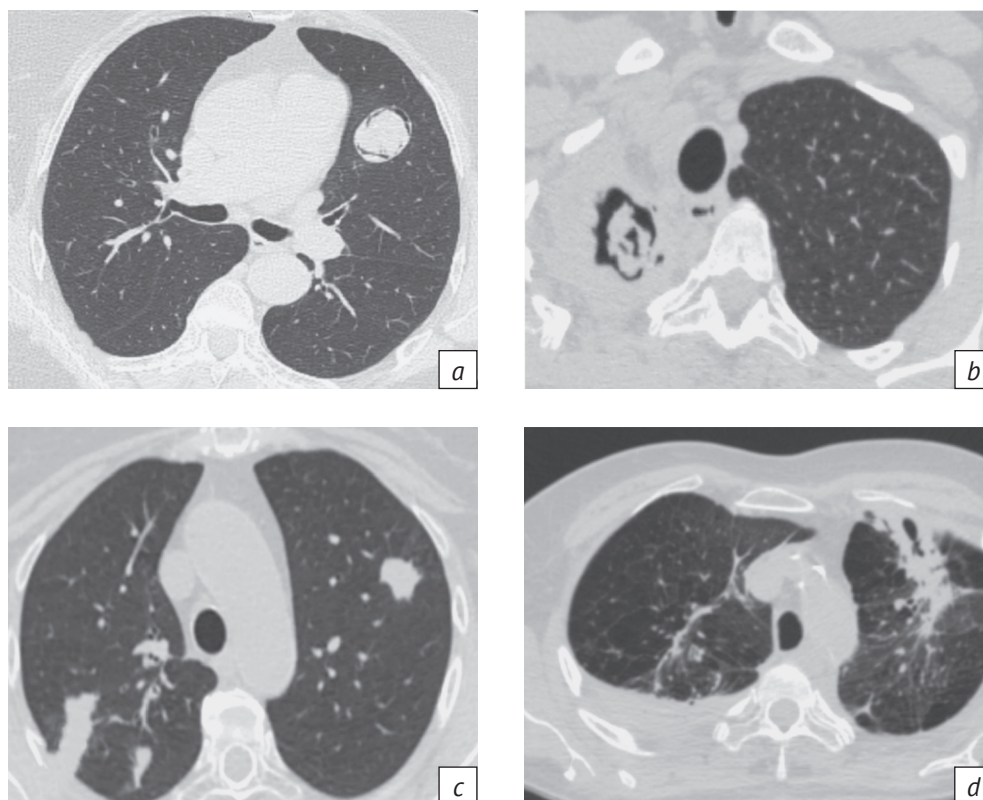


Рис. 1. Компьютерные томограммы различных вариантов ХАЛ (легочное окно, аксиальная проекция):

a – пациентка К., 64 года: простая одиночная аспергиллома (полость в легком, содержащая грибной шар); жалоб нет, образование в легком выявлено при плановой рентгенографии, основное заболевание не установлено; по результатам исследования бронхоальвеолярного лаважа, антиген к *Aspergillus spp.* положительный, индекс оптической плотности 2,3; показано оперативное лечение на фоне приема антимикотических препаратов; *b* – пациентка С., 47 лет: хронический кавитарный легочный аспергиллез (крупная полость в верхушке правого легкого, содержащая грибной шар); выраженное утолщение паракостальной плевры; основное заболевание – кавернозный туберкулез (МБТ–); показано оперативное лечение на фоне приема антимикотических препаратов; *c* – пациентка М., 65 лет: нодулярный аспергиллез (множественные двусторонние узловые образования в легких); основное заболевание – бронхиальная астма, принимает ингаляционные глюкокортикостероиды; жалобы на кашель с отхождением мокроты слизистого характера; по результатам анализа крови, специфический IgG к *Aspergillus fumigatus* 1:400 (норма 1:100); при посеве мокроты получен рост *A. fumigatus* в двух точках посева; назначена антимикотическая терапия; *d* – пациентка А., 58 лет: фиброзирующий легочный аспергиллез (двусторонние изменения: грубый фиброз в сочетании с полостями и утолщением костальной плевры); основное заболевание – саркоидоз легких; по результатам анализа крови, специфический IgG к *Aspergillus fumigatus* 1:800 (норма 1:100); показана антимикотическая терапия

Fig. 1. Computed tomography scans of different CPA types (pulmonary window, axial projection):

a – female patient K. aged 64 years: simple single aspergilloma (the pulmonary cavity containing a fungus ball); no complaints; a lung mass has been identified on routine radiography; no underlying disease has been identified; examination of bronchoalveolar lavage has shown a positive *Aspergillus spp.* antigen and an optical density index of 2.3. Surgical treatment is indicated while taking antifungal drugs; *b* – female patient S. aged 47 years: chronic cavitary pulmonary aspergillosis (a large cavity in the right lung apex, which contains a fungus ball); obvious paracostal pleural thickening; the underlying disease is cavernous tuberculosis (MBT–); surgical treatment is indicated while taking antifungal drugs; *c* – female patient M. aged 65 years: nodular aspergillosis (multiple bilateral lung nodules); the underlying disease is asthma; she is taking inhaled glucocorticosteroids; complaints of cough with expectoration; a blood test has indicated *Aspergillus fumigatus*-specific IgG 1:400 (normal value, 1:100); sputum cultures have yielded a growth of *A. fumigatus* at two inoculation points; antifungal therapy is prescribed; *d* – female patient A. aged 58 years: fibrosing pulmonary aspergillosis (bilateral changes: severe fibrosis concurrent with costal pleural cavities and thickening; the underlying disease is pulmonary sarcoidosis; a blood test has revealed *Aspergillus fumigatus*-specific IgG 1:800 (normal value, 1:100); antifungal therapy is recommended

данной группы пациентов требует тщательного подхода с учетом лекарственного взаимодействия антифунгальных и противотуберкулезных препаратов [10, 22]. Общие показатели заболеваемости ХАЛ после перенесенного тубер-

кулеза могут быть недооценены: вследствие схожей клинической и лучевой картины ХАЛ ошибочно принимают за реактивацию туберкулеза, обусловленную резистентным возбудителем [4, 23].

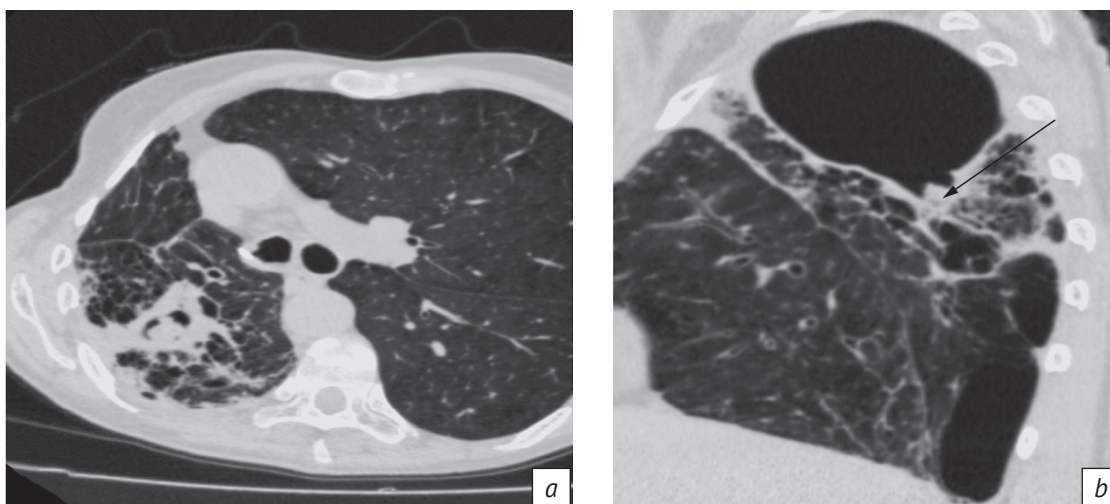


Рис. 2. Компьютерные томограммы пациентки Т., 64 года: легочное окно, аксиальная (а) и сагиттальная (b) проекции. Хронический аспергиллез легких (кавитарная форма). Состояние после правосторонней лобэктомии по поводу инфильтративного туберкулеза от 2015 г. В 2016 г. – ухудшение состояния (кашель, повышение температуры). Расценено как рецидив туберкулеза. Назначена противотуберкулезная терапия. В нижних отделах крупной полости определяется мягкотканый субстрат, окруженный серповидной полоской воздуха (указано стрелкой). В последующем – лабораторное подтверждение ХАЛ

Fig. 2. Computed tomography scans in female patient T. aged 64 years: pulmonary window, axial (a) and sagittal (b) projections. Chronic pulmonary aspergillosis (a cavitary type). Her condition after right-sided lobectomy for infiltrative tuberculosis was observed in 2015. In 2016, she had a deteriorated condition (cough, fever). This is regarded as a tuberculosis relapse. Antitubercular therapy was prescribed. The lower portions of the large cavity display a soft-tissue substrate surrounded by an air crescent-shaped strip (arrow). CPA has been subsequently confirmed by laboratory tests

Изучение компьютерных томограмм пациентов, прошедших лечение от туберкулеза, показало наличие сохраняющихся полостей и бронхоэктазов как наиболее часто встречаемых последствий (рис. 2) [23, 24].

