

МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

ТОМ 22

Medical Visualization

ISSN 1607-0763 (Print)
ISSN 2408-9516 (Online)

5'2018



- Роль и возможности автоматизированного ультразвукового сканирования в скрининге рака молочной железы у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез
- Стандартизация ультразвукового исследования органов малого таза у женщин
- Рентгеноконтрастные вещества: фокус на безопасность
- Денситометрия как метод мониторинга при лечении больных множественной миеломой

www.vidar.ru
www.medvis.vidar.ru
www.medimage.ru

ВИДАР

МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Официальный печатный орган Российского общества рентгенологов и радиологов
Общества специалистов по лучевой диагностике
Московского регионального отделения
Российского общества рентгенологов и радиологов



Medical Visualization

2018, том 22, №5

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

Издатель: ООО “Видар”

Главный редактор член-корреспондент РАН, профессор Г.Г. Кармазановский

Первый заместитель главного редактора профессор Н.В. Нуднов

Заместитель главного редактора проф. А.И. Громов

Заместитель главного редактора – координатор проектов к.м.н. С.Ю. Ким

Редакционная коллегия:

Т.А. Ахадов, профессор
Е.А. Ахметов, профессор
А.В. Араблинский, профессор
А.В. Борсуков, профессор
Н.Н. Ветшева, д.м.н.
М.В. Вишнякова, профессор
В.Е. Гажонова, профессор
Б.И. Долгушин, академик РАН
А.В. Зубарев, профессор
П.М. Котляров, профессор
М.В. Кротенкова, д.м.н.
А.Б. Лукьянченко, профессор

А.В. Мищенко, профессор
С.П. Морозов, профессор
Л.П. Орлова, профессор
С.П. Прокопенко, к.м.н.
И.Н. Пронин, академик РАН
А.Ш. Ревитшвили, академик РАН
Н.И. Рожкова, профессор
Н.А. Рубцова, д.м.н.
В.Е. Синицын, профессор
С.К. Терновой, академик РАН
И.Е. Тимина, д.м.н.
В.Н. Троян, профессор

И.Е. Тюрин, профессор
В.Ю. Усов, профессор
Е.П. Фисенко, д.м.н.
В.П. Харченко, академик РАН
М.Х. Ходжибеков, профессор
А.Л. Хохлов, член-корр. РАН
В.В. Цвиркун, профессор
В.М. Черемисин, профессор
А.И. Щёголев, профессор
А.Л. Юдин, профессор

Редакционный совет:

Л.А. Ашрафян, академик РАН (Москва, Россия)
N. Gourtsoyiannis, профессор (Афины, Греция)
В.Д. Завадовская, профессор (Томск, Россия)
Ю.Т. Игнатъев, профессор (Омск, Россия)
А.И. Икрамов, профессор (Ташкент, Узбекистан)
F. Caseiro-Alves, профессор (Коимбра, Португалия)

G.P. Krestin, профессор (Роттердам, Нидерланды)
Р.И. Рахимжанова, профессор (Астана, Казахстан)
R. Rienmuller, профессор (Грац, Австрия)
Т.Н. Трофимова, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
W. Schima, профессор (Вена, Австрия)

По вопросам публикации обращаться по адресу: karmazanovsky@ixv.ru,
тел.: (499) 237-37-64, 237-04-54, 109028 Москва, а/я 16 (Григорий Григорьевич Кармазановский)

“МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ” – публикуется ООО “Видар”

С содержанием, аннотациями, электронной версией некоторых статей
и архивом журнала вы можете ознакомиться на сайте www.vidar.ru

<http://vk.com/VIDARbooks> <https://www.facebook.com/VIDARpress>

Подписаться на наш журнал вы можете в любом отделении связи
(каталог Роспечати, раздел “Здравоохранение. Медицина”),
а также в издательстве ООО “Видар”

Материалы этого издания не могут воспроизводиться ни в какой форме
без письменного разрешения.

Редактирование Т.И. Луковская
Художники О.А. Рыченкова, А.И. Морозова
Верстка Ю.А. Кушель

“МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ”

© 2018 ООО “Видар”,
все права сохраняются.

MEDICAL VISUALIZATION

Official press organ of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists,
the Society of specialists in X-ray diagnostics, Moscow regional department
of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists



Медицинская визуализация

2018, V. 22, N5

The journal is included in the list of leading peer-reviewed scientific journals and publications recommended by Higher Attestation Commission (VAK) of Russian Federation for publishing the works required for academic degrees

Publisher: Vidar Ltd.

Editor-in-Chief Professor Grigory G. Karmazanovsky
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

First Deputy Editor Professor N.V. Nudnov

Deputy Chief Editor Professor A.I. Gromov

Deputy Chief Editor S.Yu. Kim, Ph.D.

Editorial Board:

T.A. Akhadov, Ph.D., Professor
E.A. Akhmetov, Ph.D., Professor
A.V. Arablinsky, Ph.D., Professor
A.V. Borsukov, Ph.D., Professor
N.N. Vetsheva, Ph.D.
M.V. Vishnjakova, Ph.D., Professor
V.E. Gazhonova, Ph.D., Professor
B.I. Dolgushin, Academician
A.V. Zubarev, Ph.D., Professor
P.M. Kotliarov, Ph.D., Professor
M.V. Krotenkova, Ph.D., Professor
A.B. Lukyanenko, Ph.D., Professor

A.V. Mishchenko, Ph.D., Professor
S.P. Morozov, Ph.D., Professor
L.P. Orlova, Ph.D., Professor
S.P. Prokopenko, Ph.D., Professor
I.N. Pronin, Academician
A.Sh. Revishvili, Academician
N.I. Rozhkova, Ph.D., Professor
N.A. Rubtsova, Ph.D.
V.E. Sinitsyn, Ph.D., Professor
S.K. Ternovoy, Academician
I.E. Thimina, Ph.D., Professor
V.N. Troyan, Ph.D., Professor

I.E. Tyurin, Ph.D., Professor
V.Yu. Usov, Ph.D., Professor
E.P. Fisenko, Ph.D.
V.P. Kharchenko, Academician
M.H. Khodjibekov, Ph.D., Professor
A.L. Khokhlov, Corresponding Member of RAS
V.V. Tsvirkun, Ph.D., Professor
V.M. Cheremisin, Ph.D., Professor
A.I. Shchegolev, Ph.D., Professor
A.L. Yudin, Ph.D., Professor

Editorial Council:

L.A. Ashrafyan, Academician (Moscow, Russia)
N. Gourtsoyiannis, Professor (Athens, Greece)
V.D. Zavadovskaya, Professor (Tomsk, Russia)
Yu.T. Ignatieff, Professor (Omsk, Russia)
A.I. Ikramov, Professor (Tashkent, Uzbekistan)
F. Caseiro Alves, Professor (Coimbra, Portugal),

G. Krestin, Professor (Rotterdam, Netherlands)
R.I. Rakhimzhanova, Professor (Astana, Kazakhstan)
R. Rienmuller, Professor (Graz, Austria)
T.N. Trofimova, Professor (St. Petersburg, Russia)
W. Schima, Professor (Vienna, Austria)

For inquiries relating to the publication, please contact: karmazanovsky@ixv.ru,
Phone: +7 (499) 237-37-64, 237-04-54, 109028 Moscow, P.O.B. 16. Grigory G. Karmazanovsky

“Medical Vizualization” is published by Vidar Ltd.

**The content, annotations, on-line version of some of the articles
and publications archive are available on our website www.vidar.ru**

B <http://vk.com/VIDARbooks> **f** <https://www.facebook.com/VIDARpress>

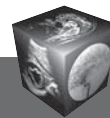
You can subscribe to the journal at any post office
(Rospechat catalogue, section “Public Health. Medicine”)
and in the publishing house “Vidar” Ltd.

Editing T.I. Lukovskaya
Designer O.A. Rychenkova, A.I. Morosova
Prepress Yu.A. Kushel

“MEDICAL VIZUALIZATION”

© 2018 Vidar Ltd.

All rights reserved



Содержание

Голова и шея

- 6 Функциональная МРТ покоя головного мозга в предоперационном планировании.**
Обзор литературы
 Смирнов А.С., Шараев М.Г.,
 Мельникова-Пицхелаури Т.В., Жуков В.Ю.,
 Быканов А.Е., Шарова Е.В., Погосбекян Э.Л.,
 Туркин А.М., Фадеева Л.М., Пицхелаури Д.И.,
 Корниенко В.Н., Пронин И.Н.
- 14 Сравнительный анализ модификаций TI-RADS**
 Сыч Ю.П., Фисенко Е.П.

Молочная железа

- 21 Роль и возможности автоматизированного ультразвукового сканирования в скрининге рака молочной железы у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез**
 Солодкий В.А., Меских Е.В., Эрштейн М.А.,
 Колесник А.Ю., Оксанчук Е.А., Нуднов Н.В.
- 31 Рентгенологическая плотность структуры молочной железы как фактор риска развития протоковой карциномы *in situ***
 Пучкова О.С., Синицын В.Е., Богомазова С.Ю.,
 Мершина Е.А., Широкий В.П., Баженова Д.А.,
 Ненайденко Е.В.
- 39 Расчет допустимых отклонений между данными маммографии и ультразвукового исследования при определении локализации непальпируемых образований молочных желез с помощью программы для ЭВМ Mammography Sono Analyzer**
 Мординов Ю.П., Апанасевич В.И.

Грудная полость

- 45 Лучевая диагностика мукормикоза легких**
 Косичкина А.Б., Мищенко А.В., Кулева С.А.,
 Доровских Г.Н., Буровик И.А., Артемьева А.С.,
 Петрова А.С., Гарибян С.А., Бойко Н.В.,
 Козырева К.С., Калинин П.С.

Брюшная полость

- 55 Холангиокарцинома: классификации и стадирование**
 Щеголев А.И., Туманова У.Н.,
 Кармазановский Г.Г., Мишнёв О.Д.
- 65 Ксантогранулематозный пиелонефрит в сочетании с замещающим липоматозом почки. КТ-диагностика. Случай из практики**
 Абович Ю.А., Афукова О.А., Юдин А.Л.
- 73 Артериовенозные мальформации почек: диагностика и лечение**
 Аскерова А.Н., Степанова Ю.А., Зотиков А.Е.,
 Ивандаев А.С., Кармазановский Г.Г.

Малый таз

- 84 Стандартизация ультразвукового исследования органов малого таза у женщин**
 Озерская И.А.

Контрастные средства

- 94 Рентгеноконтрастные вещества: фокус на безопасность**
 Хохлов А.Л., Кабанов А.В., Козлова О.Г.

Технологии

лучевой диагностики

- 106 Денситометрия как метод мониторинга при лечении больных множественной миеломой**
 Крюков Е.В., Троян В.Н., Рукавицын О.А.,
 Козырев С.В., Дараган-Суцов И.Г., Поп В.П.,
 Алексеев С.А., Сапельникова Э.Р.

История

лучевой диагностики в лицах

- 114 Вклад профессора С.А. Рейнберга (1897–1966) в отечественную медицину. К 120-летию со дня рождения**
 Моргошия Т.Ш., Сыроежин Н.А.



Contents

Head and neck

- 6 Resting state fMRI in pre-surgical brain mapping. Literature review**
Smirnov A.S., Sharaev M.G.,
Melnikova-Pitskhelauri T.V., Zhukov V.Ju.,
Bikanov A.E., Sharova E.V., Pogosbekyan E.L.,
Turkin A.M., Fadeeva L.M., Pitskhelauri D.I.,
Kornienko V.N., Pronin I.N.
- 14 Comparative analysis of TI-RADS modifications**
Sych Yu.P., Fisenko E.P.

Breast

- 21 The role and possibilities of automated breast ultrasound in breast cancer screening in women with high density breast tissue**
Solodky V.A., Meskih E.V., Ershtein M.A.,
Kolesnik A.Ju., Oksanchuk E.A., Nudnov N.V.
- 31 Breast density as a risk factor of development of ductal carcinoma in situ**
Puchkova O.S., Sinitsyn V.E., Bogomazova S.Y.,
Merzhina E.A., Shirokiy V.P., Bazhenova D.A.,
Nenaydenko E.V.
- 39 Standard deviation calculation between mammography and sonography data in determining non-palpable breast masses localization using the Mammography Sono Analyzer computer program**
Mordvinov Yu.P., Apanasevich V.I.

Thorax

- 45 Radiological diagnosis of pulmonary mucormycosis**
Kosichkina A.B., Mishchenko A.V., Kuleva S.A.,
Dorovskih G.N., Burovik I.A., Artemyeva A.S.,
Petrova A.S., Gharibyan S.A., Boyko N.V.,
Kozyreva K.S., Kalinin P.S.

Abdomen

- 55 Cholangiocarcinoma: classification and staging**
Shchegolev A.I., Tumanova U.N.,
Karmazanovsky G.G., Mishnev O.D.
- 65 Coexistence xanthogranulomatous pyelonephritis with renal replacement lipomatosis. Computed tomography. Clinical case**
Abovich Yu.A., Afukova O.A., Yudin A.L.
- 73 Renal arteriovenous malformations: diagnosis and treatment**
Askerova A.N., Stepanova Yu.A., Zotikov A.E.,
Ivandaev A.S., Karmazanovsky G.G.

Small pelvis

- 84 Standardization of ultrasound examination of the pelvic organs in women**
Ozerskaya I.A.

Contrast media

- 94 X-ray contrast media: focus on safety**
Khokhlov A.L., Kabanov A.V., Kozlova O.G.

Radiology technologies

- 106 Densitometry as a monitoring method in the treatment of patients with multiple myeloma**
Kryukov E.V., Troyan V.N., Rukavitsyn O.A.,
Kozyrev S.V., Daragan-Sushchov I.G., Pop V.P.,
Alekseev S.A., Sapelnikova E.R.

History

- 114 Contribution of professor S.A. Reinberg (1897–1966) in domestic medicine. On the 120th anniversary of birthday**
Morgoshiia T.Sh., Syroezhin N.A.

ООО "Видар"

109028 Москва, а/я 16.
Контакты: тел./факс (495) 589-86-60; 768-04-34.
e-mail: karmazanovsky@ixv.ru;
url: <http://www.vidar.ru>

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ № ФС 77-21017 от 12.05.05 г.
Формат 60 × 90 1/8. Печ. л. 18. Тираж 1500 экз.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-6-13

Функциональная МРТ покоя головного мозга в предоперационном планировании. Обзор литературы

Смирнов А.С.^{1*}, Шараев М.Г.², Мельникова-Пицхелаури Т.В.¹, Жуков В.Ю.¹, Быканов А.Е.¹, Шарова Е.В.³, Погосбекян Э.Л.¹, Туркин А.М.¹, Фадеева Л.М.¹, Пицхелаури Д.И.¹, Корниенко В.Н.¹, Пронин И.Н.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

² Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

³ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Resting state fMRI in pre-surgical brain mapping. Literature review

Smirnov A.S.^{1*}, Sharaev M.G.², Melnikova-Pitskhelauri T.V.¹, Zhukov V.Ju.¹, Bikanov A.E.¹, Sharova E.V.³, Pogosbekyan E.L.¹, Turkin A.M.¹, Fadeeva L.M.¹, Pitskhelauri D.I.¹, Kornienko V.N.¹, Pronin I.N.¹

¹ Federal State Autonomous Institution "N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² CDISE, Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia

³ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

В настоящее время функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) позволяет планировать оперативное вмешательство с учетом топографии функционально значимых зон коры головного мозга и опухоли. Этот метод может дополнить стратегию хирургического лечения значимой клинической информацией. Как правило, для предоперационного планирования используется стимулзависимая фМРТ с двигательными и речевыми парадигмами. Результат исследования во многом зависит от способности пациента выполнять задания парадигм, которые нарушаются при опухолях головного мозга. В попытке преодоления этой проблемы используется метод фМРТ в состоянии покоя (рс-фМРТ, resting-state fMRI) с картированием функционально значимых зон. рс-фМРТ основана на измерении спонтанных колебаний BOLD сигнала (blood oxygen level-dependent), отражающего функциональное строение мозга. В отличие от стимулзависимой фМРТ рс-фМРТ предоставляет более полную информацию о функциональной архитектуре мозга и применяется в условиях, когда результаты стимулзависимой фМРТ могут быть ложноположительными или при отсутствии возможности ее выполнения. В совокупности оба

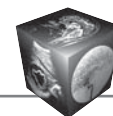
метода существенно расширяют эффективность и специфичность предоперационного планирования.

Ключевые слова: МРТ головного мозга, функциональная МРТ, фМРТ покоя, предоперационное планирование, картирование мозга.

Ссылка для цитирования: Смирнов А.С., Шараев М.Г., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Жуков В.Ю., Быканов А.Е., Шарова Е.В., Погосбекян Э.Л., Туркин А.М., Фадеева Л.М., Пицхелаури Д.И., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Функциональная МРТ покоя головного мозга в предоперационном планировании. Обзор литературы. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 6–13.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-6-13.

Today, functional magnetic resonance imaging (fMRI) allows to plan surgery based on the topography of functionally important areas of the human brain cortex and tumor. This method can complement the surgical strategy with significant clinical information. The stimulus-dependent fMRI with motor and language paradigms is generally used



for preoperative planning. The study outcome depends on the patient's ability to perform tasks paradigm, which is broken in brain tumors. In an attempt to overcome this problem, resting-state fMRI (rs-fMRI) is used for brain mapping. Rs-fMRI is based on the measurement of spontaneous fluctuations of the BOLD signal (blood oxygen level-dependent), representing the functional structure of the brain. In contrast to stimulus-dependent fMRI, rs-fMRI provides more complete information about functional architecture of the brain. rs-fMRI is used in conditions where the results of stimulus-dependent fMRI may be falsely positive or in the absence of the possibility of its implementation. In aggregate, both methods significantly expand the efficiency and specificity of preoperative planning.

Key words: human brain MRI, functional MRI, resting-state fMRI, presurgical planning, brain mapping.

Recommended citation: Smirnov A.S., Sharaev M.G., Melnikova-Pitskhelauri T.V., Zhukov V.Ju., Bikanov A.E., Sharova E.V., Pogosbekyan E.L., Turkin A.M., Fadeeva L.M., Pitskhelauri D.I., Kornienko V.N., Pronin I.N. Resting state fMRI in pre-surgical brain mapping. Literature review. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 6–13. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-6-13.

Введение

В хирургической практике регулярно приходится соблюдать баланс между радикальностью резекции и сохранением функционально значимых корковых зон. Это особенно важно в тех случаях, когда опухоль находится в непосредственной близости от коры и ассоциативных проводящих путей, отвечающих за речь и движение. В этих ситуациях максимальный объем резекции опухоли обычно улучшает клинические исходы в плане выживаемости [1–5]. Однако преимущества расширенной резекции должны быть сопоставлены с вероятностью неврологического дефицита за счет возможного повреждения функционально значимых зон коры, особенно моторных и языковых [5]. Поскольку существует высокая степень индивидуальной анатомической вариабельности этих областей, для достижения наилучшего клинического результата часто требуется комплексная информация в определении предварительной локализации методом функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и интраоперационного инвазивного картирования функционально значимых зон.

В подобных клинических случаях фМРТ оказывает вспомогательную роль. Клиническое применение стимулзависимой фМРТ для предоперационного планирования обычно направлено на выявление речевых и двигательных зон активации [6]. Несмотря на преимущества, метод стимулзависимой фМРТ имеет ряд недостатков: результаты напрямую зависят от способности пациента выполнять задание; нельзя использовать седативные

препараты; увеличение времени сканирования для определения нескольких функционально значимых зон.

Альтернативой стимулзависимой фМРТ является рс-фМРТ – метод функциональной оценки состояния мозга, который может быть использован для оценки региональных взаимодействий в состоянии покоя. Изучение функциональных взаимодействий в состоянии покоя позволило выявить ряд нейрональных сетей (НС), постоянно визуализируемых в норме и представляющих особые формы синхронной активности. Благодаря развитию нейровизуализации стали доступны новые методы исследования мозга как сети взаимодействующих областей.

Исследование НС представляет собой новый подход в оценке активности функционально связанных между собой зон, даже если они анатомически отдалены друг от друга. НС могут исследоваться при выполнении активных заданий или же в состоянии покоя. Известно, что в состоянии покоя мозг вовлечен в непрерывную спонтанную активность, которая не связана с какими-либо стимулами или генерацией ответов на них.

Изучение сетей покоя (СП) началось в 80-е годы прошлого века вместе с развитием ЭЭГ [7–9]. Важность СП заключается в том, что их локализация тесно связана с широким спектром сенсорных, моторных и когнитивных процессов [10]. СП сохраняются во время сна [11, 12], при анестезии и общем наркозе [13]. Несмотря на постоянную активность СП, точная их функция до сих пор остается неясной.

Возможно, наиболее значимая – сеть пассивного режима работы мозга (default mode network, DMN), которая была выявлена на основе стимулзависимой позитронно-эмиссионной томографии [14, 15]. Основным определяющим свойством DMN является то, что она более активна в покое, чем при выполнении задач. DMN была впервые выявлена M.D. Greicius и соавт. [16] и далее неоднократно подтверждалась в других исследованиях с использованием различных методов анализа [10, 17–22]. Некоторые исследователи предполагают, что в головном мозге есть две основные взаимно противоположные системы [23, 24]. Одна из них связана с DMN, а другая включает механизмы контроля исполнения и внимания. Эта дихотомия описывается как противопоставление “стимулпозитивной” против “стимулнегативной” [20, 23, 25–27] и “внутренней” против “внешней” [24, 28]. Однако до сих пор значение DMN остается спорным [29, 30].

Базовые сенсорные и моторные СП включают сенсомоторную сеть, выявленную B. Biswal и со-



авт., в которую вовлечены высшие двигательные и сенсорные зоны [31]. Визуальная сеть охватывает большую часть затылочной коры [32–34]. Слуховая сеть состоит из извилины Гешля, верхней височной извилины и задней части островка [10]. Речевая сеть покоя включает зоны Брока и Вернике, а также префронтальную, височную, теменную и субкортикальные зоны коры [32–34].

В состав СП, отвечающих за внимание и контроль исполнения, входят сеть дорсального внимания (СДВ) и вентрального внимания (СВВ) [22, 26, 35–37]. СДВ отвечает за контролирование пространственного внимания, СВВ – за выявление значимых окружающих событий [35, 36, 38]. Фронтотемпоральную сеть связывают с рабочей памятью и контролем целенаправленного поведения [39, 40]. Цингуло-оперкулярная сеть, также известная как салиентная [37] или основная сеть управления [8], позволяет выполнять задачи, требующие контроля исполнения [26, 41].

Общая значимость

Исследование функциональных связей в состоянии покоя имеет значение по двум причинам. Первая – теоретическая: спонтанная активность является весьма метаболически затратным процессом нервной деятельности, потребляющим более 80% энергии мозга. Базовая нейронная активность позволяет поддерживать процессы передачи нервных импульсов, отвечающих за интеграцию данных, как от внутренних органов, так и от внешней среды. По результатам подсчетов дополнительное потребление энергии на выполняемые задания очень мало, как правило, меньше 5%, и что когнитивные функции составляют относительно малую долю энергетического баланса головного мозга. Поэтому при комплексной оценке функций мозга анализ спонтанной активности не менее важен, чем стимулзависимая (stimulus-evoked) активность.

Вторая причина – практическая: исследования состояния покоя не требуют участия пациентов, поэтому они могут быть единственным возможным способом функциональной визуализации для неконтактных пациентов, у которых бывает трудно достичь адекватного уровня исполнения заданий. Неподвижность пациента имеет большое значение, так как артефакты движения и сигнальные компоненты могут сильно ухудшить визуализацию спонтанных компонентов деятельности. Однако фМРТ в состоянии покоя может применяться даже для пациентов, которым с целью иммобилизации выполнена анестезия. Более того, рс-фМРТ не зависит от степени выполнения заданий.

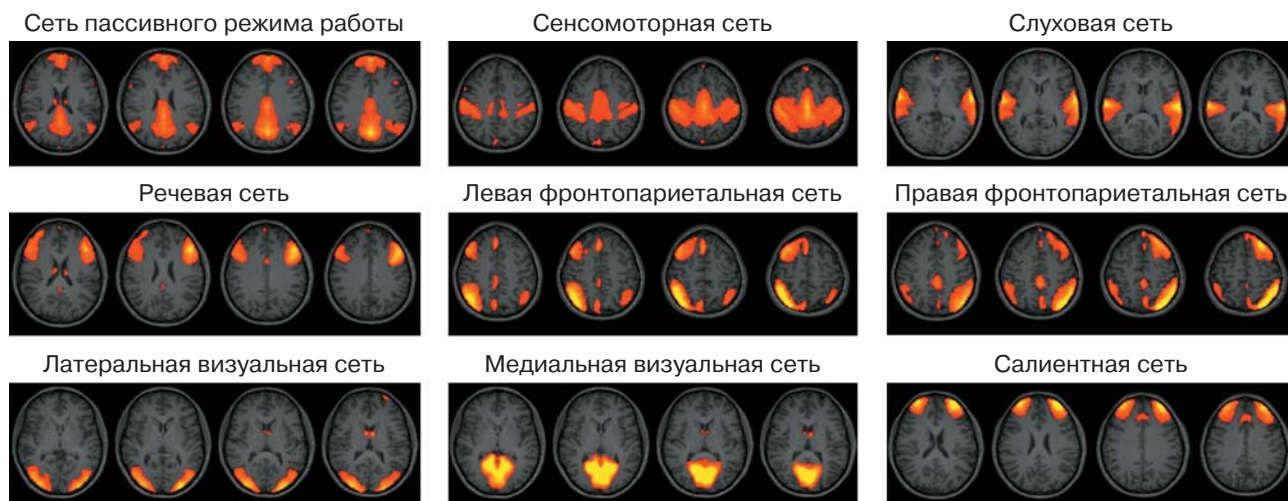
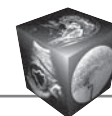
В то время как изучение функциональных связей применялось на здоровых добровольцах для исследования головного мозга, довольно быстро появилось множество потенциальных клинических применений. Исследования продолжаются и в настоящее время. Этот метод имеет большое клиническое значение и особенно полезен для выявления различий между пациентами и группой контроля, а также для сопоставления изменений в состоянии покоя с клиническими проявлениями. Самые достоверные результаты были показаны для таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз, в то время как для других болезней, например шизофрении, результаты оказались более противоречивыми.

Методы обработки

Для обработки полученных данных чаще всего используются два неконтролируемых метода: анализ пространственных независимых компонентов (sICA) и кластерный анализ, а также два требующих контроля метода: выбор точки интереса (ТИ, seed-based) и использование нейронных сетей машинного обучения. Важно отметить, что неконтролируемые методы наиболее востребованы при оценке СП в больших выборках, тогда как в случае оценки одного пациента более информативным методом считается машинное обучение [28, 32]. Таким образом, машинное обучение является ведущим подходом для клинического применения с позиции аналитики.

Применение рс-фМРТ в предоперационном планировании

В настоящее время фМРТ позволяет определить топографию расположения значимых корковых областей и опухолей. Это дает нейрохирургу полезную, но неоднозначную информацию, которая может содействовать хирургической стратегии (например, зоны, которые необходимо сохранить, или области, требующие проведения картирования коры с пробуждением). Наиболее часто предоперационное картирование используют для идентификации областей коры, отвечающих за двигательные и речевые функции. Для проведения стимулзависимой фМРТ требуется, чтобы пациент оставался в сознании, был способен воспринимать информацию и выполнять необходимые парадигмы. В случае с опухолью мозга эффективное участие пациента может быть нарушено из-за неврологического дефицита или снижения уровня сознания. Также ограничено использование анестезии у детей и пациентов, страдающих клаустрофобией, так как пациент



Основные сети состояния покоя, полученные в результате обработки группы здоровых добровольцев.

должен оставаться в сознании. рс-фМРТ не зависит от выполнения задач и проводится вне зависимости от уровня сознания (сон или анестезия). Поэтому ограничения метода рс-фМРТ не существенны, что обещает в ближайшем будущем более широкое его применение.

Предоперационное картирование сетей покоя

D. Zhang и соавт. описали свой первый опыт применения рс-фМРТ в картировании головного мозга для предоперационного планирования пациентов с опухолями головного мозга [42, 43]. Для сопоставления были использованы данные рс-фМРТ ранее обследованных здоровых добровольцев. Также применялись интраоперационная электрокортикальная стимуляция. Полученные данные в совокупности с результатами стимулзависимой фМРТ использовались для сравнения с данными рс-фМРТ. Локализация двигательной активации, полученная при фМРТ и рс-фМРТ, совпала с интраоперационной ЭКС. M. Quigley и соавт. [44] обнаружили совпадение данных стимулзависимой и рс-фМРТ до 40% у пациентов с опухолями, кистами и пороками развития. H. Liu и соавт. [45] отмечают, что при рс-фМРТ картировании двигательных зон руки и языка выявляется та же селективность, что и при стимулзависимой фМРТ и ЭКС.

Результаты применения ТИ в обработке рс-фМРТ аналогичны результатам анализа по независимым компонентам. Рассмотренные выше исследования подтверждают значимость метода рс-фМРТ для картирования функционально значимых сетей у пациентов с опухолями головного мозга.

Неврологический дефицит у пациентов с опухолями головного мозга коррелирует с целостностью моторных сетей покоя. M.L. Otten и соавт. [46] измеряли связанности моторных сетей у пациентов с внутримозговыми опухолями и отметили ее снижение при неврологическом дефиците. Они также выявили, что степень послеоперационного дефицита связана с активностью сетей на дооперационном этапе. Кроме того, клиническое восстановление двигательной функции сопровождалось восстановлением активности соответствующей сети.

T.H. Mitchell и соавт. [47] сообщили о применении картирования СП методом машинного обучения у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и опухолями головного мозга. У пациентов с эпилепсией для локализации эпилептогенной зоны начала приступа проводились электрокортикографический мониторинг и картирование коры с помощью ЭКС. У пациентов с опухолями проводилось интраоперационное ЭКС перед резекцией опухоли. Машинное обучение применяли у каждого пациента с опухолями, исключая воксели структуры образования. Интраоперационно двигательные зоны выявлялись посредством произвольных вызванных движений, языковые участки определялись с помощью дефицита речи во время стимуляции. Оценка анатомических границ ложноотрицательных ЭКС результатов при машинном обучении показала, что вероятность их возникновения может быть уменьшена до 2% при помощи расширения зоны "невмешательства" на 15 мм вокруг контура функционально значимой зоны. Применение метода машинного обучения позволило идентифицировать все СП



у пациентов, в том числе с измененной анатомией, за счет масс-эффекта. Отмечается устойчивая связь результатов рс-фМРТ с интраоперационной стимуляцией.

Данные исследования подтверждают значимость метода рс-фМРТ для картирования функционально значимых сетей у пациентов с опухолями головного мозга. Стоит отметить, что необходимы дальнейшие исследования для оценки СП в прогнозировании послеоперационного дефицита.

Дальнейшее развитие

Картирование двигательных и языковых зон с помощью рс-фМРТ может расширить возможности применения предоперационного планирования с идентификацией множества корковых сетей и определением функционально значимых областей мозга. Корреляции между двигательными и речевыми сетями при интраоперационной стимуляции и рс-фМРТ позволяют предполагать, что и другие выявленные нейрональные сети могут быть потенциально значимыми. Другие когнитивные процессы, направленные на внимание, контроль исполнения и сенсорное восприятие, сложны для комплексной оценки на до- и послеоперационном этапах. Хотя хирург и пытается сделать все возможное, чтобы уменьшить неврологический дефицит после операции, эти когнитивные процессы и связанные с ними нейрональные сети также могут иметь значение в долгосрочных перспективах клинических исходов, которые не так просто оценить. Использование автоматизированных методов обработки рс-фМРТ, таких как машинное обучение, позволяет быстро визуализировать все функционально значимые сети за одно сканирование, может стать важным инструментом для оценки не только простых двигательных и речевых задач, но и более сложных когнитивных процессов.

Заключение

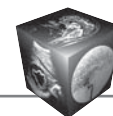
Визуализация нейрональных сетей посредством рс-фМРТ представляет собой новый метод предоперационного планирования. Этот метод позволяет не только визуализировать классические функционально значимые двигательные и речевые зоны, но также может идентифицировать другие важные нейрональные сети. Поскольку данный метод независим от предъявления задач, он выявляет все необходимые сети одновременно, что может фундаментально изменить представление о предоперационной подготовке, существенно расширив возможности обследования пациентов и улучшив визуализацию всех областей головного мозга.

Несмотря на все преимущества, этот метод требует тщательной стандартизации протоколов сбора и анализа данных, а также оценки нормативных значений в качестве эталона. Как следствие необходимы исследования для дальнейшей оценки применимости данного метода, разработка единых стандартов применения и обработки результатов.

**Статья выполнена при поддержке гранта
РФФИ № 18-29-01032\18**

Список литературы [References]

1. Keles G.E., Chang E.F., Lamborn K.R., Tihan T., Chang C.J., Chang S.M., Berger M.S. Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. *J. Neurosurg.* 2006; 105: 34–40. DOI: 10.3171/jns.2006.105.1.34.
2. Keles G.E., Lamborn K.R., Berger M.S. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J. Neurosurg.* 2001; 95: 735–745. DOI: 10.3171/jns.2001.95.5.0735.
3. Lacroix M., Abi-Said D., Fourney D.R., Gokaslan Z.L., Shi W., DeMonte F., Lang F.F., McCutcheon I.E., Hassenbusch S.J., Holland E., Hess K., Michael C., Miller D., Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg.* 2001; 95: 190–198. DOI: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.
4. McGirt M.J., Chaichana K.L., Gathinji M., Attenello F.J., Than K., Olivi A., Weingart J.D., Brem H., Quinones-Hinojosa A.R. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J. Neurosurg.* 2009; 110: 156–162. DOI: 10.3171/2008.4.17536.
5. Sanai N., Mirzadeh Z., Berger M.S. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 18–27. DOI: 10.1056/NEJMoa067819.
6. Matthews P.M., Honey G.D., Bullmore E.T. Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 732–744. DOI: 10.1038/nrn1929.
7. French C.C., Beaumont J.G. A critical review of EEG coherence studies of hemisphere function. *Int. J. Psychophysiol.* 1984; 1: 241–254.
8. Kiviniemi V., Kantola J.H., Jauhiainen J., Hyvärinen A., Tervonen O. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *Neuroimage.* 2003; 19: 253–260.
9. Locatelli T., Cursi M., Liberati D., Franceschi M., Comi G. EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 106: 229–237.
10. Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L., Glahn D.C., Fox P.M., Mackay C.E., Filippini N., Watkins K.E., Toro R., Laird A.R., Beckmann C.F. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 13040–13045. DOI: 10.1073/pnas.0905267106.
11. Larson-Prior L.J., Zempel J.M., Nolan T.S., Prior F.W., Snyder A.Z., Raichle M.E. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 4489–4494. DOI: 10.1073/pnas.0900924106.