Риск развития микотической инфекции в посттуберкулезных полостях ежегодно составляет 6,5–32,7% [24, 25].

В странах, эндемичных по туберкулезу, выявляется высокая заболеваемость ХАЛ, при этом существуют сложности диагностики ХАЛ в условиях ограниченных ресурсов [23, 26, 27]. Достоверной зависимости между формой туберкулезного процесса, режимом химиотерапии туберкулеза и развитием ХАЛ не выявлено [25].

КТ играет ключевую роль в мониторинге пациентов после перенесенного туберкулеза, оценке дальнейших изменений паренхимы легких и поздних осложнений, таких как ХАЛ. Диагностический алгоритм, включающий в себя выявление в сыворотке крови повышенного уровня IgG к *Aspergillus*, полостей в легких при рентгенографии или КТ (с наличием либо отсутствием грибкового шара), а также хронического кашля или кровохарканья, имеет чувствительность 85,6% и специфичность 99,6% [21]. Пациентам, находящимся в зоне риска возникновения ХАЛ, в том числе после перенесенного туберкулеза, показано последующее динамическое наблюдение с помощью низкодозовой КТ [10, 15].

Саркоидоз

Возникновение ХАЛ у пациентов с саркоидозом, по мнению D.W. Denning et al., характеризуется сложным клиническим течением и поздней диагностикой [28]. Однако согласно результатам ретроспективного одноцентрового исследования (n = 44) с группой контроля наличие ХАЛ может не оказывать существенного влияния на выживаемость пациентов с саркоидозом [29]. Основными причинами смерти являлись прогрессирование фонового заболевания и легочное кровотечение [29].

Неоднократно подчеркивалась клиническая и диагностическая сложность сочетания саркоидоза и ХАЛ [30, 31]. Лучевая диагностика данного состояния затруднена до периода формирования грибкового шара внутри гранулемы. На ранних стадиях патологического процесса большое значение имеют лабораторные методы диагностики ХАЛ [28].

Основными выявляемыми клиничко-лучевыми формами ХАЛ в сочетании с саркоидозом в исследовании Y. Uzunhan et al. [29] являлись простая аспергиллома (31%), кавитарный (27%) и фиброзирующий (15%) аспергиллез. По сравнению с другими фоновыми заболеваниями выявлен более высокий процент фиброзных изменений (рис. 3).

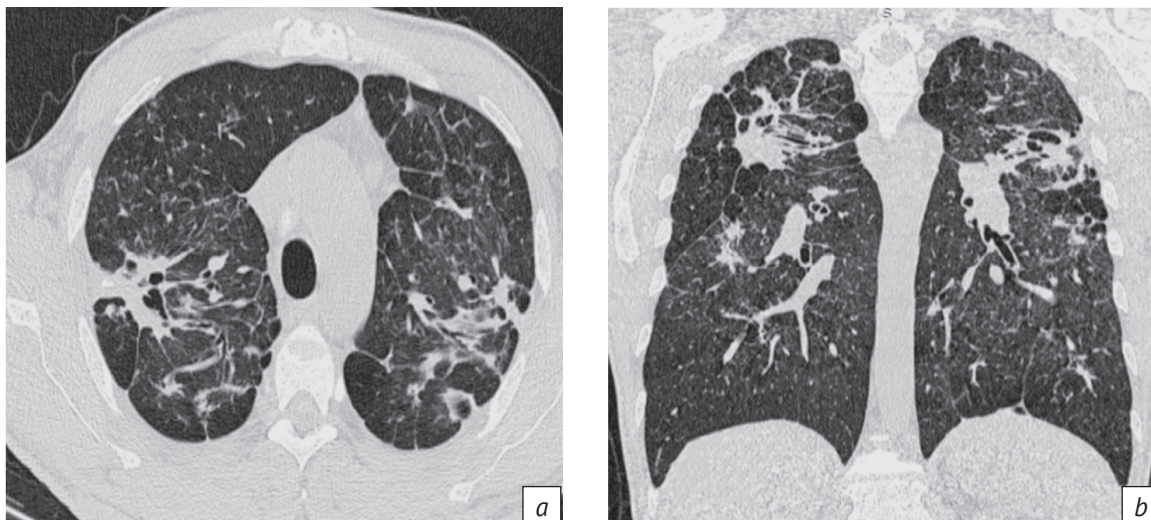


Рис. 3. Компьютерные томограммы пациента М., 30 лет: легочное окно, аксиальная (а) и корональная (b) проекции. Гистологически верифицированная легочная форма саркоидоза, осложненная ХАЛ. Длительный прием глюкокортикостероидов: двусторонние участки уплотнения легочной ткани, локализующиеся в верхних и прикорневых отделах, с формированием полостей и перифокального фиброза

Fig. 3. Computed tomography scans in male patient M. aged 30 years: pulmonary window, axial (a) and coronal (b) projections. Histologically verified pulmonary sarcoidosis complicated by CPA. Long-term use of glucocorticosteroids: bilateral lung tissue compaction areas located in the upper and basal segments with the formation of cavities and perifocal fibrosis

Нетуберкулезный микобактериоз

Нетуберкулезный микобактериоз (НТМ) является установленным фактором риска развития ХАЛ, при этом во всех публикациях подчеркивается сложность диагностики сочетания этих инфекционных процессов [15, 32, 33].

В результате ретроспективного анализа данных 378 пациентов с НТМ частота развития ХАЛ составила 9,8% [30]. Установлено, что образование полостей при нетуберкулезной микобактериальной инфекции связано со значительным риском развития ХАЛ ($p < 0,001$) [30].

Лучевая картина ХАЛ на фоне НТМ зачастую неспецифична. Наиболее распространенными признаками являются бронхоэктазии, очаги, фиброзно-кавернозные изменения [31]. У большинства больных специфических изменений на КТ не выявлено.

В крупном когортном исследовании ($n = 566$) пациентов с НТМ ХАЛ диагностирован у 41 больного (7,2%) [32]. При этом статистически значимыми факторами риска являлись пожилой возраст, мужской пол, низкий индекс массы тела, ХОБЛ, использование системных стероидов, *Mycobacterium abscessus complex* в качестве этиологического возбудителя и фиброзно-полостная форма нетуберкулезного микобактериоза, выявляемая на КТ легких. Уровень летальности в группе пациентов с сочетанием нетуберкулезного микобактериоза и ХАЛ был выше, чем в группе контроля (19,5% и 1,7% соответственно, $p < 0,001$).

Другие фоновые заболевания и клинические проявления ХАЛ

Возможно развитие ХАЛ на фоне муковисцидоза с частотой до 4,2% [33]. Отдельные сообщения свидетельствуют о возникновении ХАЛ у людей с профессиональными легочными заболеваниями [34], ревматологическими заболеваниями (в частности при анкилозирующем спондилите) [35], деструктивной и инфаркт-пневмонией [36].

ХАЛ является осложнением лобэктомии по поводу рака легкого, при этом частота развития микотической инфекции составила 2,3% через 5 лет и 7,9% через 10 лет [37]. Статистически значимыми факторами риска являются мужской пол, курение, ХОБЛ, идиопатический легочный фиброз.

Клинические проявления ХАЛ неспецифичны и складываются из симптомов фонового заболевания легких и системных проявлений. Практически во всех публикациях в качестве симптомов ХАЛ отмечают потерю веса, кашель с отделением мокроты, кровохарканье различной степени, боли в грудной клетке. Повышение температуры нехарактерно.

Основные лучевые варианты ХАЛ

Простая одиночная аспергиллома

Наиболее типичная форма ХАЛ – простая одиночная аспергиллома, или грибной шар, представляющий собой разрастающийся в полостях легких

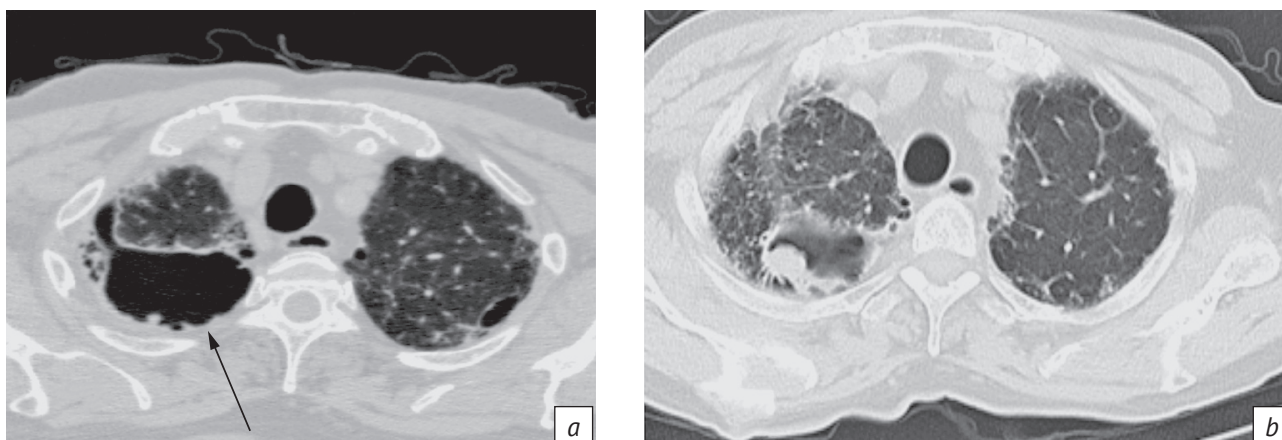


Рис. 4. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента Д., 77 лет: легочное окно, аксиальная проекция. Основное заболевание – идиопатический легочный фиброз. Жалобы: одышка, кашель с мокротой слизисто-гнойного характера. Данных за туберкулез легких не получено. При первичном исследовании (а) в верхней доле правого легкого определяется полость с неровным внутренним контуром (стрелка). При обследовании через 3 мес (b) внутри полости сформировался грибковый шар. По результатам анализа крови IgG *Aspergillus fumigatus* 1:3200 (норма 1:100). Назначена антимикотическая терапия