12. Samann P.G., Tully C., Spoormaker V.I., Wetter T.C., Holsboer F., Wehrle R., Czisch M. Increased sleep pressure reduces resting state functional connectivity. *MAGMA*. 2010; 23: 375–389. DOI: 10.1007/s10334-010-0213-z.
13. Mhuirheartaigh R.N., Rosenorn-Lanng D., Wise R., Jbabdi S., Rogers R., Tracey I. Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans: a functional magnetic resonance imaging study using propofol. *J. Neurosci.* 2010; 30: 9095–9102. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5516-09.2010.
14. Gusnard D.A., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 685–694. DOI: 10.1038/35094500.
15. Shulman G.L., Fiez J.A., Corbetta M., Buckner R.L., Miezin F.M., Raichle M.E., Petersen S.E. Common blood flow changes across visual tasks. II. Decreases in cerebral cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 1997; 9: 648–663. DOI: 10.1162/jocn.1997.9.5.648.
16. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100: 253–258. DOI: 10.1073/pnas.0135058100.
17. Beckmann C.F., De Luca M., Devlin J.T., Smith S.M. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2005; 360: 1001–1013. DOI: 10.1098/rstb.2005.1634.
18. Damoiseaux J.S., Rombouts S.A., Barkhof F., Scheltens P., Stam C.J., Smith S.M., Beckmann C.F. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 13848–13853.
19. De Luca M., Beckmann C.F., De Stefano N., Matthews P.M., Smith S.M. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*. 2006; 29: 1359–1367. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.035.
20. Lee M.H., Hacker C.D., Snyder A.Z., Corbetta M., Zhang D., Leuthardt E.C., Shimony J.S. Clustering of resting state networks. *PLoSOne*. 2012; 7: e40370. DOI: 10.1371/journal.pone.0040370.
21. van den Heuvel M., Mandl R., Hulshoff Pol. H. Normalized cut group clustering of resting-state fMRI data. *PLoSOne*. 2008; 3: e2001. DOI: 10.1371/journal.pone.0002001.
22. Yeo B.T., Krienen F.M., Sepulcre J., Sabuncu M.R., Lashkari D., Hollinshead M., Roffman J.L., Smoller J.W., Zollei L., Polimeni J.R., Fischl B., Liu H., Buckner R.L. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 2011; 106: 1125–1165. DOI: 10.1152/jn.00338.2011.
23. Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L., Corbetta M., Van Essen D.C., Raichle M.E. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 9673–9678. DOI: 10.1073/pnas.0504136102.
24. Golland Y., Golland P., Bentin S., Malach R. Data-driven clustering reveals a fundamental subdivision of the human cortex into two global systems. *Neuropsychologia*. 2008; 46: 540–553. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.003.
25. Chai X.J., Castanon A.N., Ongur D., Whitfield-Gabrieli S. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage*. 2012; 59: 1420–1428. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.048.
26. Power J.D., Cohen A.L., Nelson S.M., Wig G.S., Barnes K.A., Church J.A., Vogel A.C., Laumann T.O., Miezin F.M., Schlaggar B.L., Petersen S.E. Functional network organization of the human brain. *Neuron*. 2011; 72: 665–678. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.006.
27. Zhang Z., Liao W., Zuo X.N., Wang Z., Yuan C., Jiao Q., Chen H., Biswal B.B., Lu G., Liu Y. Resting-state brain organization revealed by functional covariance networks. *PLoSOne*. 2011; 6: e28817. DOI: 10.1371/journal.pone.0028817.
28. Doucet G., Naveau M., Petit L., Delcroix N., Zago L., Crivello F., Jobard G., Tzourio-Mazoyer N., Mazoyer B., Mellet E., Joliot M. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. *J. Neurophysiol.* 2011; 105: 2753–2763. DOI: 10.1152/jn.00895.2010.
29. Jack A.I., Dawson A.J., Begany K.L., Leckie R.L., Barry K.P., Ciccio A.H., Snyder A.Z. fMRI reveals reciprocal inhibition between social and physical cognitive domains. *Neuroimage*. 2012; 66C: 385–401. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.061.
30. Spreng R.N. The fallacy of a 'task-negative' network. *Front Psychol.* 2012; 3: 145. DOI: 10.3389/fpsyg.2012.00145.
31. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 1995; 34: 537–541.
32. Hacker C.D., Laumann T.O., Szrama N.P., Baldassarre A., Snyder A.Z., Leuthardt E.C., Corbetta M. Resting state network estimation in individual subjects. *Neuroimage*. 2013; 82: 616–633. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.108.
33. Lee M.H., Smyser C.D., Shimony J.S. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: 1866–1872. DOI: 10.3174/ajnr.A3263.
34. Tomasi D., Volkow N.D. Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Mol. Psychiatry*. 2012; 17: 841–854. DOI: 10.1038/mp.2011.177.
35. Corbetta M., Shulman G.L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 201–215. DOI: 10.1038/nrn755.
36. Fox M.D., Corbetta M., Snyder A.Z., Vincent J.L., Raichle M.E. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 10046–10051. DOI: 10.1073/pnas.0604187103.
37. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Reiss A.L., Greicius M.D. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci.* 2007; 27: 2349–2356. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.
38. Astafiev S.V., Shulman G.L., Corbetta M. Visuo-spatial reorienting signals in the human temporo-parietal junction are independent of response selection. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 23: 591–596. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04573.x.
39. Power J.D., Petersen S.E. Control-related systems in the human brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; 23: 223–228. DOI: 10.1016/j.conb.2012.12.009.
40. Vincent J.L., Kahn I., Snyder A.Z., Raichle M.E., Buckner R.L. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 2008; 100: 3328–3342. DOI: 10.1152/jn.90355.2008.



41. Dosenbach N.U., Visscher K.M., Palmer E.D., Miezin F.M., Wenger K.K., Kang H.C., Burgund E.D., Grimes A.L., Schlaggar B.L., Petersen S.E. A core system for the implementation of task sets. *Neuron*. 2006; 50: 799–812. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.04.031.
42. Zhang D., Johnston J.M., Fox M.D., Leuthardt E.C., Grubb R.L., Chicoine M.R., Smyth M.D., Snyder A.Z., Raichle M.E., Shimony J.S. Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with functional magnetic resonance imaging: initial experience. *Neurosurgery*. 2009; 65: 226–236. DOI: 10.1227/01.NEU.0000350868.95634.CA.
43. Zhang D., Snyder A.Z., Fox M.D., Sansbury M.W., Shimony J.S., Raichle M.E. Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *J. Neurophysiol.* 2008; 100: 1740–1748. DOI: 10.1152/jn.90463.2008.
44. Quigley M., Cordes D., Wendt G., Turski P., Moritz C., Haughton V., Meyerand M.E. Effect of focal and nonfocal cerebral lesions on functional connectivity studied with MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 294–300.
45. Liu H., Buckner R.L., Talukdar T., Tanaka N., Madsen J.R., Stufflebeam S.M. Task-free presurgical mapping using functional magnetic resonance imaging intrinsic activity. *J. Neurosurg.* 2009; 111: 746–754. DOI: 10.3171/2008.10.JNS08846.
46. Otten M. L., Mikell C.B., Youngerman B.E., Liston C., Sisti M.B., Bruce J.N., Small S.A., Mc-Khann G.M. 2nd. Motor deficits correlate with resting state motor network connectivity in patients with brain tumours. *Brain*. 2012; 135: 1017–1026. DOI: 10.1093/brain/aww041.
47. Mitchell T.H., Hacker C.D., Breshears J.D., Szrama N.P., Sharma M., Bundy D.T., Pahwa M., Corbetta M., Snyder A.Z., Shimony J.S., Leuthardt E.C. A novel data-driven approach to preoperative mapping of functional cortex using resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. 2013; 73: 969–982. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000141.

Для корреспонденции*: Смирнов Александр Сергеевич – 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16. Отделение рентгеновских и изотопных методов диагностики ФГАУ “Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко”. Тел.: +7-926-905-55-61. E-mail: alex.s.smirnof@gmail.com

Смирнов Александр Сергеевич – врач отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва.

Шараев Максим Геннадьевич – канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник Сколковского института науки и технологий, Москва.

Мельникова-Пицхелаури Татьяна Викторовна – канд. биол. наук, ведущий инженер отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва.

Жуков Вадим Юрьевич – канд. мед. наук, врач VII нейрохирургического отделения ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва.

Быканов Андрей Егорович – канд. мед. наук, младший научный сотрудник 7 нейрохирургического отделения ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва.

Шарова Елена Васильевна – доктор биол. наук, заведующая лабораторией общей и клинической нейрофизиологии Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва.

Погосбекян Эдуард Леонидович – мед. физик отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва.

Туркин Александр Мирович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва.

Фадеева Людмила Михайловна – ведущий инженер отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва.

Пицхелаури Давид Ильич – доктор мед. наук, заведующий 7 нейрохирургическим отделением ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва.

Корниенко Валерий Николаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, научный консультант, отделение рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва.

Пронин Игорь Николаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики, заместитель директора по науке ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва.

Contact*: Aleksandr S. Smirnov – 125047 Moscow, 4-th Tverskaya-Yamskaya str., 16, Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Neuroradiology department. Phone: +7-926-905-55-61. E-mail: alex.s.smirnof@gmail.com

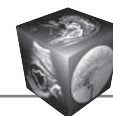
Aleksandr S. Smirnov – med. doctor of Neuroradiology department of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Maksim G. Sharaev – cand. of phys-math. sci., researcher of CDISE, Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow.

Tatyana V. Melnikova-Pitskhelauri – cand. of biol. sci., lead. engineer of Neuroradiology department of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Vadim Yu. Zhukov – cand. of med. sci., med. doctor of 7 Neurosurgery department of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Andrey E. Bikanov – cand. of med. sci., jr. researcher of 7 Neurosurgery department of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.



Elena V. Sharova – doct. of biol. sci., Head of the Laboratory of common and clinical neurophysiology at Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow.

Eduard L. Pogosbekyan – med. physicist of Neuroradiology department of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Alexander M. Turkin – cand. of med. sci., senior researcher of Neuroradiology department of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Lyudmila M. Fadeeva – lead. engineer of Neuroradiology department of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

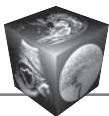
David I. Pitskhelauri – doct. of med. sci., Head of 7 Neurosurgery department of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Valeriy N. Kornienko – Full Member of the Russian Academy of Sciences, doct. of med. sci., Professor, Consultant, Neuroradiology department of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Igor N. Pronin – Full Member of the Russian Academy of Sciences, doct. of med. sci., Professor, Head of Neuroradiology department, Deputy Director of Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Поступила в редакцию 04.06.2018.
Принята к печати 02.07.2018.

Received on 04.06.2018.
Accepted for publication on 02.07.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-14-20

Сравнительный анализ модификаций TI-RADS

Сыч Ю.П.¹, Фисенко Е.П.^{1, 2*}

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ГБНУ "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского", Москва, Россия

Comparative analysis of TI-RADS modifications

Sych Yu.P.¹, Fisenko E.P.^{1, 2*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² B.V. Petrovsky Russian research surgery center, Moscow, Russia

До настоящего времени в мире нет единой классификации TI-RADS. В разных странах пользуются различными ее модификациями. Необходимо провести сравнение различных вариантов классификации для выбора наиболее оптимального варианта.

Цель исследования: сравнительная "слепая" оценка узловых образований щитовидной железы (ЩЖ), выявленных при ультразвуковом исследовании, по шкале TI-RADS в различных модификациях.

Материал и методы. Проведен "слепой" ретроспективный анализ 153 эхограмм образований ЩЖ: коллоидный зоб/узловой коллоидный зоб – 77 наблюдений, аутоиммунный тиреоидит – 11, фолликулярная аденома – 77, фолликулярный рак – 2, медулярный рак – 1, папиллярный рак – 36 наблюдений.

Результаты. Проведена сравнительная оценка воспроизводимости трех модификаций TI-RADS – мнения независимых экспертов были однородны. Представлены ультразвуковые критерии оценки узлов ЩЖ по каждому варианту TI-RADS. Европейский и предложенный российскими авторами варианты помимо больших признаков злокачественности используют малые признаки, расширенно представленные отечественными авторами, что позволяет повысить чувствительность этих вариантов классификации.

Выводы 1. Сравнительный анализ модификаций TI-RADS (корейской, европейской и предложенной российскими авторами) показал их однонаправленные решения.

2. Наиболее чувствительным является вариант TI-RADS, предложенный российскими авторами, наиболее специфичным – корейский. Меньших временных затрат требует европейский вариант классификации.

3. Необходимы проведение дальнейшего обсуждения вариантов TI-RADS и поиск наиболее оптимального решения.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, TI-RADS, рак щитовидной железы.

Ссылка для цитирования: Сыч Ю.П., Фисенко Е.П.

Сравнительный анализ модификаций TI-RADS. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 14–20.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-14-20.

There is no single classification of TI-RADS. In different countries, various modifications are used. It is necessary to compare different versions of the classification for choosing the most optimal variant.

Objective: a comparative "blind" assessment of the thyroid nodules identified by ultrasound, according to the TI-RADS scale in various modifications.

Materials and methods. Retrospective analysis of 153 echograms of thyroid lesions: colloid goiter/nodular colloid goiter – 77 observations, autoimmune thyroiditis – 11, follicular adenoma – 77, follicular cancer – 2, medullary cancer – 1, papillary cancer – 36 observations.

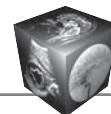
Results. A comparative evaluation of the reproducibility of the three modifications of TI-RADS was carried out – the opinions of independent experts were homogeneous. Ultrasonic criteria for the evaluation of thyroid nodules for each TI-RADS variant are presented. The European and proposed by Russian authors variants, in addition to the large signs of malignancy, use small features extended in the domestic version of TI-RADS, which increases the sensitivity of these classification options. The shortest time to evaluate thyroid formations was required when using the European classification. The European and proposed by Russian authors variants, in addition to the large signs of malignancy, use small signs, which increases the sensitivity of these classification options until 51 and 53%. The higher sensitivity of the Korean variant – 57.8%.

Conclusions. It is necessary to further discuss the TI-RADS options and find the most optimal solution.

Key words: ultrasound, TI-RADS, thyroid cancer.

Recommended citation: Sych Yu.P., Fisenko E.P. Comparative analysis of TI-RADS modifications. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 14–20.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-14-20.



Введение

В 2009 г. группой врачей под руководством Е. Horvath и соавт. [1] была предложена первая классификация ультразвуковых признаков образований щитовидной железы (ЩЖ), позволяющая оценить в них риск злокачественности. В дальнейшем проведение стратификации ультразвуковых признаков злокачественности новообразований ЩЖ по классификации TI-RADS убедительно показало ее необходимость и целесообразность для упорядочения процесса отбора узлов на пункционную биопсию. Однако в разных странах пользуются различными модификациями TI-RADS [2–7]. На страницах журнала “Ультразвуковая и функциональная диагностика” мы начали сравнение предложенной группой российских авторов модификации TI-RADS с существующими мировыми аналогами [8]. Первое сравнение выполнено с наиболее распространенной в мире корейской модификацией по J.Y. Kwak и соавт. (2011) [2]. Анализ результатов распределения эхограмм узлов по двум вариантам шкалы TI-RADS показал основную разницу в стратификации узлов ЩЖ по категориям T3 и T4 [9].

В 2017 г. предложены еще две модификации классификации TI-RADS: европейская и американская [10, 11]. В настоящей работе мы попытались оценить их воспроизводимость, а также провести сравнение с вариантами, предложенными отечественными и корейскими авторами.

Цель исследования

Сравнительная “слепая” оценка узловых образований ЩЖ, выявленных при УЗИ, по шкале TI-RADS в различных модификациях.

Материал и методы

Для проведения сравнения вариантов модификации TI-RADS выполнен ретроспективный анализ 153 эхограмм с новообразованиями ЩЖ у 151 пациента, выполненных в разное время (с 2010 по 2017 г.) на аппаратах Aixplorer (Франция), Voluson E8 (GE, США), Хитахи (Япония) и Алока 5500 (Япония). Анализ изображений проводился двумя независимыми исследователями из разных медицинских учреждений, имеющими более 10 лет опыта ультразвуковой диагностики образований ЩЖ и более 2 лет опыта использования классификации TI-RADS (Е. Horvath, 2009 и ее модификации J.Y. Kwak и соавт., 2013). Исследователи были “ослеплены” в отношении морфологических признаков анализируемых образований.

Все проанализированные образования ЩЖ подверглись тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с последующим цитологическим иссле-

дованием. В ряде случаев ТАБ выполнялась повторно в специализированном медицинском учреждении для уточнения или подтверждения цитологического диагноза.

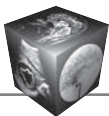
Образования с цитологическим заключением “коллоидный зоб/узловой коллоидный зоб” (77 наблюдений) и “аутоиммунный тиреоидит” (11 наблюдений) не подвергались дальнейшему хирургическому лечению. Заключения “фолликулярная аденома” (26 наблюдений), “фолликулярный рак” (2), “медуллярный рак” (1) и “папиллярный рак” (36) получены в результате гистологического исследования после хирургического лечения.

К категории доброкачественных образований в нашей работе были отнесены коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит и фолликулярные аденомы. К злокачественным – папиллярный, фолликулярный и медуллярный рак.

Оценка изображений проводилась на жидкокристаллическом мониторе высокого разрешения только по результатам В-режима. В задачи экспертов при анализе эхограмм входило:

- оценить узлы по ультразвуковым признакам каждого варианта TI-RADS;
- определить для каждого узла категорию в соответствии с конкретным вариантом TI-RADS.

Первый вариант – условное обозначение U (ultrasound, ультразвуковой) TI-RADS. В этом варианте учитывали предложенные группой отечественных авторов [8, 9, 12] 5 больших признаков злокачественности (неровные контуры и нечеткие границы, значительно сниженная эхогенность, вертикальная пространственная ориентация, наличие микрокальцинатов) и дополнительно 4 малых (шаровидная форма – неопределенная пространственная ориентация, умеренное или неравномерное снижение эхогенности, макрокальцинаты, дорсальное ослабление), предварительно определив частоту распределения ультразвуковых признаков в изучаемых узловых образованиях ЩЖ методом χ^2 . Различия по признаку между доброкачественными и злокачественными образованиями приняты значимыми, если рассчитанный уровень вероятности различий (p) оказался менее 0,05 (критический уровень значимости). Превысил порок значимости ($>0,05$) только один из оцениваемых признаков, а именно – умеренное снижение эхогенности узла ЩЖ. Остальные признаки (нечеткие границы и нечеткие контуры узла, вертикальная и неопределенная пространственные ориентации узла ЩЖ, значительное или неравномерное снижение эхогенности узла ЩЖ, наличие микро- и макрокальцинатов в узле ЩЖ, формирование акустической тени за узлом ЩЖ) имели критический уровень значимости $<0,05$ [9].



Но так как в “Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых” (2017 г.) показатель снижения эхогенности узла ЩЖ не разделен на значительный и умеренный, то было решено использовать оба этих варианта в оценке узлов ЩЖ [13].

Образования без каких-либо признаков злокачественности предложено относить к категориям TI-RADS 2 и 3; солидные узлы с большими и малыми признаками рака (без патологической лимфаденопатии) выносить в категорию TI-RADS 4: 4a – 1 большой признак либо малые признаки (не менее); 4b – 2 и более больших признака рака. В категорию TI-RADS 5 предложено вносить узлы с любым количеством больших признаков злокачественности, но с сопутствующими патологическими изменениями регионарных лимфатических узлов.

Второй вариант – европейский, обозначенный условно *EU.TI-RADS* [10]. В категорию EU.TI-RADS 5 предложено выносить солидные узлы, имеющие хотя бы 1 из 4 признаков злокачественности: значительное понижение эхогенности, вертикальная пространственная ориентация узла, наличие микрокальцинатов, неровные, спикuloобразные или микролобулярные контуры. В категорию EU.TI-RADS 4, в отличие от предыдущих модификаций, предложено выносить все узлы, имеющие пониженную эхогенность (равномерную или неравномерную). К категории EU.TI-RADS 3 предложено относить узлы изо- и гиперэхогенные с четкими и ровными краями без каких-либо признаков злокачественности. Оценка состояния регионарных лимфатических узлов в этой модификации TI-RADS не предполагается.

Третий вариант, обозначенный условно *K.TI-RADS*, по системе J.Y. Kwak и соавт. (2013) [2] с учетом только 5 больших признаков рака: образования без признаков рака относить к K.TI-RADS 2 и 3; солидные узлы с признаками рака (гипоэхогенные, с нечеткими границами, микродольчатыми контурами, преобладанием толщины узла над шириной – вертикальная пространственная ориентация; с микрокальцинатами); выносить в K.TI-RADS 4 и 5 категории: 4a – 1 признак рака; 4b – 2 признака; 4c – 3–4 признака; 5 – все 5 признаков рака. Оценка состояния регионарных лимфатических узлов в этой модификации TI-RADS не предполагается.

Четвертый вариант, обозначенный условно *ACR.TI-RADS*, по варианту Американского радиологического общества, где предложено оценивать структуру узлов ЩЖ по балльной системе от 0 до 7 [11]. Наибольшее количество баллов присвоено следующим признакам: значительное понижение эхогенности, вертикальная простран-

ственная ориентация узла и наличие микрокальцинатов. Начиная от 4 баллов предлагается выполнение биопсии, определяя узел в ACR.TI-RADS 4 и далее. Оценка состояния регионарных лимфатических узлов в этой модификации TI-RADS не предполагается.

При подготовке к работе с классификациями отмечено, что ACR.TI-RADS требует в 2–3 раза больше времени на подсчет балльности и отнесение узла в конкретную категорию, в связи с чем принято решение первоначально провести сравнительную оценку модификаций, использующих только качественные характеристики узлов, т.е. первых трех.

Для анализа воспроизводимости результатов применения классификации TI-RADS использовали метод χ^2 . Если значение χ^2 не достигнет желаемого критического уровня при уровне значимости $p < 0,05$, то распределение доброкачественных и злокачественных образований по группам TI-RADS должно быть неоднородно (истинно), связи между группами не должно быть и соответственно можно будет сделать вывод, что классификация TI-RADS позволяет стратифицировать узлы по признакам злокачественности.

Для анализа согласованности мнений исследователей применялся критерия каппа Коэна (Cohen's kappa), для которого рассчитывалось абсолютное значение и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Значения каппа от 0 до 0,2 свидетельствуют об отсутствии согласия между исследователями, от 0,21 до 0,4 соответствуют слабой согласованности, от 0,41 до 0,6 – умеренной согласованности, от 0,61 до 0,8 – хорошей и от 0,81 до 1 – полной согласованности мнений независимых исследователей. Расчет коэффициента согласованности каппа выполнен по формуле 18.20 из J. Fleiss и соавт. (2003) [14]. Для статистических расчетов использована прикладная программа Statistica 6.0 (StatSoft).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного анализа результатов распределения узлов ЩЖ по трем вариантам TI-RADS отмечено нарастание риска злокачественности в узлах по мере возрастания номера категории TI-RADS вне зависимости от используемой классификации (табл. 1).

Обращает на себя внимание, что во всех вариантах TI-RADS в Т3 попадали единичные злокачественные образования, в Т5 – единичные доброкачественные опухоли. Только в EU.TI-RADS один раковый узел попал в категорию Т1.

Проведена оценка воспроизводимости версий TI-RADS с использованием критерия χ^2 . В ряде

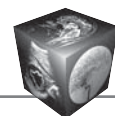


Таблица 1. Соотношение распределения экспертами злокачественных узлов по категориям в различных вариантах TI-RADS

K.TI-RADS	TI-RADS 2		TI-RADS 3		TI-RADS 4 (a, b, c)		TI-RADS 5	
Эксперт	1	2	1	2	1	2	1	2
Рак +	0%	0%	7 (17,9%)	11 (28,2%)	25 (35%)	21 (64%)	7 (17,9%)	7 (17,9%)
U.TI-RADS	TI-RADS 2		TI-RADS 3		TI-RADS 4 (a, b)		TI-RADS 5	
Эксперт	1	2	1	2	1	2	1	2
Рак +	0%	0%	2 (5,1%)	3 (7,7%)	31 (79,4%)	35 (89,7%)	6 (66,7%)	1 (2,5%)
EU-TIRADS	TI-RADS 2		TI-RADS 3		TI-RADS 4		TI-RADS 5	
Эксперт	1	2	1	2	1	2	1	2
Рак +	1 (2,5%)	1 (2,5%)	2 (5,1%)	3 (7,7%)	13 (33,3%)	12 (30,7%)	23 (59%)	23 (59%)

Таблица 2. Результаты анализа воспроизводимости версий TI-RADS экспертами с использованием критерия χ^2 (критическое значение $\chi^2 = 9,488$)

Версии TI-RADS	Показатели			
	число степеней свободы	χ^2	уровень значимости p	связь между группами
U.TI-RADS	4	8,549	<0,05	Не подтверждена
EU.TI-RADS	1	3,059	<0,05	Не подтверждена
K.TI-RADS	4	4,225	<0,05	Не подтверждена

Таблица 3. Результаты анализа согласованности оценок экспертов версий TI-RADS с использованием критерия каппа Козна (Cohen's kappa)

Версии TI-RADS	Показатели		
	коэффициент согласованности	95% ДИ	согласованность
U.TI-RADS	0,621	0,522–0,720	Хорошая
EU.TI-RADS	0,567	0,464–0,670	Умеренная

случаев в категориях получались нулевые значения. Например, во 2-ю категорию TI-RADS попало 0 случаев рака. Для применения критерия χ^2 необходимо было избежать нулевых значений в ячейках. Для этого группы узлов в каждой версии были объединены следующим образом:

– для версии K.TI-RADS и U.TI-RADS: TI-RADS 2+TI-RADS 3 (признаков рака нет), TI-RADS 4a (рак маловероятен), TI-RADS 4b+TI-RADS 5 (рак вероятен и высоко вероятен).

– для версии EU.TI-RADS: TI-RADS 2+TI-RADS 3 (признаков рака нет), TI-RADS 4+TI-RADS 5 (рак вероятен и высоко вероятен).

В табл. 2 представлены результаты воспроизводимости вариантов TI-RADS по критерию χ^2 .

Таким образом, мнения экспертов при распределении образований по заданным группам были однородны.

Согласованность оценок исследователей U.TI-RADS и EU.TI-RADS была проанализирована при помощи критерия каппа Козна (Cohen's kappa). Результаты представлены в табл. 3.

Наблюдаемые различия в оценках врачей, по-видимому, в полной мере отражают субъективизм,

который неизменно связан с УЗИ ЩЖ. Однако применение стандартных методов оценки в виде классификации TI-RADS позволяет минимизировать этот субъективизм.

Согласованность оценки экспертов U.TI-RADS и K.TI-RADS была определена при помощи критерия Кохрена (Q-критерий) [9]. Доля совпадений результатов (когда разные исследователи относили один и тот же узел к одинаковой категории) составила 79%, коэффициент совпадения результатов Q составил 03–05 ($p < 0,001$), что свидетельствовало о хорошей воспроизводимости данного метода между разными операторами.

Определены показатели диагностической информативности каждой классификации TI-RADS (табл. 4).

Как видно из табл. 4, корейский вариант является более специфичным в выявлении рака. По-видимому, это связано с тем, что в категории T4 и T5 включены только узлы, имеющие “большие” ультразвуковые признаки рака.

Напротив, в европейском и предложенном группой российских авторов вариантах выше чувствительность, что можно связать с исполь-

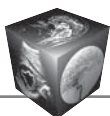


Таблица 4. Показатели диагностической информативности вариантов TI-RADS в выявлении рака ЩЖ

Показатель информативности	Вариант TI-RADS 4–5		
	U. TI-RADS	EU.TI-RADS	K.TI-RADS
Чувствительность, %	94,26	91,0	82,05
Специфичность, %	53,35	53,9	57,8

зованием в оценке узлов дополнительных “малых” критериев злокачественности. Это позволило уменьшить долю рака в категории Т3 по сравнению с корейским вариантом, что считали положительным диагностическим моментом.

Превышение чувствительности U.TI-RADS относительно EU.TI-RADS, наиболее вероятно, связано с использованием большего количества “малых” признаков злокачественности. В K.TI-RADS “малые” признаки не учитываются, с этим же можно связать высокий процент попавших раковых узлов в Т3.

Отмечено, что наименьшее время экспертам потребовалось для оценки узлов ЩЖ по европейскому варианту TI-RADS, наибольшие – по корейскому, так как любой подсчет признаков отвлекает исследователя, рассеивает внимание, что ведет к удлинению временных затрат.

Таким образом, сравнительный анализ модификаций TI-RADS (корейской, европейской и предложенной группой российских авторов) показал их односторонние решения. Модификации, предложенные группой российских и европейскими авторами, используют не только “большие”, но и “малые” признаки злокачественности узлов ЩЖ (более расширенные в отечественном варианте), что повышает их чувствительность в оценке узлов ЩЖ. Необходимы дальнейшее обсуждение вариантов TI-RADS и поиск путей к созданию единого варианта классификации [15].

Выводы

1. Сравнительный анализ модификаций TI-RADS (корейской, европейской и предложенной группой российских авторов) показал их односторонние решения.

2. Наиболее чувствительным является вариант TI-RADS, предложенный группой российских авторов, наиболее специфичным – корейский. Меньших временных затрат требует европейский вариант классификации.

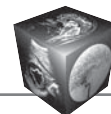
3. Необходимы проведение дальнейшего обсуждения вариантов TI-RADS и поиск наиболее оптимального решения.

Список литературы

1. Horvath E., Majlis S., Rossi R., Franco C., Niedman J.P., Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for

thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (5): 1748–1751. DOI: org/10.1210/jc.2008-1724.

2. Kwak J.Y., Jung I., Baek J.H., Baek S.M., Choi N., Choi Y.J., Choi Y.J., Jung S.L., Kim E.K., Kim J.A., Kim J.H., Kim K.S., Lee J.H., Lee J.H., Moon H.J., Moon W.J., Park J.S., Ryu J.H., Shin J.H., Son E.J., Sung J.Y., Na D.G. Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: multicentric Korean retrospective study. *Korean J. Radiol.* 2013; 14: 110–117. DOI: org/10.3348/kjr.2013.14.1.110.
3. Na D.G., Baek J.H., Sung J.Y., Kim J.H., Kim J.K., Choi Y.J., Seo H. Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity. *Thyroid.* 2016; 26: 562–572. DOI: org/10.14366/usg.17020.
4. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography.* 2016; 35 (1): 25–38. DOI: org/10.14366/usg.15027.
5. Shin J.H., Baek J.H., Chung J., Shin J.H., Chung J., Ha E.J., Kim J.H., Lee Y.H., Lim H.K., Moon W.J., Na D.G., Park J.S., Choi Y.J., Hahn S.Y., Jeon S.Y., Jung S.L., Kim D.W., Kim E.K., Kwak J.Y., Lee C.Y., Lee H.J., Lee J.H., Lee K.H., Park S.W., Sung J.Y. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean society of thyroid radiology consensus statement and recommendations. *Korean J. Radiol.* 2016; 17 (3): 370–395. DOI: org/10.3348.
6. Квасова А.А., Катрич А.Н. Первый опыт применения классификационной системы TI-RADS в работе отделения ультразвуковой диагностики многопрофильного стационара. *Инновационная медицина Кубани.* 2017; 3 (7): 27–33.
7. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Применение системы TI-RADS в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы в Чувашской Республике. *Казанский медицинский журнал.* 2017; 98 (4): 632–636.
8. Фисенко Е.П., Борсуков А.В., Сыч Ю.П., Цветкова Н.В., Пищугина А.В., Сенча А.Н., Катрич А.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. Валидация классификации TI-RADS в России: пилотные результаты. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2018; 1: 74–82.
9. Фисенко Е.П., Сыч Ю.П., Ветшева Н.Н. К вопросу о классификации TI-RADS и стратификации признаков рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. *Медицинская визуализация.* 2017; 21 (5): 29–38.
10. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur. Thyroid. J.* 2017; 6: 225–237. DOI: 10.1159/000478927.
11. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G., Hoang J.K., Berland L.L., Teefey S.A., Cronan J.J., Beland M.D., Desser T.S., Frates M.C., Hammers L.W., Hamper U.M.,



Langer J.E., Reading C.C., Scoutt L.M., Stavros A.T. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J. Am. Coll. Radiol.* 2017; 14 (5). 587–595. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.

12. Фисенко Е.П., Сыч Ю.П., Захарова С.М. Стратификация ультразвуковых признаков узловых образований щитовидной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2016; 4: 18–25.
13. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Абросимов А.Ю., Поляков В.Г., Мудунов А.М., Подвязников С.О., Романов И.С., Поляков А.П., Слепцов И.В., Черников Р.А., Воробьев С.Л., Фадеев В.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высококодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 г. *Эндокринная хирургия.* 2016; 10 (1): 5–12.
14. Fleiss J.L., Levin B., Paik M.C. Statistical Methods for Rates & Proportions (Third Edition). amason.com. John Wiley & Sons, 2013. 800 p.
15. Борсуков А.В. Быть или не быть TI-RADS: полемические заметки с Евразийского форума по раку щитовидной железы. *Эндокринная хирургия.* 2016; 10 (3): 33–36.

References

1. Horvath E., Majlis S., Rossi R., Franco C., Niedman J.P., Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (5): 1748–1751. DOI: org/10.1210/jc.2008-1724.
2. Kwak J.Y., Jung I., Baek J.H., Baek S.M., Choi N., Choi Y.J., Choi Y.J., Jung S.L., Kim E.K., Kim J.A., Kim J.H., Kim K.S., Lee J.H., Lee J.H., Moon H.J., Moon W.J., Park J.S., Ryu J.H., Shin J.H., Son E.J., Sung J.Y., Na D.G. Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: multicentric Korean retrospective study. *Korean J. Radiol.* 2013; 14: 110–117. DOI: org/10.3348/kjr.2013.14.1.110.
3. Na D.G., Baek J.H., Sung J.Y., Kim J.H., Kim J.K., Choi Y.J., Seo H. Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity. *Thyroid.* 2016; 26: 562–572. DOI: org/10.14366/usg.17020.
4. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography.* 2016; 35 (1): 25–38. DOI: org/10.14366/usg.15027.
5. Shin J.H., Baek J.H., Chung J., Shin J.H., Chung J., Ha E.J., Kim J.H., Lee Y.H., Lim H.K., Moon W.J., Na D.G., Park J.S., Choi Y.J., Hahn S.Y., Jeon S.Y., Jung S.L., Kim D.W., Kim E.K., Kwak J.Y., Lee C.Y., Lee H.J., Lee J.H., Lee K.H., Park S.W., Sung J.Y. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean society of thyroid radiology consensus statement and recommendations. *Korean J. Radiol.* 2016; 17 (3): 370–395. DOI: org/10.3348.
6. Kvasova A.A., Katrich A.N. The first experience of using the classification system TI-RADS in the work of the department of ultrasound diagnostics of a multidisciplinary hospital. *Innovative medicine of the Kuban.* 2017; 3 (7): 27–33. (In Russian)
7. Timofeeva L.A., Aleshina T.N. Diagnostic tactics for nodal thyroid formations based on the TI-RADS system. *Actamedica Eurasica.* 2017; 4: 37–44. (In Russian)
8. Fisenko E.P., Borsukov A.V., Sych Yu.P., Tsvetkova N.V., Pishchugina A.V., Sencha A.N., Katrich A.N., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. Validation of TI-RADS classification in Russia: pilot results. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2018; 1: 74–82. (In Russian)
9. Fisenko E.P., Sych Yu.P., Vetsheva N.N. On the classification of TI-RADS and stratification of signs of thyroid cancer according to ultrasound data. *Medical visualization.* 2017; 21 (5): 29–38. (In Russian)
10. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur. Thyroid. J.* 2017; 6: 225–237. DOI: 10.1159/000478927.
11. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G., Hoang J.K., Berland L.L., Teefey S.A., Cronan J.J., Beland M.D., Desser T.S., Frates M.C., Hammers L.W., Hamper U.M., Langer J.E., Reading C.C., Scoutt L.M., Stavros A.T. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J. Am. Coll. Radiol.* 2017; 14 (5). 587–595. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.
12. Fisenko E.P., Sych Yu.P., Zaharova S.M. Stratification of thyroid nodules ultrasound signs. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2016; 4: 18–25. (In Russian)
13. Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Melnichenko G.A., Kuznetsov N.S., Abrosimov A.Yu., Polyakov V.G., Mudunov A.M., Podvaznikov S.O., Romanov I.S., Polyakov A.P., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Vorobiev S.L., Fadeyev V.V. Russian Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Highly Differentiated Thyroid Cancer in Adults, 2017. *Endocrine Surgery.* 2016; 10 (1): 5–12. (In Russian)
14. Fleiss J.L., Levin B., Paik M.C. Statistical Methods for Rates & Proportions (Third Edition). amason.com. John Wiley & Sons, 2013. 800 p.
15. Borsukov A.V. To be or not to be TI-RADS: polemical notes from the Eurasian forum on thyroid cancer. *Endocrine surgery.* 2016; 10 (3): 33–36. (In Russian)



Для корреспонденции*: Фисенко Елена Полиектовна – 119992 Москва, Абрикосовский пер., д. 2, ФГБНУ “РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского”, лаборатория ультразвуковой диагностики. Тел.: +7-499-248-16-00. E-mail: e.fissenko@mail.ru

Сыч Юлия Петровна– канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва.

Фисенко Елена Полиектовна – доктор мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории ультразвуковой диагностики отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ “Российский научный центр хирургии им. Акад. Б.В. Петровского”, профессор кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва.

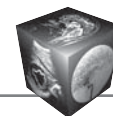
Contact*: Elena P. Fisenko – 119992 Moscow, Abrikosovsky per., 2, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center. Phone: +7-499-248-16-00. E-mail: e.fissenko@mail.ru

Yulia P. Sich – cand. of med. sci., assistant of the endocrinology department of the I.M. Sechenov First Moscow state medical university, Moscow.

Elena P. Fisenko – doct. of med. sci., chief researcher of ultrasound diagnostics laboratory of department of clinical physiology, instrumental and radiology diagnostics of B.V. Petrovsky Russian research surgery center, Moscow.

Поступила в редакцию 19.07.2018.
Принята к печати 25.07.2018.

Received on 19.07.2018.
Accepted for publication on 25.07.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-21-30

Роль и возможности автоматизированного ультразвукового сканирования в скрининге рака молочной железы у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез

Солодкий В.А., Меских Е.В., Эрштейн М.А. *, Колесник А.Ю.,
Оксанчук Е.А., Нуднов Н.В.

ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" Минздрава России, Москва, Россия

The role and possibilities of automated breast ultrasound in breast cancer screening in women with high density breast tissue

Solodky V.A., Meskih E.V., Ershtein M.A. *, Kolesnik A.Ju.,
Oksanchuk E.A., Nudnov N.V.

Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology), Moscow, Russia

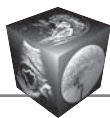
Целью исследования стало повышение эффективности диагностики образований молочных желез на плотном фоне. В исследовании участвовало 399 женщин с плотным рентгенологическим фоном (ACRC, DBI-RADS 2015) в возрасте от 20 до 83 лет (средний возраст 43,65 года). Женщинам были проведены стандартная цифровая рентгеновская маммография (МГ) в двух проекциях, ручное ультразвуковое исследование (УЗИ) и автоматизированное ультразвуковое сканирование (АУС) молочных желез в трех проекциях. Оценка производилась в группах МГ, МГ+АУС, МГ+УЗИ. Установлено, что добавление АУС к МГ в базовом алгоритме исследования повышает эффективность диагностики узловых образований: повышение чувствительности на 22,9% (МГ – 75,9%, МГ+АУС – 98,8%), снижение специфичности на 6,95% (МГ – 86,7%, МГ+АУС – 79,75%), добавленная ценность составляет 10,6%. Добавленная ценность АУС и УЗИ равны, однако АУС позволяет стандартизировать, хранить и передавать полученные данные с возможностью второго чтения, а также позволяет сократить время интерпретации исследования в 2 раза по сравнению с УЗИ. Таким образом, АУС молочных желез может быть использовано в качестве дополнительного метода скрининга для женщин с плотным рентгенологическим фоном или как основной метод массового обследования для женщин молодого возраста.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование

молочных желез, рак молочной железы, скрининг, автоматизированное ультразвуковое сканирование молочных желез, плотная молочная железа.

Ссылка для цитирования: Солодкий В.А., Меских Е.В., Эрштейн М.А., Колесник А.Ю., Оксанчук Е.А., Нуднов Н.В. Роль и возможности автоматизированного ультразвукового сканирования в скрининге рака молочной железы у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 21–30. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-21-30.

The aim of our study was to improve the diagnosis of breast nodules on a high dense breast tissue. The study involved 280 women with high dense breast tissue (ACR C,D BI-RADS 2015) aged 26 to 83 years (mean age 47.5 years), all women underwent standard digital mammography in two projections and automated breast ultrasound scanning in three projections. The addition of ABUS to mammography in the basic algorithm of the study increases the effectiveness of the diagnosis of nodules: increased sensitivity by 22.9% (MG – 75.9%, MG+ABUS – 98.8%), reduced specificity by 6.95% (MG – 86.7%, MG+ABUS – 79.75%), the added value is 11.25%. The added value of ABUS and HHUS are equal, but the ABUS allows to standardize, store and transmit the data with the possibility of a second reading, as well as to reduce the time of interpretation of the study twice in



comparison with HHUS. Thus, ABUS can be used as an additional screening method for women with high dense breast or as the main method of mass examination for young women.

Key words: breast ultrasound, breast cancer, screening, automated breast ultrasound system, breast density.

Recommended citation: Solodky V.A., Meskih E.V., Ershtein M.A., Kolesnik A.Ju., Oksanchuk E.A., Nudnov N.V. The role and possibilities of automated breast ultrasound in breast cancer screening in women with high density breast tissue. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 21–30. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-21-30.

Список сокращений

АУС – автоматизированное ультразвуковое сканирование

МГ – маммография

неоАПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия

РМЖ – рак молочной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ABUS – Automated Breast Ultrasound

HHUS – Handheld Ultrasound

Введение

Лидирующей патологией в структуре онкологической заболеваемости среди женщин всего мира является рак молочной железы (РМЖ).

По данным мировых онкологических регистров последнего десятилетия заболеваемость растет [1]. Снижению смертности от РМЖ способствует качественная организация маммографических скрининговых программ, главной целью которых является выявление заболевания на ранней стадии. Данные зарубежных авторов [2] свидетельствуют, что при успешной программе скрининга не менее 50% выявленных инвазивных форм и не менее 30% выявленных слабодифференцированных инвазивных форм РМЖ должны быть размерами менее 15 мм в диаметре. Только при таких цифрах наблюдается снижение смертности от РМЖ [2].

Рентгеновская маммография (МГ) является “золотым стандартом” обследования молочных желез и единственным методом скрининга [3]. Она не имеет себе равных при обнаружении структурных изменений тканей на фоне преобладающей жировой ткани и в выявлении кальцинатов (независимо от плотности тканей молочных желез), которые могут быть первичным, а иногда и единственным признаком злокачественного процесса в молочных железах. Важным является тот факт, что МГ имеет ограничения в обнаружении некальцинированных мелких инвазивных форм РМЖ, скрытых в плотной фиброгlandулярной ткани (ACRC и D по классификации BI-RADS 2013 г.). Так, у 30% женщин с повышенной плотностью

тканей молочной железы рак может быть не выявлен при рентгеновской МГ [4].

Высокая плотность тканей молочной железы связана с наличием большого количества фиброгlandулярной ткани в ее структуре. Наличие плотной ткани молочных желез в большей степени характерно для женщин репродуктивного возраста. Однако у 18–20% женщин повышенная плотность тканей с течением жизни не меняется (рис. 1) [5]. Известно, что женщины с плотной тканью молочных желез составляют большинство (60% и более) и риск развития РМЖ у них в 4–6 раз выше, чем у остальных [6–12].

Плотная ткань молочных желез затрудняет обнаружение патологических образований при любых размерах узлов, обладая идентичной плотностью, что объясняет так называемые диагностические ошибки, пропуски, тем самым увеличивая количество возникновения “интервальных” раков.

С учетом имеющихся недостатков рентгеновской МГ очевидной является необходимость внедрения дополнительных методов диагностики в программу скрининга РМЖ у женщин с повышенной плотностью тканей молочных желез. Дополнительный метод скрининга должен быть автоматизированным, удобным в использовании, приемлемым для пациенток, надежным и соответствующим критериям ВОЗ для методов скрининга [13].

Возможное решение для внедрения мультимодального подхода в скрининге РМЖ

В клинической практике у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез в дополнение к рентгеновской МГ зачастую используют ручное ультразвуковое исследование (УЗИ), позволяющее провести уточняющую диагностику.

Использование ручного УЗИ в комбинации с рентгеновской МГ повышает чувствительность и специфичность обоих методов исследований до 92,9 и 87% соответственно [14]. В исследовании Т.М. Kolb и соавт. была показана результативность ручного УЗИ в дополнение к рентгеновской МГ у женщин с повышенной плотностью тканей: у 5712 женщин к рентгеновской МГ при проведении скрининга было добавлено ручное УЗИ, в результате у 42% из них были обнаружены инвазивные карциномы, не выявленные при МГ, а у 70% из них размер опухоли был менее 10 мм [15]. Приведем результаты еще одного исследования, проведенного в American College of Radiology: исследователи сообщили, что у 2089 женщин с высокой плотностью тканей молочных желез изолированное применение рентгеновской МГ по-

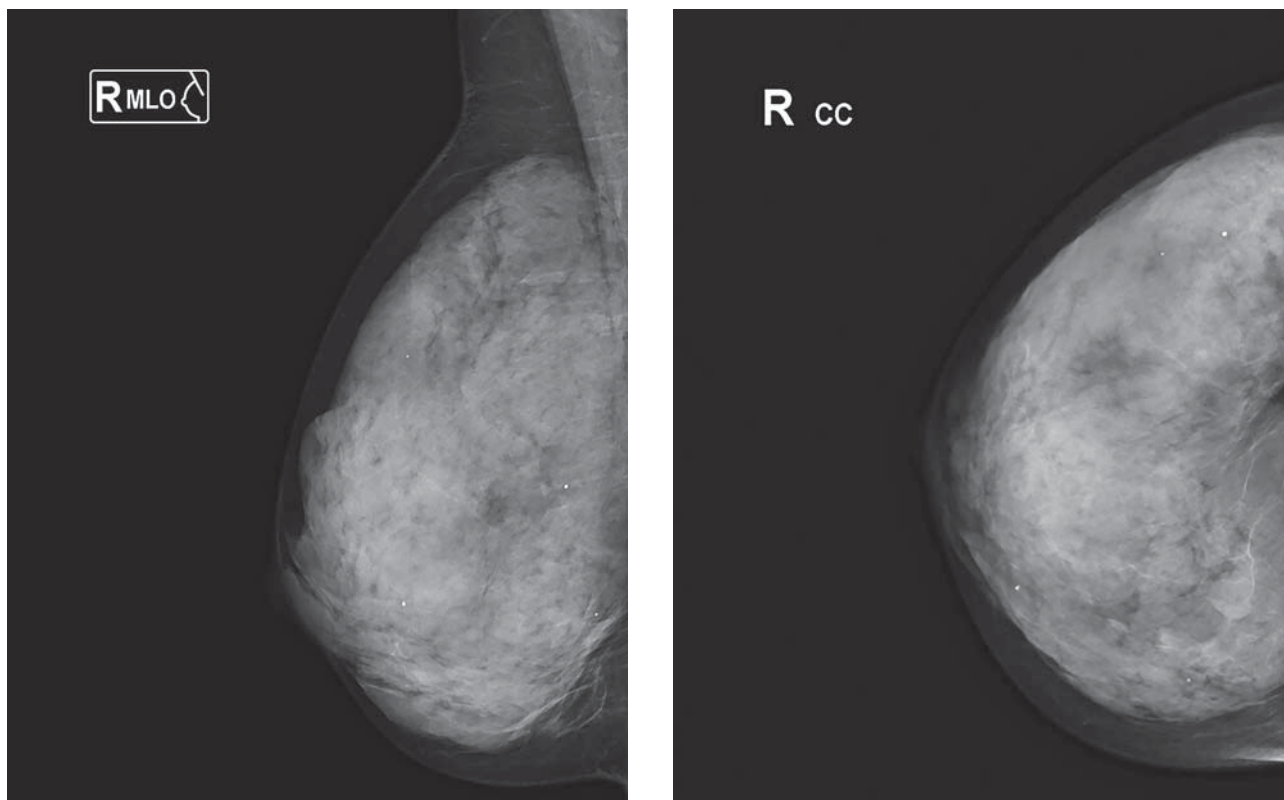
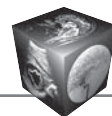


Рис. 1. Пациентка Л., 65 лет. Пример повышенной рентгенологической плотности ткани молочных желез у женщины нерепродуктивного возраста.

зволило выявить 7,6 случая РМЖ на 1000 женщин, а дополнительное использование ручного УЗИ повысило этот показатель до 11,8 случая на 1000 женщин [16].

Ручное УЗИ зарекомендовало себя как эффективный метод, который может дополнить рентгеновскую МГ. Однако ручное УЗИ имеет серьезные ограничения, которые не позволяют интегрировать его в систему скрининга, а именно: метод не является автоматизированным и стандартизированным, результаты во многом операторозависимы, что приводит к увеличению числа ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

В последние годы несколько ведущих производителей ультразвуковых сканеров представили аппараты для трехмерного автоматизированного ультразвукового сканирования (АУС) молочных желез, способные решить проблему интеграции УЗИ молочных желез в программу скрининга.

Отечественные ученые не обошли вниманием новую методику, были изучены основные преимущества и недостатки АУС, разработаны рекомендации для использования. Существует авторская методика проведения АУС В.Е. Гажоновой, которая позволяет сопоставлять данные МГ и АУС

с высокой степенью совпадения топографии образований за счет использования верхненижней (авторской) проекции. Наличие корональной реконструкции позволяет достоверно определить структуру железы и соотношение фиброгlandулярного и жирового компонентов, что позволяет косвенно судить о риске развития РМЖ, кроме того, авторы отмечают высокую эффективность АУС для определения симптома “лучистости” даже при самых малых инвазивных формах РМЖ [17, 18].

Как известно из ряда работ отечественных и зарубежных авторов, АУС обладает рядом преимуществ, основными из которых являются: стандартизация протокола обследования, снижение временных затрат врача на проведение исследования (исследование может выполнять средний медицинский персонал, врачом проводится непосредственная оценка полученных изображений), высокая чувствительность метода и возможность реконструкции изображения в трехмерное (пошаговая оценка корональных срезов) [2, 17–21]. Возможность сохранения и повторного изучения полного протокола обследования позволяет объективизировать оценку динамики патологических процессов.



Имеющиеся преимущества трехмерного АУС молочных желез выдвигают его в качестве перспективного решения для улучшения результатов скрининга у женщин с высокой плотностью тканей молочных желез [2, 22].

Данные мировых исследований об эффективности трехмерного АУС молочных желез

В последние несколько лет проводится множество исследований, направленных на определение эффективности трехмерного АУС молочных желез у женщин с плотной тканью молочных желез. Данные исследования идут в двух направлениях: определение эффективности метода при добавлении его к рентгеновской МГ и его сравнение с ручным УЗИ.

При анализе литературы было выявлено повышение эффективности рентгеновской МГ в сочетании с трехмерным АУС при сравнении с изолированным применением рентгеновской МГ желез у женщин с плотной тканью молочных желез. По данным R.F. Brem и соавт., B. Wilczek и соавт., K. Drukker и соавт., M. Giger и соавт., сочетание методов способствовало значительному повышению чувствительности в выявлении РМЖ, однако следует отметить, что повышение специфичности было незначительным (табл. 1) [19, 21, 23, 24].

Также нами проанализированы литературные данные, связанные со сравнением эффективности ручного УЗИ и автоматизированного трехмерного УЗИ. Так, в исследованиях X. Lin и соавт., H. Wang и соавт., E. Choi и соавт. не было выявлено значительной разницы в эффективности обоих методов,

показатели чувствительности и специфичности фактически не отличались (табл. 2) [25–27]. Таким образом, преимуществом автоматизированного трехмерного УЗИ является не повышенная эффективность метода при сравнении с ручным УЗИ, а как говорилось ранее – стандартизация и автоматизация метода, что может позволить включить его в программу скрининга РМЖ.

Цель исследования

Оценка эффективности внедрения АУС молочных желез в качестве дополнительного метода скрининга для женщин с плотным рентгенологическим фоном молочных желез.

Материал и методы

В исследовании участвовало 399 женщин с плотным рентгенологическим фоном (ACRC, D BI-RADS 2015) в возрасте от 20 до 83 лет (средний возраст 43,65 года). Исследование проведено на базе Федерального маммологического центра Российского научного центра рентгено-радиологии.

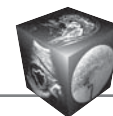
Стандартная цифровая МГ была выполнена 280 женщинам в возрасте от 26 до 83 лет (средний возраст 47,5 года) на аппарате Amulet (Fujifilm, Япония). Каждая железа обследована в двух стандартных проекциях: медиолатеральная и краниокаудальная, в 7,5% случаев выполнена дополнительная боковая проекция. Оценка изображений производилась на рабочей станции врача с программным обеспечением фирмы Vidar. Среднее время обследования 8 мин, среднее время интерпретации данных и формирования протокола 4 мин.

Таблица 1. Сравнение показателей эффективности рентгеновской маммографии и рентгеновской маммографии в сочетании с автоматизированным трехмерным УЗИ

Авторы	Количество пациентов	Маммография		Маммография + АУС	
		чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %
Brem R.F. et al., 2015	15318	73,2	85,4	100	72
Wilczek B. et al., 2016	1668	63,6	99	100	98,4
Drukker K. et al., 2013	200	27,1	88,1	57,7	84
Giger M. et al., 2016	185	57,5	78,1	74,1	76,2

Таблица 2. Сравнение показателей эффективности ручного УЗИ с автоматизированным трехмерным УЗИ

Авторы	Количество пациентов	Маммография		Маммография + АУС	
		чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %
Lin X. et al., 2012	81	100	85	100	95
Wang H. et al., 2012	239	90,6	82,5	95,3	80,5
Choi E. et al., 2018	786	84,2	83,9	84,2	80,5



У 119 женщин моложе 40 лет цифровая МГ не проводилась, структура молочных желез оценивалась по ультразвуковой классификации BI-RADS.

Все женщины были обследованы на автоматическом ультразвуковом сканере молочных желез Ivenia ABUS (GE Healthcare, США). Обследование проводилось в положении пациентки лежа на спине с валиком в подлопаточной области со стороны исследования. Каждая железа сканировалась в трех проекциях (прямая, латеральная и медиальная). Максимальная площадь, покрываемая за одно сканирование, – 15,4 × 17,0 см, толщина аксиального среза – 0,2 см (соответствует размеру терминальной протоково-дольковой единицы), глубина сканирования (расстояние от поверхности датчика до грудной стенки) варьировала от 3,5 до 5 см в зависимости от объема молочной железы. Изображения оценивались на рабочей станции врача (Mammowork station, GE Healthcare) в двух основных плоскостях (аксиальная и корональная) тремя врачами центра, ранее не обследовавшими пациента с помощью ручного ультразвука. В ряде случаев произведены объемное построение и оценка изображений в сагиттальной плоскости. Среднее время обследования 12 мин. Среднее время интерпретации данных и формирования протокола 4–7,5 мин.

В 360 случаях женщины были обследованы на ультразвуковых аппаратах экспертного класса с высокочастотными линейными датчиками (8–18 МГц) Siemens Acuson 2000 (Siemens AG, Германия), Esaot My Lab Class C (Esaot, Италия). Исследование проводилось по стандартной схеме: обследование молочных желез в В-режиме по квадрантам, включая область за соском, оценка находок с помощью цветового доплеровского картирования, компрессионной эластографии, дополнительно производилась оценка регионарных лимфатических узлов. Среднее время обследования 10–14 мин, среднее время интерпретации данных и формирования протокола 5 мин.

Во время интерпретации УЗИ врач имел доступ к истории болезни и маммографическим изображениям. Все полученные данные оценивались по классификации BI-RADS 2013 г.

Таким образом, для проведения исследования были сформированы 3 группы: МГ, МГ+АУС, МГ+УЗИ.

Выходные данные всех исследований были сведены в общую перекрестную таблицу. Статистическая обработка данных производилась с помощью статистического пакета программного обеспечения Microsoft Excel и программы Статистика.

Результаты

Все полученные данные были распределены по категориям BI-RADS, а также по нозологиям. На рис. 2 видно, что большая часть обследованных женщин отнесена к группам с диффузными доброкачественными изменениями по типу мастопатии (41% обследованных) и здоровым (26%). Доброкачественные образования (в том числе фиброаденомы) выявлены в 12% случаев, доброкачественные структурные изменения без узлового компонента (в том числе фибросклероз) – также в 12% случаев. Злокачественные новообразования обнаружены у 9% обследованных, среди которых одна карцинома *in situ* и две инвазивные карциномы размером до 0,5 см. В 2 случаях динамической оценки размеров опухолевых образований на фоне неоАПХТ АУС позволил достоверно определить регресс благодаря стандартизации протокола.