Fig. 4. Chest computed tomography scans in male patient D. aged 77 years: pulmonary window, axial projection. The underlying disease is idiopathic pulmonary fibrosis. Complaints: dyspnea, cough with mucopurulent sputum. There is no evidence for pulmonary tuberculosis. Initial examination (a) has identified a cavity with an uneven inner contour (arrow) in the right upper lobe. Examination after 3 months (b) has revealed a fungal ball formed inside the cavity. A blood test has shown *Aspergillus fumigatus*-specific IgG 1:3200 (normal value, 1:100); antifungal therapy is prescribed

мицелий *Aspergillus spp.* в совокупности с клеточным детритом, фибрином и т.д. [15, 38]. К настоящему времени этой форме аспергиллеза легких посвящено наибольшее число научных работ.

Перед формированием аспергилломы возможно увидеть плащевидный рост гриба внутри полости, выявляемый в виде неровности ее внутренней стенки при КТ легких [1] (рис. 4).

Простая одиночная аспергиллома на КТ характеризуется наличием внутриполостного содержимого, отделенного от стенки полости прослойкой воздуха, что в совокупности и формирует симптом полумесяца, или воздушного серпа. Однако этот симптом не является полностью специфичным и встречается при многих других заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы [39–42].

К одному из таких заболеваний, имитирующих аспергиллому на КТ, относится псевдоаневризма легочной артерии, или аневризма Расмуссена, представляющая собой редкое осложнение туберкулеза [41, 43]. Как и при ХАЛ, при аневризме Расмуссена может развиваться угрожающее жизни легочное кровотечение [41], что значительно затрудняет дифференциальную диагностику данных состояний. В таких случаях показано внутривенное введение рентгенконтрастного препарата и полипозиционное сканирование.

Развитие абсцесса или гангрены легкого также сопровождается симптомом воздушного полумесяца. При этом в полости скапливаются не-

кротические массы. Тяжесть клинической картины и динамика лучевой картины помогает дифференцировать абсцесс от других заболеваний, сопровождающихся внутриполостными массами.

Схожей с аспергилломой лучевой картиной могут обладать полостная форма аденокарциномы [42], метастазы [43], инфаркт-пневмония с зоной распада [44].

Изменения в легких, выявляемые при КТ-исследовании и имитирующие аспергиллому, могут наблюдаться при других редких инфекционных заболеваниях, таких как кокцидиомикоз, нокардиоз, актиномикоз, эхинококковые кисты легких [41, 45].

Для одиночной аспергилломы характерно отсутствие или слабая выраженность клинических симптомов. КТ является ведущим инструментальным методом диагностики.

В дополнение к грибковому субстрату на изображениях грудной клетки могут наблюдаться другие рентгенологические признаки, такие как утолщение паракостальной плевры и участки консолидации [46, 47]. Несмотря на то что лучевые признаки достаточно показательны для простой одиночной аспергилломы, для точного диагноза требуется микробиологическое подтверждение.

Эндобронхиальная аспергиллома – малоизвестное и редкое проявление хронического аспергиллеза легких, имитирующее на КТ эндобронхиальный рак легкого и характеризующееся ростом *Aspergillus spp.* в просвете бронха [48]. По данным

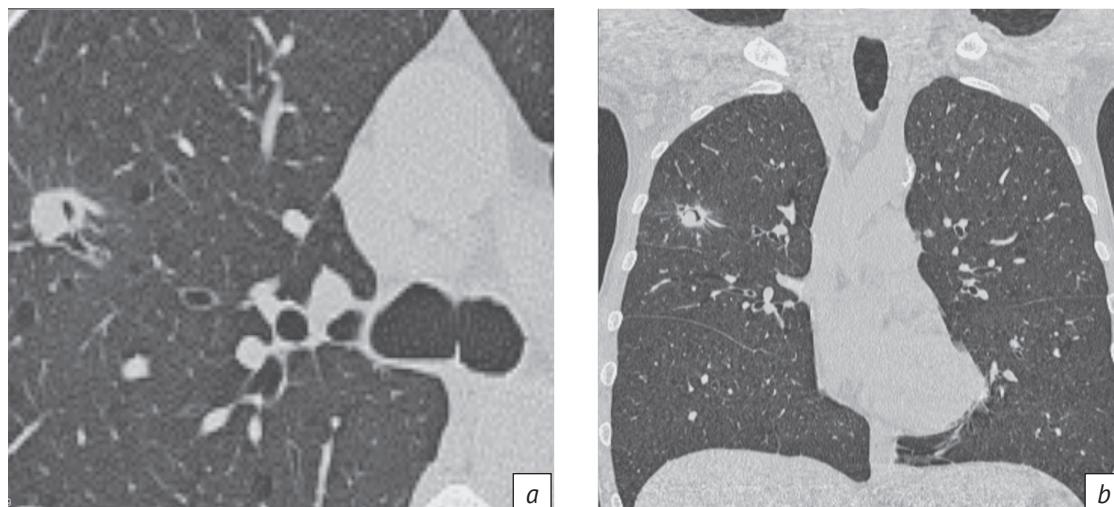


Рис. 5. Компьютерные томограммы пациента И., 62 года: легочное окно, аксиальная (а) и корональная (b) проекции: просвет бронха третьего сегмента верхней доли правого легкого локально расширен, с наличием мягкотканного образования, в окружающей легочной ткани зона пониженной пневматизации. Изменения в легких выявлены при плановой флюорографии. Лабораторные маркеры ХАЛ (серологические, микробиологические) дали отрицательный результат. Диагноз подтвержден при гистологическом исследовании постоперационного материала

Fig. 5. Computed tomography scans in male patient I. aged 62 years: pulmonary window, axial (a) and coronal (b) projections: the bronchial lumen in the third segment of the right upper lobe is locally expanded, with a soft tissue mass; there is a zone of reduced pneumatization in the surrounding lung tissue. Lung changes have been detected during routine fluorography. The laboratory (serological, microbiological) CPA markers have yielded a negative result. The diagnosis has been confirmed by histological examination of postoperative materials

S. Jiang et al. [49], а также F.Z. Mrabet et al. [50], возможно сочетание эндобронхиальной аспергилломы и злокачественных новообразований.

Как правило, эндобронхиальные аспергилломы являются случайной находкой при выполнении КТ или бронхоскопии (рис. 5). Однако в некоторых случаях данная патология может вызвать кровохарканье и нарушение вентиляции легочной паренхимы. В ретроспективном исследовании [51] сообщается о 16 пациентах с гистологически подтвержденным диагнозом эндобронхиальной аспергилломы. При этом только 3 больных имели предположительный диагноз грибкового поражения по данным КТ.

Основной вывод этих публикаций заключается в том, что аспергиллез необходимо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики с другими эндобронхиальными поражениями.

Хронический полостной (кавитарный) аспергиллез

Хронический кавитарный аспергиллез, ранее называвшийся сложной аспергилломой, представляет собой несколько полостей, которые могут содержать грибной шар.

Неравномерно утолщенная стенка полости, содержащей грибной шар, морфологически состоит из фиброзной ткани с некрозом внутреннего слоя [46]. Стенка полости имеет активное

кровоснабжение, что обуславливает склонность к легочному кровотечению и кровохарканью. В ретроспективно изученной серии из 60 пациентов, оперированных по поводу ХАЛ, полостной аспергиллез легких составил наибольшую долю случаев (46,7%) [52].

Хронический фиброзирующий аспергиллез

Хронический фиброзирующий аспергиллез (ХФА), как правило, является конечной фазой нелеченого хронического кавернозного аспергиллеза с исходом в распространенный легочный фиброз [1]. Литературных данных по данной форме ХАЛ пока недостаточно, информация ограничена описанием небольших серий клинических наблюдений. Анализ компьютерных томограмм 11 пациентов Национального центра аспергиллеза Великобритании с ХФА показал выраженное или тотальное поражение легочной паренхимы с развитием симптома разрушенного легкого. При этом фиброз может как присутствовать в начале заболевания, так и развиваться в течение длительного времени [53].

В исследовании M. Sawahata et al., посвященном саркоидозу с прогрессирующим легочным фиброзом, хронический аспергиллез рентгенологически выявлен у 4 из 10 пациентов [54]. При этом имела место легочная гипертензия и выраженная дыхательная недостаточность.

Нодулярный аспергиллез

Узловые образования в легких без формирования полости и грибкового шара являются малоизученным ранним проявлением ХАЛ [1, 55]. Нодулярный аспергиллез – наиболее сложная форма ХАЛ в плане дифференциальной диагностики с другими периферическими легочными новообразованиями. Большинство авторов отмечают, что дифференциальная диагностика нодулярного аспергиллеза по клиническим и рентгенологическим данным не всегда возможна [1, 56].