Результаты обычного УЗИ в В-режиме и АУС соответствовали друг другу по классификации BI-RADS в 96,6% ($p < 0,05$). Расхождения касались дифференциальной диагностики только доброкачественных образований размером менее 0,8 см. Однако при исследовании множественных образований (мультицентричный рак – 3 случая, множественные фиброаденомы – 4 случая) АУС позволило выявить больше очагов, чем УЗИ, а также достоверно оценить их взаиморасположение, что дало возможность спланировать хирургическое лечение (рис. 3). Время, затраченное врачом на интерпретацию данных и формирование протокола при АУС, составило 4–7,5 мин против 15–19 мин при ручном УЗИ.

Данные, полученные при МГ и ультразвуковых методах диагностики, различались по классифи-



Рис. 2. Распределение выявленных изменений по нозологии.

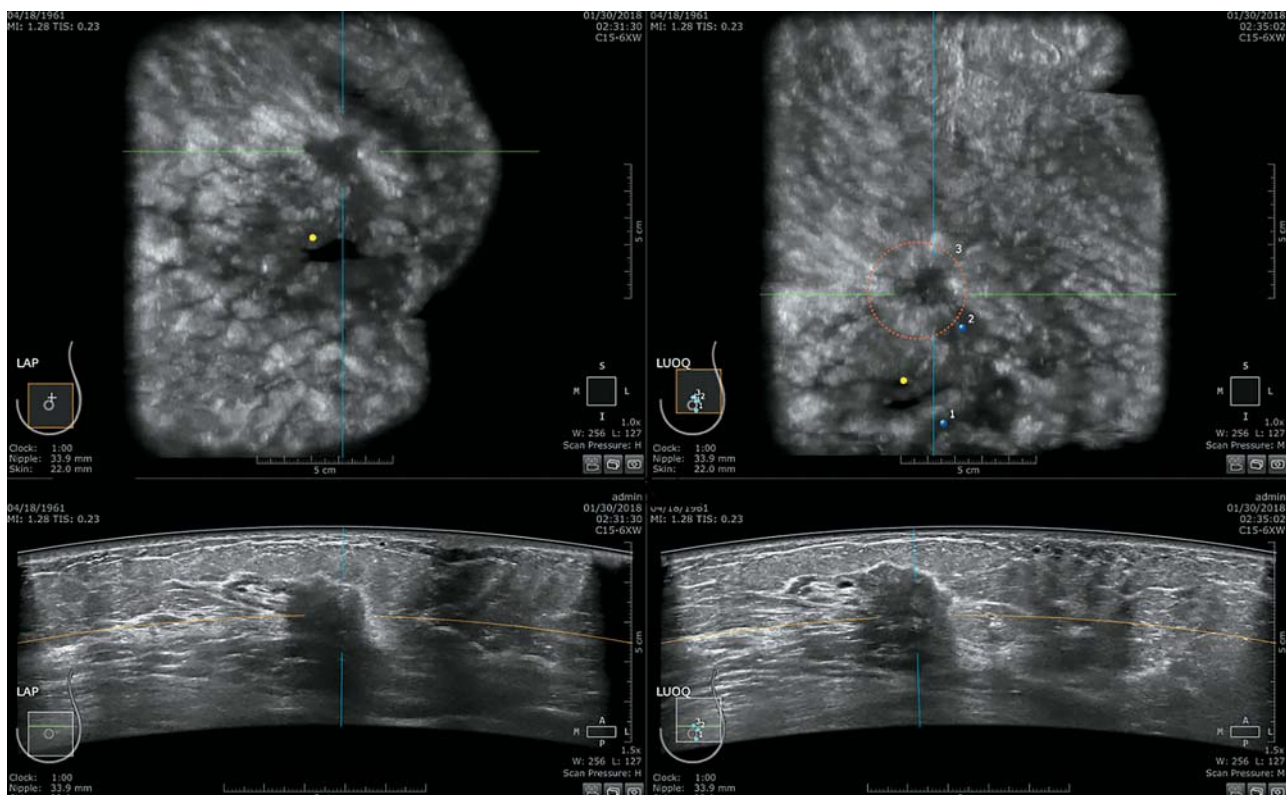
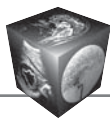


Рис. 3. Результаты автоматизированного трехмерного УЗИ. Полученные изображения молочной железы на рабочей станции в сагиттальной и корональной плоскостях демонстрируют мультицентричную форму РМЖ.

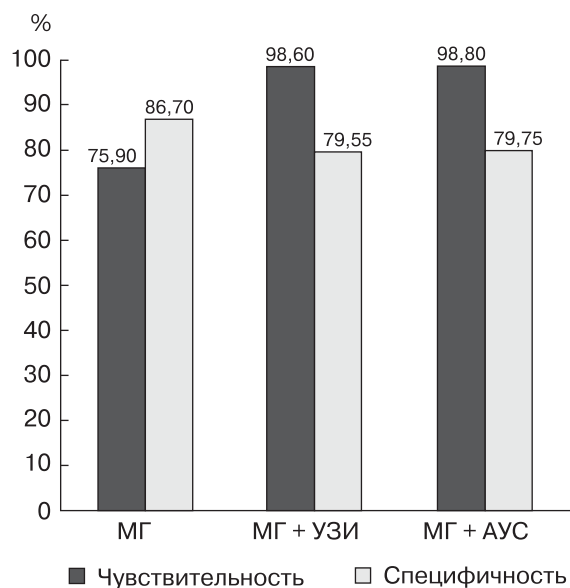


Рис. 4. Оценка чувствительности и специфичности методов исследования.

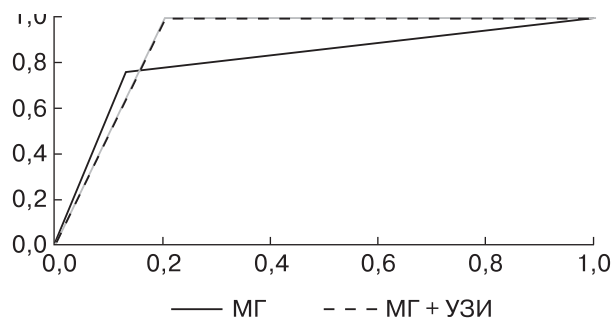
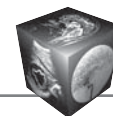


Рис. 5. Сравнение ROC-кривых, полученных при оценке эффективности методов обследования.



кации BI-RADS более чем в 30% случаев, в половине из которых образования, определяющиеся при УЗИ и АУС, не определялись при МГ, что было обусловлено высокой плотностью ткани молочной железы. При комплексном исследовании с цитологической и гистологической верификацией отмечается увеличение чувствительности обследования при комбинации двух методик против одной МГ при незначительном снижении специфичности, что демонстрирует рис. 4. Снижение специфичности обусловлено получением большего количества данных и не оказывает существенного влияния на общее повышение эффективности исследования.

На основании ROC-анализа получены кривые, характеризующие эффективность исследуемых методов (рис. 5). При анализе прогностической ценности оценивалась площадь под кривой (AUC): МГ = 0,807687, МГ+УЗИ = 0,89075, МГ+АУС = 0,89275. Таким образом, УЗИ и АУС имеют одинаковую добавленную ценность к МГ. Использование МГ в комплексе с ультразвуковыми методиками повышает эффективность диагностики.

Обсуждение

Данное исследование показывает увеличение эффективности диагностики образований молочных желез на плотном фоне при интеграции АУС в алгоритм скрининга. АУС сопоставимо по эффективности с ручным УЗИ в В-режиме, однако позволяет уменьшить нагрузку на врача при массовых обследованиях и дает возможность объективной динамической оценки при последующих обследованиях благодаря стандартизации и автоматизации.

Выводы

1. Эффективность УЗИ в В-режиме и АУС эквивалентна. Методика АУС позволяет автоматизировать исследование, стандартизировать полученные данные и сократить время интерпретации исследования в 2 раза в сравнении с УЗИ, что является отличным подспорьем для использования АУС в скрининге.

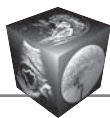
2. Добавление АУС к МГ в базовом алгоритме исследования повышает эффективность диагностики узловых образований на 10,6%.

3. АУС может быть использовано как:

- 1) основной метод обследования женщин до 35 лет;
- 2) дополнительный метод скрининга женщин с плотным рентгенологическим фоном;
- 3) метод оценки динамического изменения размеров образований;
- 4) при мультицентричном поражении.

Список литературы

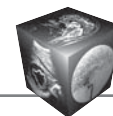
1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». 2018.
2. Lander M.R., Tabár L. Automated 3-D Breast Ultrasound as a Promising Adjunctive Screening Tool for Examining Dense Breast Tissue. *Semin. Roentgenol.* 2011; 46 (4): 302–308. DOI: 10.1053/j.ro.2011.06.003.
3. Рожкова Н.И., Боженко В.К. Современные технологии скрининга рака молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2009; 55 (4): 495–500.
4. Vourtsis A., Kachulis A. The performance of 3D ABUS versus HHUS in the visualisation and BI-RADS characterisation of breast lesions in a large cohort of 1,886 women. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (2): 592–601. DOI: 10.1007/s00330-017-5011-9.
5. Tabár L., Dean P.B. Mammographic parenchymal patterns. Risk indicator for breast cancer? *JAMA.* 1982; 247 (9): 185–189.
6. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J., Sun L., Stone J., Fishell E., Jong R.A., Hislop G., Chiarelli A., Minkin S., Yaffe M.J.. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (3): 227–236. DOI: 10.1056/NEJMoa062790.
7. Harvey J.A., Bovbjerg V.E. Quantitative assessment of mammographic breast density: Relationship with breast cancer risk. *Radiology.* 2004; 230 (5): 29–41. DOI: 10.1148/radiol.2301020870.
8. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15 (6): 1159–1169. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0034.
9. Ursin G., Ma H., Wu A.H., Bernstein L., Salane M., Parisky Y.R., Astrahan M., Siozon C.C., Pike M.C. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003; 12 (10): 332–338.
10. Vacek P.M., Geller B.M. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004; 13 (11): 715–722.
11. Byrne C., Schairer C., Wolfe J., Parekh N., Salane M., Brinton L.A., Hoover R., Haile R. Mammographic features and breast cancer risk: Effects with time, age, and menopause status. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87 (4): 1622–1629.
12. Boyd N.F., Byng J.W., Jong R.A., Fishell E.K., Little L.E., Miller A.B., Lockwood G.A., Tritchler D.L., Yaffe M.J. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: Results from the Canadian National Breast Screening Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87 (2): 670–675.
13. Hooley R.J., Greenberg K.L., Stackhouse R.M., Geisel J.L., Butler R.S., Philpotts L.E. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology.* 2012; 265 (1): 59–69. DOI: 10.1148/radiol.12120621.
14. Sim L.S., Hendriks L.S., Fook-Chong S.M. Breast ultrasound in women with familial risk of breast cancer. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2004; 33 (5): 600–606.
15. Kolb T.M., Lichy J., Newhouse J.H. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that



- influence them: An analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002; 225 (1): 165–175. DOI: 10.1148/radiol.2251011667.
16. Berg W.A., Blume J.D., Cormack J.B., Mendelson E.B., Lehrer D., Böhm-Vélez M., Pisano E.D., Jong R.A., Evans W.P., Morton M.J., Mahoney M.C., Larsen L.H., Barr R.G., Farria D.M., Marques H.S., Boparai K.; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008; 299 (18): 2151–2163. DOI: 10.1001/jama.299.18.2151.
 17. Гахонова В.Е., Ефремова М.П., Дорохова Е.А. Современные методы неинвазивной лучевой диагностики рака молочной железы. *Русский медицинский журнал*. 2016; 5: 321–324.
 18. Гахонова В.Е., Ефремова М.П., Бачурина Е.М., Хлюстина Е.М., Поткин С.Б. Возможности сонотомографии (автоматического объемного сканирования молочных желез) в оценке железистого типа строения молочных желез как фактора риска возникновения рака молочной железы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015; 5: 5–10. DOI: 10.20862/0042-4676-2015-0-5-32-41.
 19. Brem R.F., Tabár L., Duffy S.W., Inciardi M.F., Guingrich J.A., Hashimoto B.E., Lander M.R., Lapidus R.L., Peterson M.K., Rapelyea J.A., Roux S., Schilling K.J., Shah B.A., Torrente J., Wynn R.T., Miller D.P. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SonoInsight Study. *Radiology*. 2015; 274 (3): 663–673. DOI: 10.1148/radiol.14132832.
 20. Jiang W.W., Cheng L., Li A.H., Zheng Y.P. A novel breast ultrasound system for providing coronal images: systems development and feasibility study. *Ultrasonics*. 2015; 56: 427–434. DOI: 10.1016/j.ultras.2014.09.009.
 21. Giger M.L., Inciardi M.F., Edwards A., Papaioannou J., Drukker K., Jiang Y., Brem R., Brown J.B.. Automated Breast Ultrasound in Breast Cancer Screening of Women With Dense Breasts: Reader Study of Mammography-Negative and Mammography-Positive Cancers. *AJR*. 2016; 206 (6): 1341–1350. DOI: 10.2214/AJR.15.15367.
 22. Guiliano V., Guiliano C. Using automated breast sonography as part of a multimodality approach to dense breast screening. *J. Diag. Med. Sonography*. 2012; 28: 159–165. DOI: 10.1177/8756479312447993.
 23. Wilczek B., Wilczek H.E., Rasouliya L., Leifland K. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. *Eur. J. Radiol*. 2016; 85 (9): 1554–1563. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.06.004.
 24. Drukker K., Horsch K.J., Pesce L.L., Giger M.L. Interreader Scoring Variability in an Observer Study Using Dual-Modality Imaging for Breast Cancer Detection in Women with Dense Breasts. *Acad. Radiol*. 2013; 20 (7): 847–853. DOI: 10.1016/j.acra.2013.02.007.
 25. Lin X., Wang J., Han F., Fu J., Li A. Analysis of eighty-one cases with breast lesions using automated breast volume scanner and comparison with handheld ultrasound. *Eur. J. Radiol*. 2012; 81 (5): 873–878. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.02.038.
 26. Wang H.Y., Jiang Y.X., Zhu Q.L., Zhang J., Dai Q., Liu H., Lai X.J., Sun Q. Differentiation of benign and malignant breast lesions: a comparison between automatically generated breast volume scans and handheld ultrasound examinations. *Eur. J. Radiol*. 2012; 81 (11): 3190–3200. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.01.034.
 27. Choi E.J., Choi H., Park E.H., Song J.S., Youk J.H. Evaluation of an automated breast volume scanner according to the fifth edition of BI-RADS for breast ultrasound compared with hand-held ultrasound. *Eur. J. Radiol*. 2018; 99: 138–145. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.01.002.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2017. M.: FGBU "MNIOP A. Herzen, Ministry of Health of Russia". 2018. (In Russian)
2. Lander M.R., Tabár L. Automated 3-D Breast Ultrasound as a Promising Adjunctive Screening Tool for Examining Dense Breast Tissue. *Semin. Roentgenol*. 2011; 46 (4): 302–308. DOI: 10.1053/j.ro.2011.06.003.
3. Rozhkova N.I., Bozhenko V.K. Modern technologies of breast cancer screening. *Questions of Oncology*. 2009; 55 (4): 495–500. (In Russian)
4. Vourtsis A., Kachulis A. The performance of 3D ABUS versus HHUS in the visualisation and BI-RADS characterisation of breast lesions in a large cohort of 1,886 women. *Eur. Radiol*. 2018; 28 (2): 592–601. DOI: 10.1007/s00330-017-5011-9.
5. Tabár L., Dean P.B. Mammographic parenchymal patterns. Risk indicator for breast cancer? *JAMA*. 1982; 247 (9): 185–189.
6. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J., Sun L., Stone J., Fishell E., Jong R.A., Hislop G., Chiarelli A., Minkin S., Yaffe M.J. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2007; 356 (3): 227–236. DOI: 10.1056/NEJMoa062790.
7. Harvey J.A., Bovbjerg V.E. Quantitative assessment of mammographic breast density: Relationship with breast cancer risk. *Radiology*. 2004; 230 (5): 29–41. DOI: 10.1148/radiol.2301020870.
8. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2006; 15 (6): 1159–1169. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0034.
9. Ursin G., Ma H., Wu A.H., Bernstein L., Salane M., Parisky Y.R., Astrahan M., Siozon C.C., Pike M.C. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2003; 12 (10): 332–338.
10. Vacek P.M., Geller B.M. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2004; 13 (11): 715–722.
11. Byrne C., Schairer C., Wolfe J., Parekh N., Salane M., Brinton L.A., Hoover R., Haile R. Mammographic features and breast cancer risk: Effects with time, age, and menopause status. *J. Natl. Cancer Inst*. 1995; 87 (4): 1622–1629.
12. Boyd N.F., Byng J.W., Jong R.A., Fishell E.K., Little L.E., Miller A.B., Lockwood G.A., Titchler D.L., Yaffe M.J. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: Results from the Canadian National Breast Screening Study. *J. Natl. Cancer Inst*. 1995; 87 (2): 670–675.
13. Hooley R.J., Greenberg K.L., Stackhouse R.M., Geisel J.L., Butler R.S., Philpotts L.E. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience



- with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology*. 2012; 265 (1): 59–69. DOI: 10.1148/radiol.12120621.
14. Sim L.S., Hendriks L.S., Fook-Chong S.M. Breast ultrasound in women with familial risk of breast cancer. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2004; 33 (5): 600–606.
 15. Kolb T.M., Lichy J., Newhouse J.H. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: An analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002; 225 (1): 165–175. DOI: 10.1148/radiol.2251011667.
 16. Berg W.A., Blume J.D., Cormack J.B., Mendelson E.B., Lehrer D., Böhm-Vélez M., Pisano E.D., Jong R.A., Evans W.P., Morton M.J., Mahoney M.C., Larsen L.H., Barr R.G., Farria D.M., Marques H.S., Boparai K.; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008; 299 (18): 2151–2163. DOI: 10.1001/jama.299.18.2151.
 17. Gazhonova V.E., Efremova M.P., Dorohova E.A. Modern methods of non-invasive radiological diagnosis of breast cancer. *BC. Russian Medical Journal*. 2016; 5: 321–324. (In Russian)
 18. Gazhonova V.E., Efremova M.P., Bachurina E.M., Khlyustina E.M., Potkin S.B. Capabilities of breast sonotomography (automated breast volume sonography) in the evaluation of the glandular structure of the breast in the context of its cancer risk. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2015; 5: 5–10. (In Russian) DOI: 10.20862/0042-4676-2015-0-5-32-41.
 19. Brem R.F., Tabár L., Duffy S.W., Inciardi M.F., Guingrich J.A., Hashimoto B.E., Lander M.R., Lapidus R.L., Peterson M.K., Rapelyea J.A., Roux S., Schilling K.J., Shah B.A., Torrente J., Wynn R.T., Miller D.P. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SonoInsight Study. *Radiology*. 2015; 274 (3): 663–673. DOI: 10.1148/radiol.14132832.
 20. Jiang W.W., Cheng L., Li A.H., Zheng Y.P. A novel breast ultrasound system for providing coronal images: systems development and feasibility study. *Ultrasonics*. 2015; 56: 427–434. DOI: 10.1016/j.ultras.2014.09.009.
 21. Giger M.L., Inciardi M.F., Edwards A., Papaioannou J., Drukker K., Jiang Y., Brem R., Brown J.B.. Automated Breast Ultrasound in Breast Cancer Screening of Women With Dense Breasts: Reader Study of Mammography-Negative and Mammography-Positive Cancers. *AJR*. 2016; 206 (6): 1341–1350. DOI: 10.2214/AJR.15.15367.
 22. Guiliano V., Guiliano C. Using automated breast sonography as part of a multimodality approach to dense breast screening. *J. Diag. Med. Sonography*. 2012; 28: 159–165. DOI: 10.1177/8756479312447993.
 23. Wilczek B., Wilczek H.E., Rasouliya L., Leifland K. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. *Eur. J. Radiol*. 2016; 85 (9): 1554–1563. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.06.004.
 24. Drukker K., Horsch K.J., Pesce L.L., Giger M.L. Interreader Scoring Variability in an Observer Study Using Dual-Modality Imaging for Breast Cancer Detection in Women with Dense Breasts. *Acad. Radiol*. 2013; 20 (7): 847–853. DOI: 10.1016/j.acra.2013.02.007.
 25. Lin X., Wang J., Han F., Fu J., Li A. Analysis of eighty-one cases with breast lesions using automated breast volume scanner and comparison with handheld ultrasound. *Eur. J. Radiol*. 2012; 81 (5): 873–878. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.02.038.
 26. Wang H.Y., Jiang Y.X., Zhu Q.L., Zhang J., Dai Q., Liu H., Lai X.J., Sun Q. Differentiation of benign and malignant breast lesions: a comparison between automatically generated breast volume scans and handheld ultrasound examinations. *Eur. J. Radiol*. 2012; 81 (11): 3190–3200. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.01.034.
 27. Choi E.J., Choi H., Park E.H., Song J.S., Youk J.H. Evaluation of an automated breast volume scanner according to the fifth edition of BI-RADS for breast ultrasound compared with hand-held ultrasound. *Eur. J. Radiol*. 2018; 99: 138–145. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.01.002.

Для корреспонденции*: Эрштейн Маргарита Александровна – 117997 Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.
E-mail: margarita.ershtein@gmail.com

Солодкий Владимир Алексеевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва.

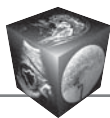
Меских Елена Валерьевна – доктор мед. наук, профессор, заведующая лабораторией рентгенодиагностических, ультразвуковых и рентгенохирургических технологий в маммологии (Федеральный маммологический центр) научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва.

Эрштейн Маргарита Александровна – младший научный сотрудник лаборатории рентгенодиагностических, ультразвуковых и рентгенохирургических технологий в маммологии (Федеральный маммологический центр) научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва.

Колесник Антонина Юрьевна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории рентгенодиагностических, ультразвуковых и рентгенохирургических технологий в маммологии (Федеральный маммологический центр) научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва.

Оксанчук Елена Александровна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории рентгенодиагностических, ультразвуковых и рентгенохирургических технологий в маммологии (Федеральный маммологический центр) научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” Минздрава России, Москва.

Нуднов Николай Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ “РНЦПР” Минздрава России, Москва.



Contact*: Margarita A. Ershtein – 117997 Moscow, Russia, Profsojuznaja str., 86. E-mail: margarita.ershtein@gmail.com

Vladimir A. Solodky – academician of the Russian Academy of Sciences, doct. of med. sci., Professor, Director of the “Russian scientific center of radiology” Ministry of health of Russia, Moscow.

Elena V. Meskich – doct. of med. sci., Professor, head laboratory of x-ray radiological, ultrasonic and x-ray surgical technologies in mammology (Federal mammological center) of the research Department of early carcinogenesis, prevention, diagnosis and complex treatment of cancer of female reproductive organs of the “Russian scientific center of radiology” Ministry of health of Russia, Moscow.

Margarita A. Erstein – Junior researcher of the laboratory of radiological, ultrasound and x-ray surgical technologies in mammology (Federal mammological center) of the research Department of early carcinogenesis, prevention, diagnosis and treatment of cancer of female reproductive organs of the “Russian scientific center of radiology” Ministry of health of Russia, Moscow.

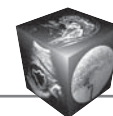
Antonina Yu. Kolesnik – cand. of med. sci., researcher at the laboratory of radiological, ultrasound and x-ray surgical technologies in mammology (Federal mammological center) of the research Department of early carcinogenesis, prevention, diagnosis and treatment of cancer of female reproductive organs of the of “Russian scientific center of radiology” Ministry of health of Russia, Moscow.

Elena A. Oksanchuk – cand. of med. sci., researcher of the laboratory of radiology and nuclear medicine, ultrasound and x-ray technologies 3 mammology (Federal breast center) research Department of early carcinogenesis, prevention, diagnosis and complex treatment of oncological diseases of female reproductive organs of the of “Russian scientific center of radiology” Ministry of health of Russia, Moscow.

Nikolay V. Nudnov – doct. of med. sci., professor of the of “Russian scientific center of radiology” Ministry of health of Russia, Moscow.

Поступила в редакцию 11.10.2018.
Принята к печати 13.11.2018.

Received on 11.10.2018.
Accepted for publication on 13.11.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-31-38

Рентгенологическая плотность структуры молочной железы как фактор риска развития протоковой карциномы *in situ*

Пучкова О.С.^{1*}, Синицын В.Е.², Богомазова С.Ю.³,
Мершина Е.А.², Широкий В.П.³, Баженова Д.А.², Ненайденко Е.В.²

¹ Филиал компании с ограниченной ответственностью "Хадасса Медикал ЛТД", Москва, Россия

² Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ ФГАУ "Лечебно-реабилитационный центр" Минздрава России, Москва, Россия

Breast density as a risk factor of development of ductal carcinoma *in situ*

Puchkova O.S.^{1*}, Sinitsyn V.E.², Bogomazova S.Y.³,
Mershina E.A.², Shirokiy V.P.³, Bazhenova D.A.², Nenaydenko E.V.²

¹ Haddassah Medical Skolkovo, Moscow, Russia

² FFM Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Federal Center of Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

Цель исследования: выявить потенциальную связь рентгенологической плотности структуры молочной железы, различных рентгенологических подтипов строения молочной железы и риском развития протоковой карциномы *in situ*.

Материал и методы. В настоящем исследовании приняли участие 169 пациенток, разделенных на 2 группы в соответствии с современной рентгенологической классификацией L. Tabar. Всем пациенткам была выполнена трепан-биопсия с последующим гистологическим исследованием. 1-ю группу составили 57 (33,7%) женщин с опухолями, возникающими в терминальном секреторном отделе железы, – ацинарной аденокарциномой (AAB), унифокальной и мультифокальной формами, а 2-ю – 112 (66,3%) женщин с такими типами рака, как истинная протоковая аденокарцинома *in situ* (*in situ* DAB) и истинная протоковая аденокарцинома *in situ*, ассоциированная с ацинарной формой рака молочной железы (*in situ* DAB + AAB). Качество рентгенологического изображения оценивалось по классификации PGMI. Исследование было выполнено на цифровой маммографической системе производства General Electric. Оценка рентгенологической плотности структуры молочной железы выполнялась по классификации ACR 2013 г. Тип рентгенологического строения железы оценивался по классификации L. Tabar.

Результаты. В соответствии с результатами проведенного анализа были установлены статистически зна-

чимые различия сравниваемых групп по рентгенологической плотности структуры молочной железы ($p < 0,001$). В 1-й группе преобладали пациентки с плотностью ACR 1, доля которых составляла 52,6%. Во 2-й группе с наибольшей частотой отмечались случаи рентгенологической плотности структуры ACR 4, доля которых среди всех исследуемых составляла 32,1%. Таким образом, был сделан вывод о более высокой рентгенологической плотности структуры молочной железы в группе пациенток с протоковой карциномой *in situ* (DAB).

Заключение. Высокая рентгенологическая плотность структуры, а также IV и V типы строения молочной железы по классификации L. Tabar статистически связаны с повышенным риском развития протоковой карциномы *in situ*. Исследование показало статистически значимую разницу в возрасте возникновения протокового и ацинарного рака молочной железы (средний возраст пациенток составил 52 и 64 года соответственно).

Ключевые слова: рентгенологическая плотность структуры, маммография, протоковая карцинома *in situ*.

Ссылка для цитирования: Пучкова О.С., Синицын В.Е., Богомазова С.Ю., Мершина Е.А., Широкий В.П., Баженова Д.А., Ненайденко Е.В. Рентгенологическая плотность структуры молочной железы как фактор риска развития протоковой карциномы *in situ*. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 31–38.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-31-38.



Objectives. to reveal a potential relationship between the breast density, various radiographic patterns of the breast structure, and the risk of developing ductal adenocarcinoma *in situ*.

Methods. In this study, 169 patients were divided into 2 groups according to the modern X-ray classification L. Tabar. All patients underwent a core biopsy with subsequent histological examination. The first group consisted of 57 women (33.7%) with tumors arising in the terminal ductal-lobular unit – acinar adenocarcinoma (AAB) unifocal and multifocal forms, and the second group – 112 women (66.3%) with types of ductal adenocarcinoma *in situ* (*in situ* DAB) and ductal adenocarcinoma *in situ* associated with the acinar form of breast cancer (DAB + AAB). Pathologic findings on mammography were assessed using the modern classification of L. Tabar. Evaluation of the breast density was made using ACR 2013 classification. The Pattern of radiologic breast structure was evaluated according to the classification of L. Tabar.

Results. According to our results, statistically significant differences of the compared groups on the breast density were established ($p < 0.001$). In the first group, patients with a density of ACR 1 prevailed, the proportion of which was 52.6%. In the second group, the incidence of ACR 4 was highest, with a share of 32.1% among all patients. Thus, it was concluded that there is an association of the breast density ACR 3 and ACR 4 and risk of development of DAB.

Conclusions. The high breast density, as well as the IV and V type of the breast structure according to L. Tabar's classification, are statistically associated with an increased risk of developing ductal carcinoma *in situ* (DAB). Our study also showed a statistically significant difference in the age of onset of ductal and acinar adenocarcinoma of the breast – 52 and 64, respectively.

Key words: breast density, mammography, ductal adenocarcinoma *in situ*.

Recommended citation: Puchkova O.S., Sinitsyn V.E., Bogomazova S.Y., Merzhina E.A., Shirokiy V.P., Bazhenova D.A., Nenaydenko E.V. Breast density as a risk factor of development of ductal carcinoma *in situ*. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 31–38.
DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-31-38.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости среди женщин по всему миру. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. была зарегистрирована 571 000 летальных исходов от РМЖ [1]. В России в 2016 г., по данным А.Д. Каприна и соавт., было зарегистрировано 68 547 новых случаев РМЖ и 22 248 летальных исходов [2]. Несмотря на значительный прорыв в сфере диагностики и лечения, а также появление новых данных в области генетических и эпигенетических исследований при этой болезни, пока еще в нашей стране не произошло значимого снижения заболеваемости и смертности от РМЖ.

Частично такая ситуация обусловлена поздней обращаемостью пациенток и недостаточно развитым скринингом, что приводит к высокому процен-

ту запущенных форм РМЖ на момент постановки диагноза [3, 4]. Однако эти факторы являются не единственной причиной сохраняющихся высоких показателей смертности от РМЖ.

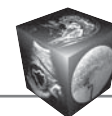
Согласно теории профессора Л. Табара [5], для некоторых подтипов РМЖ с высокой частотой летальных исходов характерна изначально большая зона поражения (> 4 см в диаметре) на момент постановки диагноза. Такие опухоли возникают преимущественно в магистральных протоках молочной железы и относятся к истинно протоковым карциномам. В связи с отсутствием вовлечения базальной мембраны данный вид опухолей патоморфологи относят к группе *in situ* (DCIS). В то же время ацинарные формы РМЖ, как правило, возникают в терминальном секреторном отделе молочной железы и они чаще ассоциируются с благоприятным отдаленным прогнозом лечения [6, 7].

Учитывая агрессивность течения протоковой карциномы *in situ*, представляется крайне актуальным поиск корреляций этого типа РМЖ с различными рентгенологическими вариантами строения железы, например с рентгенологической плотностью ее структуры [8, 9], а также возрастом, что и послужило целью данного исследования.

Материал и методы

Работа выполнена на базе ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России. Был проведен ретроспективный анализ 20 000 рентгеновских маммограмм, выполненных в период с 2013 по 2017 г. В процессе анализа на основании современной рентгенологической классификации РМЖ, предложенной Л. Табар [10], были выделены группы пациенток с истинно протоковой и ацинарной карциномой молочной железы. В настоящем исследовании приняли участие 169 пациенток, разделенных на 2 группы. 1-ю группу составили 57 (33,7%) женщин с опухолями, возникающими в терминальном секреторном отделе, ацинарной аденокарциномой (AAB), унифокальной и мультифокальной формами, а 2-ю – 112 (66,3%) женщин с типами истинно протоковая аденокарцинома *in situ* (*in situ* DAB) и истинно протоковая аденокарцинома *in situ*, ассоциированная с ацинарной формой РМЖ (*in situ* DAB+ AAB).

Качество рентгенологического изображения оценивалось по классификации PGMI [11], в исследование были включены изображения с уровнем качества не менее G, выполненные в двух проекциях: краниокаудальной (СС-проекция) и косой медиолатеральной (MLO-проекция). Исследование было выполнено на цифровой маммографической системе General Electric (США).



Оценка рентгенологической плотности структуры молочной железы производилась по классификации ACR 2016 г. [9].

Тип рентгенологического строения молочной железы оценивался по классификации L. Tabar [5].

I – структура представлена равными долями железистой и фиброзной ткани, элементами жировой ткани;

II – структура представлена преимущественно жировой тканью, элементами фиброзной ткани;

III – структура представлена преимущественно жировой тканью с ретроареолярным фиброзом;

IV – структура представлена преимущественно железистой тканью (развитыми терминальными секреторными отделами молочной железы);

V – структура представлена выраженной фиброзной тканью.

Описание и заключение формировалось на основании рекомендаций BI-RADS ACR (2016).

Обе исследуемые группы были сопоставимы по рентгенологической плотности структуры молочной железы по классификации ACR и по рентгенологическому типу строения по классификации L. Tabar.

Результаты

В соответствии с результатами проведенного анализа были установлены статистически значимые различия сравниваемых групп по рентгенологической плотности структуры молочной железы ($p < 0,001$). В 1-й группе преобладали пациентки с плотностью ACR 1 (52,6%). Во 2-й группе с наибольшей частотой отмечались случаи рентгенологической плотности структуры ACR 4, доля которых составляла 32,1%. Таким образом, был сделан вывод о более высокой рентгенологической плотности структуры молочной железы в группе DAB. Структура исследуемых групп по рентгенологической плотности также представлена на рис. 1.

Возраст пациенток в 1-й группе составлял от 43 лет до 91 года, в среднем $64,79 \pm 9,71$ года, во 2-й группе – от 29 до 89 лет, в среднем – $52,9 \pm 12,69$ года. Различия показателей были статистически значимы ($p < 0,001$), что свидетельствует о существенно более старшем возрасте пациенток в группе AAB.

Согласно полученным данным, в 1-й группе преобладали женщины в возрасте от 60 до 69 лет, доля которых составляла 38,6%, во 2-й группе – в возрасте от 50 до 59 лет (32,1%). Следует отметить, что доля женщин моложе 50 лет во 2-й группе составила 40,2%, тогда как в 1-й группе – всего 3,5%. Напротив, доля женщин в возрасте 70 лет и старше была существенно выше в 1-й группе,

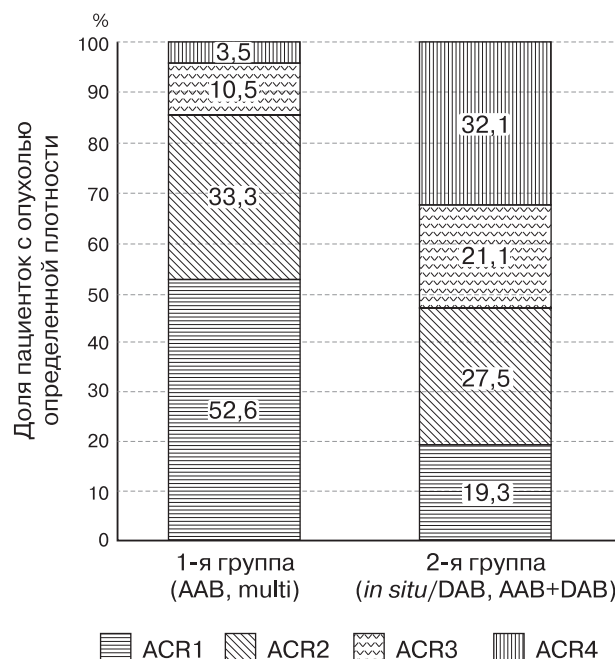


Рис. 1. Сравнение структуры исследуемых групп по плотности опухоли.

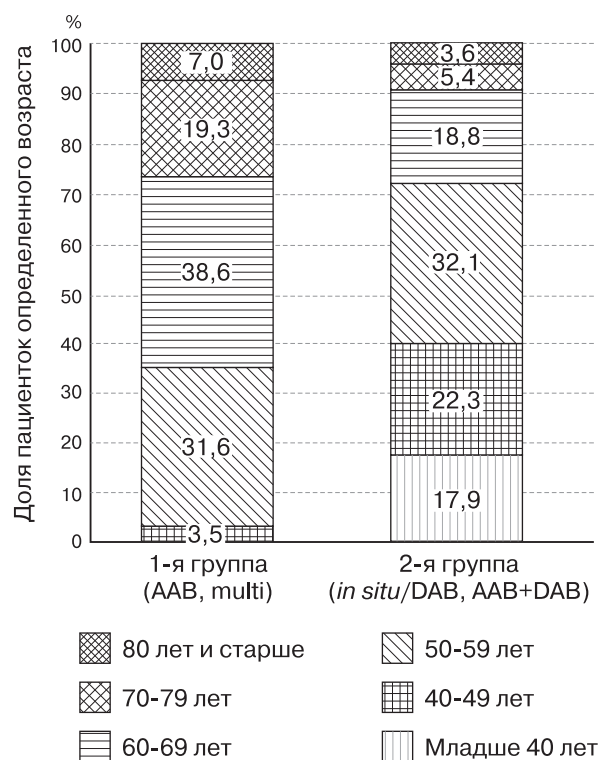


Рис. 2. Сравнение структуры исследуемых групп по возрасту.