Современные публикации подтверждают, что позитронно-эмиссионная томография в сочетании с КТ с радиофармпрепаратом в диагностике хронического нодулярного аспергиллеза не является специфичным исследованием, так как аспергиллезные узлы могут активно накапливать ^{18}F -фтордезоксиглюкозу, что может создавать ложное представление о наличии опухоли [45, 57–59].

Описаны отдельные наблюдения множественных аспергиллезных узловых образований у пациентов с ревматоидным артритом [13, 60], а также случаи сходства нодулярной формы ХАЛ с метастатическими инфильтратами [43].

В исследовании N. Kang et al. сообщается о выявлении аспергиллезных узловых образований у 80 пациентов [55]. При этом лучистость контуров и кальцификация наблюдались у 20% и 39% больных соответственно. Положительный титр IgG *Aspergillus* обнаружен в 42% случаев.

E.G. Muldoon et al. описывают узловые образования в легких без признаков полости у 33 человек [56]. В большинстве случаев (60%) солидные образования локализовались в верхних долях, у 64% пациентов выявлены множественные образования. Хронический нодулярный аспергиллез гистологически верифицирован у 7 из 13 больных, повышение уровня специфического IgG к *Aspergillus spp.* – у 4.

Таким образом, можно говорить об ограниченной информативности лабораторных тестов при данной форме ХАЛ.

Пациентам с одиночными узловыми образованиями в легких показано хирургическое лечение с последующей верификацией диагноза и назначением антимикотической терапии при подтверждении ХАЛ.

Роль КТ в оценке прогрессирования ХАЛ и мониторинге лечения

Согласно клиническим рекомендациям [1] пациентам с ХАЛ при невозможности хирургического лечения показана пероральная антимикотическая терапия в течение длительного времени. В результате годового наблюдения 206 больных установ-

лено, что препараты на основе азолов умеренно эффективны в лечении ХАЛ, особенно если они назначаются в течение 12 мес [57]. Однако оптимальная продолжительность антимикотической терапии определяется особенностями каждого конкретного случая.

Для оценки эффективности лечения в клинических испытаниях антимикотических средств наряду с клиническими, микологическими и серологическими методами применяли КТ. Однако лучевые стандарты мониторинга лечения и критерии рецидива ХАЛ не установлены.

Немногочисленные работы посвящены КТ-оценке ответа на лечение хронического аспергиллеза легких. С. Godet et al. отмечали достоверную связь между сокращением размеров грибкового шара, уменьшением толщины стенки полости или плевры на КТ и клиническим улучшением [58].

Существуют сложности с понятием рецидива ХАЛ [59]: наличие фонового заболевания с возможностью обострения или присоединения бактериальной инфекции значительно затрудняют диагностику прогрессирования ХАЛ.

Данные исследования 102 пациентов, принимавших антимикотические препараты со средней продолжительностью 19 мес показали, что двусторонние изменения в легких и наличие аспергилломы являются статистически значимыми факторами риска рецидива ХАЛ, при этом длительная терапия (24 мес и более) снижает вероятность рецидива заболевания [59].

Рецидив может произойти даже после хирургической резекции очага ХАЛ. В ретроспективном исследовании 30 пациентов, перенесших операцию по поводу ХАЛ, он был отмечен в 8 случаях (26%), что в будущем явилось неблагоприятным прогностическим признаком [61].

Кровохарканье и легочное кровотечение являются одним из наиболее грозных осложнений ХАЛ [62]. В группе из 60 больных с различными клинико-рентгенологическими формами ХАЛ частота кровохарканья составила 70% [52]. Сообщения о связи размеров и структуры внутриполостного компонента при ХАЛ и развитием клинически значимого кровотечения противоречивы. В исследовании T. Ando et al. [63] у 41 пациента ХАЛ осложнился легочным кровотечением. Наблюдалась высокая (51,2%) частота рецидива кровотечения после эмболизации бронхиальных артерий в течение 24 мес. При этом достоверной связи между развитием легочного кровотечения и характеристиками КТ (толщина стенки полости, толщина плевры, одно- или двустороннее поражение, диаметр полостей, наличие или отсутствие грибкового шара) не отмечено ($p > 0,05$).

Напротив, в работе Н. Sato et al. [64] описан струпоподобный признак внутри полости, патоморфологически соответствующий фиброзно-гнойной массе или сгустку крови. Пациенты с выявленным струпоподобным симптомом достоверно отличались от контрольной группы: кровохарканье у данной группы больных развилось в среднем в течение 12 дней после выполнения КТ. При этом достоверной корреляции между размерами полостей и грибового шара и легочным кровотечением не выявлено.

Литература [References]

- Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016; 47(1): 45–68. <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>.
- Klimko N, Kozlova Y, Khostelidi S, et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*. 2015; 58(5): 58–62. <https://doi.org/10.1111/myc.12388>.
- Osmanov A, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Ukraine. *Mycoses*. 2015; 58(5): 94–100. <https://doi.org/10.1111/myc.12409>.
- Bobokhojaev OI, Osmanov A, Aliev SP, et al. The burden of serious fungal infections in Tajikistan. *J Fungi (Basel)*. 2019; 5(3): 68. <https://doi.org/10.3390/jof5030068>.
- Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ, et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2017; 49(2): 1601062. <https://doi.org/10.1183/13993003.01062-2016>.
- Kosmidis C, Muldoon EG. Challenges in the management of chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol*. 2017; 55(1): 63–8. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw119>.
- Laursen CB, Davidsen JR, Van Acker L, et al. CPAnet Registry – An International Chronic Pulmonary Aspergillosis Registry. *J Fungi (Basel)*. 2020; 6(3): 96. <https://doi.org/10.3390/jof6030096>.
- Готман Л.Н., Юдин А.Л., Яцук Г.А. Ранние компьютерно-томографические признаки аспергиллеза легких при миелотоксическом агранулоцитозе. Медицинская визуализация. 2008; 3: 78–83. [Gotman LN, Yudin AL, Yatsyk GA. The early CT-signs of pulmonary aspergillosis at myelotoxic agranulocytosis. *Medical Visualization*. 2008; 3: 78–83 (in Russ.).]
- Трофимова Т.Н., Клишко Н.Н., Самохвалова М.В. Лучевая диагностика инвазивного аспергиллеза легких. Медицинская визуализация. 2008; 2: 44–51. [Trofimova TN, Klimko NN, Samokhvalova MV. Diagnostic imaging of invasive pulmonary aspergillosis. *Medical Visualization*. 2008; 2: 44–51 (in Russ.).]
- Maghrabi F, Denning DW. The management of chronic pulmonary aspergillosis: The UK National Aspergillosis Centre approach. *Curr Fungal Infect Rep*. 2017; 11(4): 242–51. <https://doi.org/10.1007/s12281-017-0304-7>.
- Paulussen C, Hallsworth JE, Alvarez-Perez S, et al. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb Biotechnol*. 2017; 10(2): 296–322. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12367>.
- Denning DW, Chakrabarti A. Pulmonary and sinus fungal diseases in non-immunocompromised patients. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(11): 357–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30309-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30309-2).
- Moazam S, Denning DW. Aspergillus nodules in chronic granulomatous disease attributable to *Aspergillus ochraceus*. *Med Mycol Case Rep*. 2017; 17: 31–3. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2017.06.004>.
- Larkin PM, Multani A, Beaird OE, et al. Collaborative tale of diagnosing and treating chronic pulmonary aspergillosis, from the perspectives of clinical microbiologists, surgical pathologists, and infectious disease clinicians. *J Fungi (Basel)*. 2020; 6(3): 106. <https://doi.org/10.3390/jof6030106>.
- Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015; 70(3): 270–7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291>.
- Sehgal IS, Choudhary H, Dhooria S, et al. Diagnostic cut-off of *Aspergillus fumigatus*-specific IgG in the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2018; 61(10): 770–6. <https://doi.org/10.1111/myc.12815>.
- Li H, Rui Y, Zhou W, et al. Role of the *Aspergillus*-specific IgG and IgM test in the diagnosis and follow-up of chronic pulmonary aspergillosis. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1438. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01438>.
- Sehgal IS, Dhooria S, Choudhary H, et al. Efficiency of a fumigatus-specific IgG and galactomannan testing in the diagnosis of simple aspergilloma. *Mycoses*. 2019; 62(12): 1108–15. <https://doi.org/10.1111/myc.12987>.
- Page ID, Richardson M, Denning DW. Antibody testing in aspergillosis – quo vadis? *Med Mycol*. 2015; 53(5): 417–39. <https://doi.org/10.1093/mmy/myv020>.
- Sehgal IS, Dhooria S, Choudhary H, et al. Utility of serum and bronchoalveolar lavage fluid galactomannan in diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2019; 57(3): e01821–18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01821-18>.
- Page ID, Richardson MD, Denning DW. Comparison of six *Aspergillus*-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA). *J Infect*. 2016; 72(2): 240–9. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.11.003>.
- Page ID, Byanyima R, Hosmane S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis commonly complicates treated pulmonary tuberculosis with residual cavitation. *Eur Respir J*. 2019; 53(3): 1801184. <https://doi.org/10.1183/13993003.01184-2018>.
- Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, et al. An overview of the available treatments for chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med*. 2020; 14(7): 715–27. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1750956>.
- Méchai F, Fock-Yee C, Bouvry D, et al. Pulmonary tuberculosis: radiological evolution of broncho-pulmonary lesions at the end of treatment. *Rev Mal Respir*. 2019; 36(1): 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.08.005>.

Закключение

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода в диагностике ХАЛ, заключающегося в сочетании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Знание факторов риска, основных лучевых проявлений ХАЛ и его осложнений позволит повысить эффективность диагностики ХАЛ, вовремя начать адекватную терапию, осуществить качественный мониторинг лечения и улучшить прогноз заболевания.

24. Khan R, Malik NI, Razaque A. Imaging of pulmonary post-tuberculosis sequelae. *Pak J Med Sci.* 2020; 36(1): S75–82. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.ICON-Suppl.1722>.
25. Евсеев П.Ю., Белоказанцева В., Кондакова М.Н. и др. Хронический аспергиллез у пациентов с деструктивным туберкулезом легких. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20(4): 24–6. [Evseev PY, Belokazanceva V, Kondakova MN, et al. Chronic aspergillosis in adult patients with chronic destructive pulmonary tuberculosis. *Problems in Medical Mycology.* 2018; 20(4): 24–6 (in Russ.).]
26. Denning DW, Page ID, Chakaya J, et al. Case definition of chronic pulmonary aspergillosis in resource-constrained settings. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24(8): e171312. <https://doi.org/10.3201/eid2408.171312>.
27. Naito M, Kurahara Y, Yoshida S, et al. Prognosis of chronic pulmonary aspergillosis in patients with pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease. *Respir Investig.* 2018; 56(4): 326–31. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.04.002>.
28. Denning DW. Sarcoidosis and aspergillosis: a tough combination. *Eur Respir J.* 2017; 49(6): 1700574. <https://doi.org/10.1183/13993003.00574-2017>.
29. Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2017; 49(6): 1602396. <https://doi.org/10.1183/13993003.02396-2016>.
30. Fujiuchi S, Fujita Y, Suzuki H, et al. Cavitory formation in non-tuberculous mycobacterial infection is the significant risk for development to chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 2014; 44(Suppl 58): P2491.
31. Takeda K, Imamura Y, Takazono T, et al. The risk factors for developing of chronic pulmonary aspergillosis in nontuberculous mycobacteria patients and clinical characteristics and outcomes in chronic pulmonary aspergillosis patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria. *Med Mycol.* 2016; 54(2): 120–7. <https://doi.org/10.1093/mmy/myv093>.
32. Jhun BW, Jung WJ, Hwang NY, et al. Risk factors for the development of chronic pulmonary aspergillosis in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188716>.
33. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Шадринова О.В. и др. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом в Российской Федерации. Журнал инфектологии. 2018; 10(2): 48–54. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54>. [Kozlova Yal, Borzova YuV, Shadrivova OV, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis in Russian Federation. *Journal of Infectology.* 2018; 10(2): 48–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54>.]
34. Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Куделя Л.М. и др. Аспергиллез легких среди рабочих высокого профессионального риска. Пульмонология. 2014; 1: 113–5. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-1-113-115>. [Shpagina LA, Panacheva LA, Kudelya LM, et al. Pulmonary aspergillosis in workers with high occupational risk. *Pulmonologiya.* 2014; 1: 113–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-1-113-115>.]
35. Трофименко И.Н., Нашатырева М.С., Черняк Б.А. Поражение легких при анкилозирующем спондилите. Пульмонология. 2017; 27(1): 97–102. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-97-102>. [Trofimenko IN, Nashatyreva MS, Chernyak BA. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Pulmonologiya.* 2017; 27(1): 97–102 (in Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-97-102>.]
36. Desai SR, Hedayati V, Patel K, Hansell DM. Chronic aspergillosis of the lungs: unravelling the terminology and radiology. *Eur Radiol.* 2015; 25(10): 3100–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3690-7>.
37. Tamura A, Suzuki J, Fukami T, et al. Chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to lobectomy for lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 21(5): 650–6. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv239>.
38. Panse P, Smith M, Cummings K, et al. The many faces of pulmonary aspergillosis: Imaging findings with pathologic correlation. *Radiol Infect Dis.* 2016; 3(4): 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.jrid.2016.10.002>.
39. Sevilha JB, Rodrigues RS, Barreto MM, et al. Infectious and non-infectious diseases causing the air crescent sign: a state-of-the-art review. *Lung.* 2018; 196(1): 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0069-3>.
40. Gazzoni FF, Severo LC, Marchiori E, et al. Pulmonary diseases with imaging findings mimicking aspergilloma. *Lung.* 2014; 192(3): 347–57. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9568-7>.
41. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Intracavitary nodule in active tuberculosis: differential diagnosis of aspergilloma. *J Bras Pneumol.* 2015; 41(6): 562–3. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000211>.
42. Taoka T, Shinohara T, Naruse K, Ogushi F. Cavitory lung cancer with cartilage tissues in the wall mimicking aspergilloma. *Thorax.* 2017; 72(4): 383–4. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209437>.
43. Demirtaş H, Çelik AO, Kayan M, et al. Aspergilloma mimicking metastasis in a case with laryngeal carcinoma. *Med Arch.* 2016; 70(1): 76–8. <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.76-78>.
44. Tunney R, Rodger K, Denning DW, Kosmidis C. Chronic pulmonary aspergillosis following pulmonary embolism. *Med Mycol Case Rep.* 2019; 23: 20–2. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2018.11.002>.
45. Higashi Y, Nakamura S, Ashizawa N, et al. Pulmonary actinomycosis mimicking pulmonary aspergilloma and a brief review of the literature. *Intern Med.* 2017; 56(4): 449–53. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7620>.
46. Ando T, Tochigi N, Gocho K, et al. pathophysiological implication of computed tomography images of chronic pulmonary aspergillosis. *Jpn J Infect Dis.* 2016; 69(2): 118–26. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.028>.
47. Desai SR, Hedayati V, Patel K, Hansell DM. Chronic aspergillosis of the lungs: unravelling the terminology and radiology. *Eur Radiol.* 2015; 25(10): 3100–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3690-7>.
48. Araújo D, Figueiredo M, Monteiro P. Endobronchial aspergilloma: an unusual presentation of pulmonary aspergillosis. *Rev Port Pneumol.* 2016; 22(1): 61–2. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.07.003>.
49. Jiang S, Jiang L, Shan F, et al. Two cases of endobronchial aspergilloma with lung cancer: a review the literature of endobronchial aspergilloma with underlying malignant lesions of the lung. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(9): 17015–21.
50. Mrabet FZ, Soualhi M, Achrane J, et al. The tree that hides the forest: aspergillosis associated with bronchial carcinoma (about two cases). *Pan Afr Med J.* 2017; 28: 302. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.302.11665>.

51. Huang D, Li B, Chu H, et al. Endobronchial aspergilloma: a case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2017; 14(1): 547–54. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4540>.
52. He B, Wan C, Zhou W, et al. Clinical profile and surgical outcome for different type of chronic pulmonary aspergillosis. *Am J Transl Res*. 2019; 11(6): 3671–9.
53. Kosmidis C, Newton P, Muldoon EG, Denning DW. Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis: a cause of 'destroyed lung' syndrome. *Infect Dis (Lond)*. 2017; 49(4): 296–301. <https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1232861>.
54. Sawahata M, Johkoh T, Kawanobe T, et al. Computed tomography images of fibrotic pulmonary sarcoidosis leading to chronic respiratory failure. *J Clin Med*. 2020; 9(1): 142. <https://doi.org/10.3390/jcm9010142>.
55. Kang N, Park J, Jhun BW. Clinical characteristics and treatment outcomes of pathologically confirmed aspergillus nodules. *J Clin Med*. 2020; 9(7): 2185. <https://doi.org/10.3390/jcm9072185>.
56. Muldoon EG, Sharman A, Page I, et al. Aspergillus nodules; another presentation of chronic pulmonary aspergillosis. *BMC Pulm Med*. 2016; 16(1): 123. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0276-3>.
57. Bongomin F, Harris C, Hayes G, et al. Twelve-month clinical outcomes of 206 patients with chronic pulmonary aspergillosis. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0193732. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193732>.
58. Godet C, Laurent F, Bergeron A, et al. CT imaging assessment of response to treatment in chronic pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2016; 150(1): 139–47. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.640>.
59. Bongomin F, Otu A, Harris C, et al. Risk factors for relapse of chronic pulmonary aspergillosis after discontinuation of antifungal therapy. *Clin Infect Pract*. 2020; 5: 100017. <https://doi.org/10.1016/j.clinpr.2020.100015>.
60. Ito Y, Tanigawa M, Takemura T, et al. Chronic nodular pulmonary aspergillosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2019; 58(7): 979–84. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1918-18>.
61. Farid S, Mohamed S, Devbhandari M, et al. Results of surgery for chronic pulmonary aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence – a National Centre's experience. *J Cardiothorac Surg*. 2013; 8: 180. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-180>.
62. Kim TH, Koo HJ, Lim CM, et al. Risk factors of severe hemoptysis in patients with fungus ball. *J Thorac Dis*. 2019; 11(10): 4249–57. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.09.52>.
63. Ando T, Kawashima M, Masuda K, et al. Exacerbation of chronic pulmonary aspergillosis was associated with a high rebleeding rate after bronchial artery embolization. *Respir Investig*. 2019; 57(3): 260–7. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.12.009>.
64. Sato H, Okada F, Matsumoto S, et al. The scab-like sign: a CT finding indicative of haemoptysis in patients with chronic pulmonary aspergillosis? 2018; 28(10): 4053–61. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5434-y>.



Долгожительство без старости (к 95-летию Иосифа Рабкина)

Longevity Without Aging (to the 95th Anniversary of Joseph Rabkin)

Есть люди, которые с первой минуты забирают твою душу.

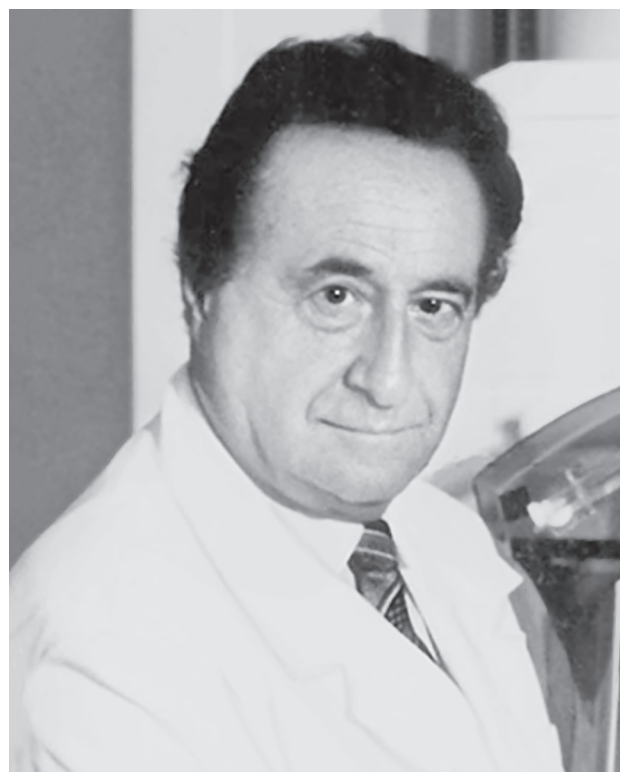
Что было такого особенного в Иосифе Рабкине, когда я впервые встретила с ним в обществе моего доброго друга, что поразило меня? Богатая жизнь Духа, отсутствие приземленности, постоянная умственная работа, производящая новые идеи, которые могут реализоваться в помощь людям. Его рассказы о больных, с которыми он много разговаривал, пытаюсь выяснить, как продвигается лечение (то лечение, что он подарил им), что они чувствуют? Он спас много людей, у которых были забиты сосуды и которым оставалось жить не так долго. Он подарил им жизнь. А ему Бог преподнес этот дар – спасать людей!

Еще меня поразило внимание, с которым он относится к людям.

С первых минут мы почувствовали друг к другу глубокое уважение и сразу бережность. Волны понимания, волны симпатии. Для меня лично Иосиф Рабкин – близкий, родной человек, который любит дарить добро, с которым всегда интересно общаться. Каждая встреча – праздник.

Я познакомилась с Иосифом Рабкиным четверть века тому назад. Этого достаточно, чтобы узнать человека во всех его тонкостях. Кроме обыкновенных бесед, которые мы постоянно вели, мне выпала честь редактировать его книгу «Еще одна жизнь» (2003 г.), в которой раскрывается его дар Врача, его личность и в которой передо мной прошла вереница великих, ярких, лучших людей России, отличившихся в той или иной области науки.

Родился Иосиф Рабкин в скромной провинциальной еврейской семье, а стал большим Ученым с мировой известностью. Его семья была одной из беднейших в округе. Отец – портной, мама воспитывала детей. Иосиф был десятым (!) ребенком в семье. Родился он в поезде среди голодных, бездомных, бесприютных людей, когда мать поехала из Белгорода в Харьков за хлебом. Она сама перекусила пуповину, завернула младенца в какое-то тряпье. Так 9 ноября 1926 г. появился на свет этот ребенок, которого судьба (а скорее, собственный характер, жажда знаний, упорство) не



Иосиф Рабкин
Joseph Rabkin

только привела в мир большой науки, но и сделала первооткрывателем методов лечения, которые помогли тысячам и тысячам людей.

Друзья шутили: «Ты всегда в пути!» И в самом деле Иосиф Рабкин всегда в пути, потому что и сейчас, в своем возрасте, он работает. Ищет возможности открыть что-то новое. Изучает все новое.

Отец хотел видеть своего младшенького фельдшером. Это было пределом его мечтаний и вершиной родительского тщеславия. В Первую мировую войну отец был контужен, после чего воевать не мог, но служил денщиком у фельдшера. И общение с человеком, помогавшим людям, спасавшим им жизни, привило ему глубокое уважение к этой профессии.

Иосиф с отличием окончил фельдшерскую школу в 1944 г. в Омске, а в 1949 г., также с отличием, – медицинский институт в Москве. По распре-

делению он был направлен в Златоуст. Там вначале работал гинекологом, а потом стал участковым терапевтом.

Позже в течение шести лет служил в Советской Армии: сначала младшим, затем старшим врачом полка, а позже – начальником рентгенологического отделения в госпитале.

И вот в 1955 г. опытный врач увольняется из армии, возвращается в Москву, чтобы добиться поступления в аспирантуру. Надо хорошо понимать, что в то время для исполнения заветной мечты имелось серьезное препятствие – пресловутый «пятый пункт». Но стремление Иосифа в науку было настолько сильным и он был так смел после полученного в армии опыта, имел такие серьезные знания, что добился своего: был принят в аспирантуру к известному рентгенологу, члену-корреспонденту РАМН Иосифу Львовичу Тагеру.

Рабкин прошел хирургическую школу академика РАМН Евгения Николаевича Мешалкина, уже через год защитил кандидатскую диссертацию и стал младшим научным сотрудником Всесоюзного Центра хирургии под руководством академика РАН Бориса Васильевича Петровского. И всего через четыре года он стал самым молодым доктором медицинских наук в этой школе.

«Я честолюбив и ревнив в науке и, наверное, не только в науке». Иосиф сказал о себе правду: он честолюбив. Но ведь по сути-то это скорее характер, чем честолюбие, это желание все в жизни делать по высшему разряду и осуществить свою мечту. Среди множества замечательных людей, внесших неоценимый вклад в различные сферы жизни, совсем немного найдется тех, кто, начав с нуля, без всякой помощи и поддержки, а только своей целеустремленностью, своим трудолюбием и упорством добился таких высот!

В то же время он скромнен. «Мне как ученому не следует погружаться в себя, тем более надо избегать завышенной самооценки», – говорит про себя Иосиф.

Из 70 лет научной деятельности 65 лет он посвятил диагностике и лечению заболеваний сердца. Первая его монография – «Изучение сосудов малого круга кровообращения при митральных пороках сердца». А в 1967 г. вышел в свет его капитальный труд на эту тему: «Рентгеносемиотика легочной гипертензии». (Между прочим, год тому назад на научном заседании общества Best Israel Hospital был сделан доклад приглашенного профессора из Техаса, посвященный рентгенодиагностике легочной гипертензии. К глубокому сожалению, в нем не было ни единой ссылки на книгу Рабкина, изданную 53 года назад!)

Иосифу Рабкину выпала честь стать зачинателем так называемой сберегательной медицины, или, как ее называют в Америке, интервенционной радиологии, кардиологии. Он считал и считает, что в человеке все устроено целесообразно, с большим (семикратным) запасом прочности каждого органа. Это значит, что не надо спешить вмешиваться скальпелем в то, что прекрасно, с изумительным совершенством создано природой. Используй этот запас прочности. Не удаляй, не ампутируй, а помоги ему мобилизовать внутренние ресурсы. И не случайно, конечно, Иосиф Рабкин стал не «чистым» хирургом, а рентгенохирургом. В 1973 г. он получил Государственную премию СССР за разработку оригинального метода электрорентгенографии.

В 1982 г. к Рабкину (теперь уже известному специалисту) обратился за помощью один летчик. «Доктор, страдаю стенокардией, но не могу никому об этом сказать – снимут с полетов. Долго лежать в больнице тоже не могу по этой же причине. Вот вырвался на несколько дней. Доктор, вы можете мне помочь?» Иосиф рисковал. Он нередко в своей жизни позволял себе рисковать. Но своеобразно: ставя под удар свою карьеру, но ни в коем случае не здоровье пациента. Если бы с этим летчиком не получилось, доктор вынужден был бы затормозить свои исследования на годы. Но Рабкин был уверен в успехе. И получилось! Специальным баллонным катетером врач прошел сосуды сердца пациента, расширил их под давлением. Буквально на завтра счастливый летчик вбежал без остановки на шестой этаж, признался, что у него прекратились боли в сердце и по-своему поделился радостью с товарищами по палате: «Мужики, не соглашайтесь на открытую операцию, проситесь к доктору Рабкину!»

А в Центре хирургии это была первая в России ангиопластика.

После такого успеха директор института, знаменитый хирург Борис Васильевич Петровский, выделил Рабкину отделение на 70 коек. Хочется сказать ему большое спасибо за поддержку. А ведь до тех пор было лишь отделение хирургии открытого сердца. Теперь появилось отделение рентгенохирургии.

В 1983 г. было опубликовано его капитальное руководство «Рентгено-эндоваскулярная хирургия».

Долгие и упорные поиски привели Рабкина к созданию внутрисосудистого стента, который можно установить в сосуд не через разрез, а путем его прокола.

Услышав однажды о существовании сплава металла, который при определенной температуре

«вспоминает» свою первоначальную форму, Иосиф связался с академиком Георгием Вячеславовичем Курдюмовым из Института стали и сплавов: такой металл, по догадке Рабкина, мог бы стать идеальным материалом для сосудистых протезов. Академика Курдюмова в то время волновали другие проблемы. «Невозможно, – отрезал он. – Наш металл “вспоминает” форму только при очень высоких температурах. Он используется в космосе для выпуска антенн. Вам не подходит!»

Я уже говорила, что Иосиф Рабкин – человек рискованный и упрямый. Он решился на запрещенный прием: вырезал аорту с ее ветвями у трупа и с таким страшным «наглядным пособием» снова поехал в лабораторию Института стали и сплавов. Это была аорта человека, которому было всего 58 лет. А погиб он от атеросклероза. В лаборатории Иосиф сказал: «Каждый из вас, присутствующих здесь, по-видимому, имеют такие же проблемы. Помогите медицине!» Так и сказал: «Помогите медицине!»

И металлофизики согласились работать совместно с врачами. Начались ночные бдения, потому что доктор Рабкин и его сын Дмитрий, студент 5-го курса медицинского института, в течение дня были сильно заняты: один – в хирургическом центре своей основной работой, а другой – учебой. Ночами совместно с металлофизиками (С.Д. Прокошкиным, И.Ю. Хмелевской и Е.П. Рыклиной) им удалось создать нитинол (соединение никеля и титана), который «вспоминает» свою форму при температуре 35 °C! Получилось идеально – то, что требовалось.

Но это было полдела. Рабкины сами покупали собак, содержали их в клетках, ставили над ними опыты, эксперимент за экспериментом, искали формы будущих протезов для разных сосудов организма. И настал день, когда...

Так и бывает: настает решительный день. У пациента – 65-летнего мужчины была гангрена ноги, отторгались пальцы. В марте 1984 г. Иосиф Рабкин провел свою первую (и первую в мире!) необычную эндоваскулярную операцию: поставил больному нитиноловый протез – стент Рабкина. И кровоток восстановился, нога ожила. Это случилось в 1984 г.! Тогда же изобретенный Рабкиным совместно с металлофизиками биометалл был запатентован в Советском Союзе как открытие в области медицины. (Между прочим, статья «Экспериментальное обоснование и первый клинический опыт рентгеноэндоваскулярного протезирования сосудов» была опубликована в журнале «Вестник рентгенологии и радиологии» в 1984 г. Это была первая публикация, говорящая о мировом приоритете.)

Первая в мире книга «Стентирование сосудов и полых органов» вышла в свет на английском языке в 1990 г. Пришла слава: телекамеры, визиты именитых коллег, «как своих, так и зарубежных». А вместе с тем и ежедневный труд, привычный для Рабкина: написание статей, книг и – операции, операции...

В 1989 г. доктор Рабкин провел на базе Центра Международный конгресс рентгенохирургов. Съехались знаменитости со всего света. Иосиф при всех проводил операцию, демонстрируя происходящее по огромному, во всю стену, монитору. Аудитория следила за ее ходом. Один из докладов делал Дмитрий Рабкин, после чего был приглашен в США – «познакомиться с американской медициной». Умеют американцы привлекать талантливых молодых людей. Ныне Дмитрий Рабкин – профессор медицины Гарвардского университета.

В 1991 г. Иосиф Рабкин получил приглашение из Англии в связи с тем, что его избрали почетным членом британского Королевского колледжа. Форма одежды – смокинг, «бабочка», для жены – вечернее нарядное платье. Про приглашение Иосиф Рабкин сообщил коллегам, а про то, что он стал почетным членом Королевского общества, промолчал. Он знал правила игры в Советском Союзе: начальство не любило, когда что-то делалось без согласования, тем более по инициативе «из-за бугра». Смокинг и «бабочку» доктор одолжил на время.

В Лондоне его торжественно облачили в мантию. На банкете первый тост был провозглашен за здоровье королевы, второй – за успехи нового почетного члена Общества, доктора Рабкина. Английское телевидение разнесло эту новость по свету.

После Англии доктор Рабкин, как по волшебству, был избран членом-корреспондентом АМН. Действительно, неудобно как-то: в мире признан, а дома – нет. Советская власть заботилась о собственном престиже.

Нельзя сказать, что в США, на новой родине, Иосиф обделен славой. В конце прошлого года из Англии на его имя пришел сертификат, удостоверяющий его вклад в мировую науку, и сообщение о том, что этот факт найдет отражение в книге «Достижения мировых лидеров». Чуть позже, неожиданно для него, Рабкин был назван в США «Человеком года» и ему была вручена массивная золотая медаль, подтверждающая это высокое звание.

Для меня Иосиф Рабкин – очень близкий человек. Мне нравится его упорство: в работе и в том, как, преодолевая болезни и все свои слабости, он заставляет себя ежедневно заниматься спортом. Нравится, что он до сих пор сохранил молодую осанку, что всегда модно и элегантно одет,

что на встречах с людьми и на собственных докладах выступает стоя, что он – открытый, добрый, дружелюбный человек и всегда готов выслушать и помочь. Неудивительно, что через многие десятки лет его бывшие пациенты находят его здесь, за океаном, – посоветоваться или просто пообщаться.

Мне нравится, что в своем возрасте он сохранил голову светлой, душу – молодой, сохранил чувство юмора и способность радоваться чужим открытиям, прекрасным книгам и фильмам. Он не стар в свои 95 лет. И не одинок, потому что

его любят пациенты, люди, с которыми сводила его судьба, и родные: у него трое детей, шестеро внуков и четверо правнуков! К сожалению, пять лет назад ушла его чудесная, добрая, верная жена Маргарита, с которой он прожил 70 лет.

Иосиф говорит: «Когда все прожито, когда все позади, рождаются суеверные сомнения: неужели все это мне удалось? Я не хотел бы дожить до возраста ненужности. Самое большое счастье – это жить и быть Человеком».

Он и остается Человеком, очень нужным людям.

Татьяна Львовна Успенская-Ошанина

КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

8-10/11/2021



НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Общая рентгенодиагностика, компьютерная и магнитно-резонансная томография
- Современные методики ранней диагностики онкологических заболеваний
- Радиотерапия
- Ультразвуковая диагностика
- Радиология и гибридные технологии визуализации
- Медицинская физика, радиационная безопасность контроль
- Информационные технологии, телемедицина
- Организация лучевой диагностики

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

Прием докладов – до 15 июня 2021

Прием тезисов – до 1 августа 2021

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

+7 (812) 677 31 56

welcome@congress-ph.ru

www.congress-ph.ru

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО

РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

+7 (495) 942 40 20

russian-radiology.ru



Макроциклический Кларискан

Гадотеровая кислота



Гадотеровая кислота + Опыт GE Healthcare = Макроциклический Кларискан

❏ **Диагностическая эффективность**^{1,2}

❏ **Безопасность**^{2,3}

❏ **Широкий спектр показаний**

МРТ головного и спинного мозга, окружающих тканей (с 0 лет);
МРТ всего тела (с 6 месяцев);
МР-ангиография при поражениях и стенозах некоронарных артерий (с 18 лет)⁴.

Все этапы производства осуществляются GE⁵

В РФ зарегистрирован с 2020 г.⁵

Опыт применения в мире — 3 года⁶

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КЛАРИСКАН. Регистрационный номер: ЛП-006111 от 21.02.2020. МНН: гадотеровая кислота. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** предназначен только для диагностических целей. Кларискан — это КС, используемое для повышения контрастности при проведении МРТ с целью улучшения визуализации/повышения четкости границ на изображении. Взрослые и дети (в возрасте 0–18 лет): заболевания головного мозга, спинного мозга и окружающих тканей, МРТ всего тела. Не рекомендуется использовать препарат для проведения МРТ всего тела у детей младше 6 мес. Только взрослые: поражения или стенозы не коронарных артерий (требующие проведения МР-ангиографии). **Противопоказания:** гиперчувствительность к гадотеровой кислоте, меглюмину, любому вспомогательному веществу препарата или любым другим лекарственным препаратам, содержащим гадолиний. Не рекомендуется для проведения ангиографии у детей до 18 лет, в связи с недостаточными данными об эффективности и безопасности. **С осторожностью:** у пациентов с БА, аллергией, реакциями гиперчувствительности на КС в анамнезе; принимающих β -адреноблокаторы (в т.ч., с БА), т.к. они могут быть рефрактерными к стандартной терапии реакций гиперчувствительности β -агонистами; с тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и пациентов в периоперационный период пересадки печени только после тщательной оценки соотношения риск/польза и в случае того, если информация, полученная при проведении МРТ с контрастным усилением, имеет решающее диагностическое значение и недоступна при проведении МРТ без контрастирования; у пожилых пациентов, в частности у пациентов 65 лет и старше; при заболеваниях ЦНС, сопровождающихся снижением порога судорожной готовности. **Побочное действие:** нежелательные побочные реакции, связанные с использованием гадотеровой кислоты, обычно легкой или умеренной интенсивности и носят преходящий характер. Чаще всего наблюдались ощущение тепла, холода и/или боль в месте инъекции. В ходе проведения клинических исследований наблюдались головная боль и парестезии (очень часто: $>1/10$), частыми реакциями были тошнота, рвота и кожные реакции, такие как эритематозная сыпь и зуд (часто: $>1/100$ и $<1/10$). Для ознакомления с полной версией данного раздела смотрите полную версию инструкции по медицинскому применению. **Держатель регистрационного удостоверения/производитель:** Джии Хэлскеа АС, Норвегия. **Отпускается по рецепту врача.**

ССЫЛКИ. 1. Maravilla K.R. et al. AJNR Am J Neuroradiology 2017. 2. Guerbet LLC, Advisory Committee Briefing Document, 14th February 2013. 3. Tweedle M.F. et al. Applied Radiology (Suppl.): 1–11 2014. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Кларискан, Февраль 2020 г. 5. По данным государственного реестра лекарственных средств 2020 года. 6. По данным компании GE Healthcare 2020.

ООО «Джии Хэлскеа Фарма»

123317 г. Москва, Пресненская наб., 10
Тел.: (495) 411 9806, факс: (495) 739 6932

gehealthcare.ru

ПРИМЕЧАНИЯ. Информация для работников здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. ГСКС — гадолинийсодержащий препарат; МР(Т) — магнитно-резонансная (томография); МНН — международное непатентованное или группировочное наименование; КС — контрастное средство; БА — бронхиальная астма; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЦНС — центральная нервная система.

© Компания General Electric, 2021. На правах рекламы. JB00308RU

Примовист®

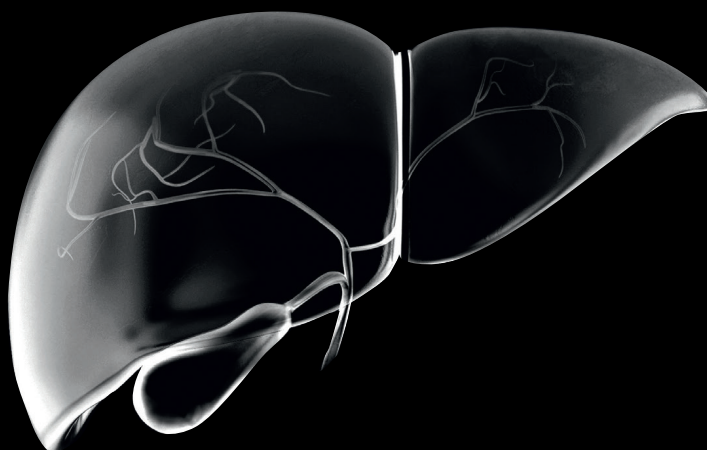
Гадоксетовая кислота®
Gd-EOB-DTPA



Показания к МРТ визуализации печени¹:

- Доброкачественные очаговые заболевания печени
- Первичный рак печени
- Метастатическое поражение печени

Включен в
международные
и российские
клинические
рекомендации²⁻⁴



Возможности Примовист®:

- Гепатоспецифическое ГСКС с селективным захватом гепатоцитами¹
- Более высокая точность при выявлении очаговых поражений, особенно ГЦР малых размеров и метастазов⁵⁻⁶
- Может позволить лучше дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования⁷

Примовист®
Международное непатентованное наименование: гадоксетовая кислота. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. 1 мл препарата содержит в качестве действующего вещества 181,430 мг (0,25 ммоль) гадоксетовой кислоты динатриевой соли. **Показания к применению:** Вводимый внутривенно препарат Примовист® предназначен исключительно для диагностических целей, представляет собой парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния и используется для Т1-взвешенной магнитно-резонансной визуализации (МРВ) печени. На динамических и отсроченных изображениях препарат Примовист® улучшает выявление очаговых поражений печени (в том числе их количества, размера, сегментарного распределения и визуализации) и позволяет получить дополнительные данные по характеристике и классификации очаговых поражений печени, увеличивая тем самым достоверность диагноза. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата; у детей младше 18 лет, вследствие недостаточности данных об эффективности и безопасности. **С осторожностью:** • Гиперчувствительность к сходным контрастным средствам на основе гадолиния (ГСОП) в анамнезе. Применение препарата у пациентов с наличием в анамнезе реакций гиперчувствительности к контрастным средствам, наличием в анамнезе аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, возможно только после тщательной оценки соотношения польза/риск. Большинство этих реакций отмечаются в пределах получаса после введения препарата. Тем не менее, как и при использовании других контрастных средств этого класса, в редких случаях возможно развитие отсроченных реакций (от нескольких часов до дней). Применение препарата должно быть ограничено введением стандартной дозы. • Сердечно-сосудистая патология. Данные по введению препарата Примовист® пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями ограничены, поэтому в этих случаях необходимо соблюдать осторожность. Необходимо особенно тщательно оценивать соотношение польза/риск у пациентов с риском развития аритмий, в частности, пациентов с удлинением интервала QT и при применении ЛС, удлиняющих интервал QT. • Тяжелые заболевания почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек замедлено выведение контрастных средств, поэтому в таких случаях необходимо тщательно оценивать соотношение польза/риск. Повторное введение не должно осуществляться в течение 7 дней у пациентов с острыми или хроническими тяжелыми нарушениями функции почек. Имеются сообщения о связи нефрогенного системного фиброза (НСФ) с использованием некоторых контрастных средств, содержащих гадолиний, у пациентов с острыми или хроническими тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) и острой почечной недостаточностью любой степени тяжести вследствие гепаторенального синдрома или в период до и после трансплантации печени. Поэтому применять препарат Примовист® у таких пациентов можно лишь после тщательной оценки соотношения польза/риск. **Способ применения и дозы:** Препарат Примовист® предназначен для внутривенного введения. Доза вводится в неразведенном виде путем внутривенной болюсной инъекции. После инъекции контрастного средства внутривенную канюлю/катетер следует промыть 0,9% раствором хлорида натрия. Рекомендуемая доза препарата Примовист® составляет для взрослых: 0,1 мл/кг (что соответствует 25 мкмоль/кг массы тела). **Побочное действие:** Наиболее часто (≥ 0,5%) встречались такие нежелательные реакции, как тошнота, головная боль, приливы жара, повышение артериального давления и головокружение. **Регистрационный номер:** ЛСР-003252/07. Отпускается по рецепту врача. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Актуальная версия инструкции от 14.02.2020. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

* по сравнению с КТ - КУ, МРТ и МРТ с внеклеточными ГСКС
** по сравнению с КТ - КУ

КТ - Компьютерная томография; КУ - Контрастное усиление; МРТ - Магнитно-резонансная томография; ГСКС - Гадолинийсодержащие контрастные средства.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Примовист®, версия от 14.02.2020;
2. Marrero J.A., Kulik L.M., Strlin C.B., et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723-50.
3. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
4. Алиева С.Б., Бредер В.В., Базин И.С., Виршупе Э.Р., Долгушин Б.И. и др. Клинические рекомендации: Рак печени (гепатоцеллюлярный). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020.
5. Zech C.J., Koprphong P., Huppertz A., et al. Randomized multicentre trial of gadoteric acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2014;101:613-621.
6. Asato N., Tsurusaki M., Sofue K., et al. Comparison of gadoteric acid-enhanced dynamic MR imaging and contrast-enhanced computed tomography for preoperative evaluation of colorectal liver metastases. *Jpn J Radiol* 2017;35:197-205.
7. Raman S.S., Leary C., Blumke D.A., et al. Improved characterization of focal liver lesions with liver-specific gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging: a multicenter phase 3 clinical trial. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:163-72.

АО «БАЙЕР» 107113, г. Москва,

3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Телефон: 8-495-231-12-00. www.bayer.ru

Чёткое направление. ➤ От диагностики к лечению.

PP-PRIM-RU-0041-1

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Производство Philips в России: теперь и МРТ!

Компания Philips развивает производство медицинских изделий в России с середины 90-х годов прошлого века. Начиная с 2017 года Philips совместно с АО «Рентгенпром» производит в Московской области ультразвуковые системы экспертного класса, а с 2019 года – компьютерные томографы 16, 64 и 128 срезов.

В 2021 году Philips расширяет спектр оборудования, произведенного совместно с АО «Рентгенпром», и запускает производство магнитно-резонансных томографов!

Оборудование, произведенное в России, позволяет удовлетворить растущий спрос российских клиник на современную медицинскую технику и расширяет их доступ к инновациям.

Преимущества медицинского оборудования, произведенного в России



Отвечает единым международным стандартам качества компании Philips



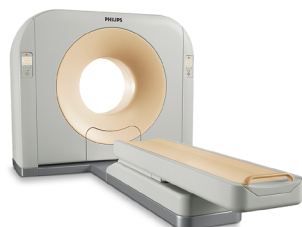
Открывает доступ к инновационным технологиям в необходимой комплектации



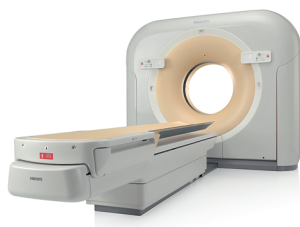
Сроки поставки оборудования в российские клиники сокращаются

Медицинское оборудование Philips, произведенное в России

КТ



MX16



Ingenuity CT

УЗ



Affiniti 50



Affiniti 70

МРТ



Ingenia 1.5T