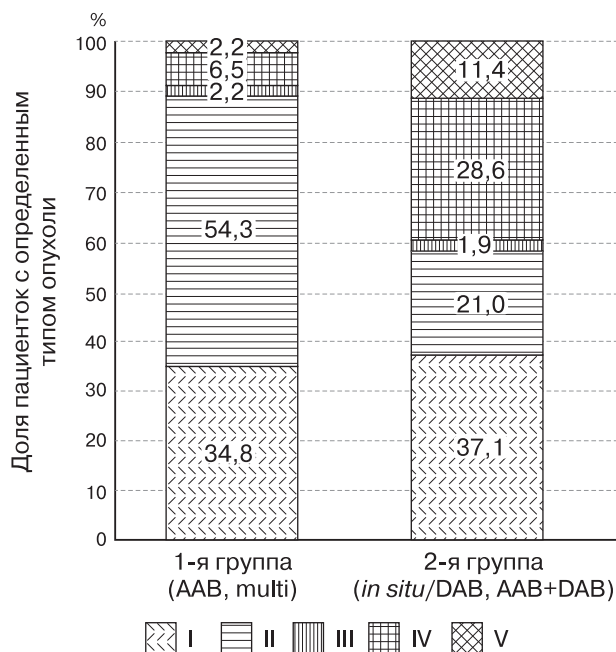


Рис. 3. Сравнение структуры исследуемых групп по типам рентгенологического строения молочной железы.

составляя 26,3%, по сравнению со 2-й группой – 9,0%.

Также необходимо отметить, что в группе DAB 17,9% женщин были моложе 40 лет. При сравнении структуры исследуемых групп по возрасту с помощью критерия χ^2 Пирсона также были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) между группами. Структура сравниваемых групп по возрасту представлена на рис. 2.

Таким образом, пациентки с РМЖ типов *in situ*/DAB и AAB+DAB отличались от исследуемых 1-й группы существенно более молодым возрастом, большими размерами на момент установления диагноза, а также более высокой рентгенологической плотностью структуры молочной железы.

Исследуемые группы были сопоставлены и по типам рентгенологического строения молочной железы, результаты анализа представлены в табл. 1.

Сравнение структуры исследуемых групп по типам рентгенологического строения молочной железы представлено на рис. 3.

Согласно представленным результатам, во 2-й группе отмечалась существенно более высокая доля пациенток с IV и V типами рентгенологического строения молочной железы (28,6 и 11,4%) по сравнению с 1-й группой (6,5 и 2,2% соответственно). Среди пациенток с типами опухоли AAB, multi наибольшую долю составляли случаи рентгенологического строения II типа (54,3%), тогда как во 2-й группе данный тип отмечался всего в 21,0% случаев. Различия структуры исследуемых групп по типам рентгенологического строения молочной железы, оцененные с помощью критерия χ^2 Пирсона, были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Изучение структуры исследуемых 2-й группы по типам строения молочной железы

Была сопоставлена структура исследуемых по типам строения молочной железы в зависимости от типа опухоли (табл. 2).

В соответствии с полученными данными структура исследуемых по типам строения молочных желез в зависимости от гистологических типов не имела статистически значимых различий между группами ($p = 0,99$). Наибольшую долю составляли женщины с I типом строения желез (35,2%), несколько реже наблюдался IV тип строения молочных желез (29,5% случаев). На третьем месте были пациентки со II типом строения желез, доля которых составляла 19,3%. Структура исследуемой совокупности представлена на рис. 4.

Полученные результаты являются поводом для более глубокого изучения различных рентгенологических подтипов структуры молочной железы,

Таблица 1. Распределение пациенток по типам рентгенологического строения молочной железы в зависимости от ее гистологического типа

Тип рентгенологического строения	Тип опухоли по данным гистологии				Всего	
	AAB и multi		in situ/DAB и AAB + DAB			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	16	34,8	39	37,1	55	36,4
II	25	54,3	22	21,0	47	31,1
III	1	2,2	2	1,9	3	2,0
IV	3	6,5	30	28,6	33	21,9
V	1	2,2	12	11,4	13	8,6
Итого	46	100,0	105	100,0	151	100,0

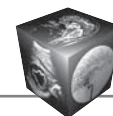


Таблица 2. Распределение исследуемых по типам строения молочных желез в зависимости от типа опухоли

Тип строения молочных желез	Тип опухоли по данным гистологии				Всего	
	in situ/DAB		AAB+DAB			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	19	35,2	12	35,3	31	35,2
II	10	18,5	7	20,6	17	19,3
III	1	1,9	1	2,9	2	2,3
IV	16	29,6	10	29,4	26	29,5
V	8	14,8	4	11,8	12	13,6
Итого	54	100,0	34	100,0	88	100,0

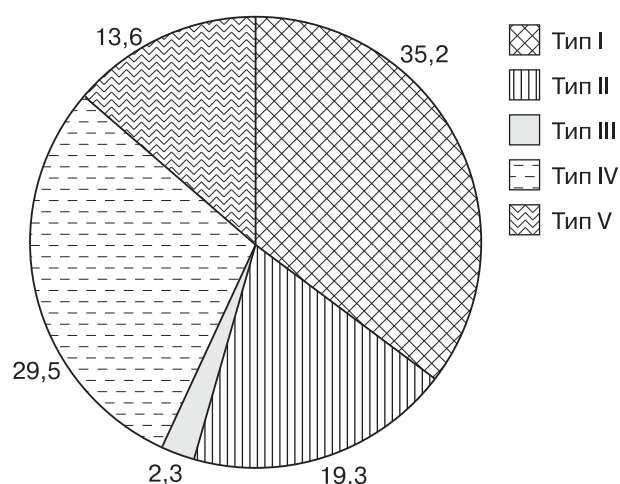


Рис. 4. Структура исследуемых по типам строения молочных желез.

выделения группы риска, поиска корреляций с возможными генетическими изменениями.

Обсуждение

В исследовании профессора L. Tabar [6] было показано, что существует 2 подтипа протоковой карциномы *in situ*, возникающей в магистральном протоке молочной железы: некротический и секретирующий жидкость, различающихся собой по данным маммографии, что было также подтверждено в ходе нашего исследования (рис. 5).

Изучение широких срезов операционного материала, а также использование 3D-гистологии привело к более полному пониманию причины того факта, что заболевание этого типа ассоциировано с более высокой частотой летальных исходов. Гистологическое исследование демонстрирует заполненные злокачественными клетками структуры, подобные протокам, тесно прилегающие друг к другу, заканчивающиеся слепо, без подлежащих ацинарных отделов, окруженные десмопластической реакцией и лимфоцитарной

инфильтрацией, являющейся отображением выраженной иммунологической реакции (рис. 6).

По данным литературных источников, выраженная степень инволюции тканей молочной железы связана со сниженным риском развития рака в группах риска, определенным возрастом, атипией, репродуктивной историей или семейной историей [11]. Ряд исследований продемонстрировал наличие различных генетических мутаций, ассоциированных с отсроченной инволюцией и повышением риска развития рака [12, 13]. В исследовании R. A. DeFilippis и соавт. [13] было показано, что дисфункция теломер и другие типы повреждения ДНК вызывают активин А-зависимую реакцию в неонкогенных человеческих эпителиальных клетках молочной железы, которые впоследствии индуцируют формирование десмопластических фенотипов в соседних фибробластах. Было показано, что в эпителиальных клетках молочной железы пациенток с высокой рентгенологической плотностью структуры чаще встречаются различные повреждения ДНК, более короткие теломеры, увеличение секреции активина А и патологическая реакция на повреждение ДНК по сравнению с эпителиальными клетками пациенток с низкой рентгенологической плотностью структуры. Дисфункция теломеры и экспрессия активина А в эпителиальных клетках могут подавлять экспрессию гена CD36 в смежных фибробластах. Эти результаты дают новое понимание того, как возникает высокая рентгенологическая плотность структуры молочной железы и почему она связана с повышенным риском развития РМЖ, а также являются новой целью для разработки препаратов.

Исходя из данной предпосылки, можно предположить наличие связи различных подтипов рака и рентгенологической плотности структуры молочной железы.

Наше исследование подтвердило связь между рентгенологической плотностью структуры молочной железы, типом ее рентгенологического строения и подтипом рака. Так, истинно протоковая карцинома *in situ*, которая по данным исследова-



Рис. 5. Рентгенологические изображения молочной железы с локальным увеличением. а – на рентгенограмме левой молочной железы с локальным увеличением определяются кальцинаты типа округлых битых камней, коррелирующие с продуцирующей жидкостью протоковой карциномой *in situ*, микропапиллярный вариант клеточного роста; б – на рентгенограмме левой молочной железы с локальной компрессией определяются кальцинаты типа фрагментированного слепка, коррелирующие с протоковой карциномой *in situ*, некротический вариант, солидный вариант клеточного роста.

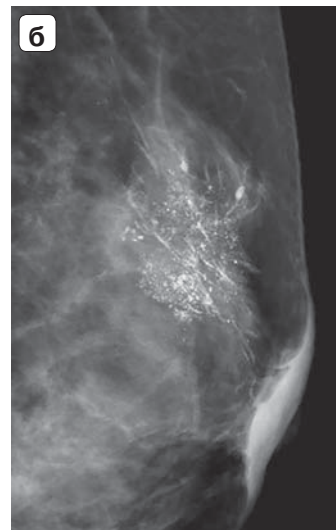
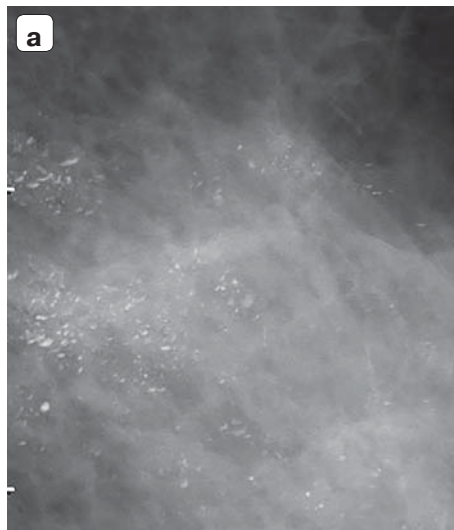
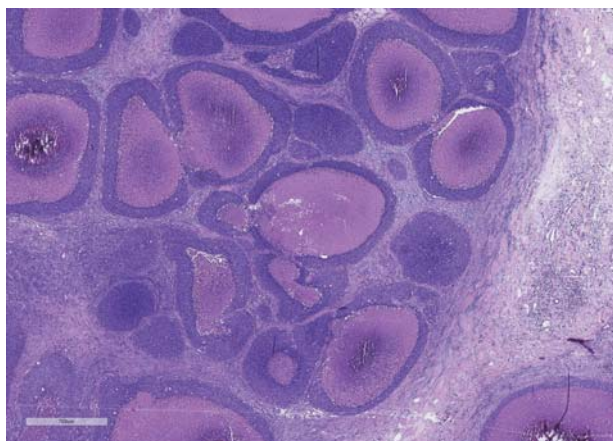


Рис. 6. Широкоформатное гистологическое исследование операционного материала молочной железы. Гистологическая картина протоковой карциномы *in situ*, солидный вариант клеточного роста, Grade-3.



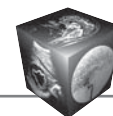
ний L. Tabar и соавт. [7] отличается агрессивным течением и высокой частотой летальных исходов, была ассоциирована с плотным рентгенологическим фоном (С и D по классификации ACR) и IV и V типами строения молочной железы. В то же время ацинарные формы рака были ассоциированы с I и II типами рентгенологического строения молочной железы и А и В типами рентгенологической плотности по классификации ACR. Помимо связи с рентгенологической плотностью структуры и типом строения молочной железы была выявлена значительная разница в возрасте возникновения протоковой и ацинарной аденокарцином. Так, протоковая карцинома была ассоциирована с более молодым возрастом пациенток, средний возраст ее выявления составил 52 года, а минимальный – 29 лет. В противоположность этим данным при ацинарной аденокарциноме средний возраст больных составил 64 года, а минимальный – 43 года.

Суммируя вышесказанное, можно сделать выводы о необходимости выделения пациенток с вы-

сокой рентгенологической плотностью структуры железы, а также IV и V типами ее строения по Л. Табар в группу высокого риска развития протоковой карциномы *in situ*. Учитывая, что у 32,1% пациенток с плотным рентгенологическим фоном (IV типом) и у 11% пациенток с V типом строения молочной железы встречалась протоковая карцинома *in situ* (суммарно – у 43%), необходимо более глубокое изучение генетических мутаций, выявляемых при отсроченной инволюции железы, и их корреляции с различными рентгеногистологическими типами строения молочной железы, что позволит на основании генетических тестов выделить группы риска среди пациенток с отсроченной инволюцией и сформировать персонализированный диагностический алгоритм.

Заключение

Высокая рентгенологическая плотность структуры, а также IV и V типы строения молочной железы по классификации Л. Табар были статистически связаны с повышенным риском развития про-



токовой карциномы *in situ*. Наше исследование показало статистически значимую разницу в возрасте возникновения протокового и ацинарного РМЖ (в среднем 52 и 64 года соответственно). Необходимы дальнейший поиск и внедрение новых технологий в алгоритм обследования групп пациенток с высоким риском развития истинно протоковой карциномы *in situ*, которые позволят выявлять опухоль на более раннем этапе. Например, использование сокращенного или ускоренного протокола МР-маммографии, а также изучение мутаций, ассоциированных с отсроченной инволюцией, рентгенологическими типами строения молочной железы и различными подтипами РМЖ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Stewart B.W., Wild C.P., eds. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (Заболеваемость и смертность). М., 2015.
3. Tabar L., Fagerberg G., Duffy S.W., Day N.E. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J. Epidemiol. Community Health*. 1989; 43 (2): 107–114.
4. Sardanelli F., Aase H.S., Álvarez M. et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur. Radiol*. 2017; 27 (7): 2737–2743. DOI: 10.1007/s00330-016-4612-z.
5. Tabar L., Tot T., Peter B. D. Tarjan M. Prostate and Breast: brother and sister organs. Vol. II. 2013.
6. Tabar L., Tot T., Peter B.D. Breast cancer: The art and science of early detection with mammography. 2005.
7. Tabar L., Tot T., Peter B.D. Ductal adenocarcinoma of the breast (DAB). Vol. III, Part 1. 2014.
8. Engmann N.J., Golmakani M.K., Miglioretti D.L., Sprague B.L., Kerlikowske K. Population-Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017; 3 (9): 1228–1236. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.6326.
9. Yaghjian L., Colditz G.A., Collins L.C., Schnitt S.J., Rosner B., Vachon C., Tamimi R.M. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J. Natl. Cancer Inst*. 2011; 103: 1179–1189. DOI: 10.1093/jnci/djr225.
10. Carver E., Carver B., Medical Imaging E-book: Techniques, Reflection and Evaluation. Elsevier, 2012.
11. Radisky D.C., Visscher D.W., Frank R.D., Vierkant R.A., Winham S., Stallings-Mann M., Hoskin T.L., Nassar A., Vachon C.M., Denison L.A., Hartmann L.C., Frost M.H., Degnim A.C. Natural history of age-related lobular involution and impact on breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat*. 2013; 155: 423–430. DOI: 10.1007/s10549-016-3691-5.
12. Bodelon C., Oh H., Chatterjee N., Garcia-Closas M., Palakal M., Sherman M.E., Pfeiffer R.M., Geller B.M., Vacek P.M., Weaver D.L., Chicoine R.E., Papathomas D., Xiang J., Patel D.A., Khodr Z.G., Linville L., Clare S.E., Visscher D.W., Mies C., Hewitt S.M., Brinton L.A., Stornio A.M., He C., Chanock S.J., Gierach G.L., Figueroa J.D. Association between breast cancer genetic susceptibility variants and terminal duct lobular unit involution of the breast. *Int. J. Cancer*. 2017; 140: 825–832. DOI: 10.1002/ijc.30512.
13. DeFilippis R.A., Fordyce C., Patten K., Chang H., Zhao J., Fontenay G.V., Kerlikowske K., Parvin B., Tlsty T.D. Stress Signaling from Human Mammary Epithelial Cells Contributes to Phenotypes of Mammographic Density. *Cancer Res*. 2014; 74 (18): 5032–5044. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3390.

References

1. Stewart B.W., Wild C.P., eds. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2013 year (Morbidity and Mortality). Moscow, 2015. (In Russian)
3. Tabar L., Fagerberg G., Duffy S.W., Day N.E. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J. Epidemiol. Community Health*. 1989; 43 (2): 107–114.
4. Sardanelli F., Aase H.S., Álvarez M. et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur. Radiol*. 2017; 27 (7): 2737–2743. DOI: 10.1007/s00330-016-4612-z.
5. Tabar L., Tot T., Peter B. D. Tarjan M. Prostate and Breast: brother and sister organs. Vol. II. 2013.
6. Tabar L., Tot T., Peter B.D. Breast cancer: The art and science of early detection with mammography. 2005.
7. Tabar L., Tot T., Peter B.D. Ductal adenocarcinoma of the breast (DAB). Vol. III, Part 1. 2014.
8. Engmann N.J., Golmakani M.K., Miglioretti D.L., Sprague B.L., Kerlikowske K. Population-Attributable Risk Proportion of Clinical Risk Factors for Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017; 3 (9): 1228–1236. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.6326.
9. Yaghjian L., Colditz G.A., Collins L.C., Schnitt S.J., Rosner B., Vachon C., Tamimi R.M. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J. Natl. Cancer Inst*. 2011; 103: 1179–1189. DOI: 10.1093/jnci/djr225.
10. Carver E., Carver B., Medical Imaging E-book: Techniques, Reflection and Evaluation. Elsevier, 2012.
11. Radisky D.C., Visscher D.W., Frank R.D., Vierkant R.A., Winham S., Stallings-Mann M., Hoskin T.L., Nassar A.,



- Vachon C.M., Denison L.A., Hartmann L.C., Frost M.H., Degnim A.C. Natural history of age-related lobular involution and impact on breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013; 155: 423–430. DOI: 10.1007/s10549-016-3691-5.
12. Bodelon C., Oh H., Chatterjee N., Garcia-Closas M., Palakal M., Sherman M.E., Pfeiffer R.M., Geller B.M., Vacek P.M., Weaver D.L., Chicoine R.E., Papathomas D., Xiang J., Patel D.A., Khodr Z.G., Linville L., Clare S.E., Visscher D.W., Mies C., Hewitt S.M., Brinton L.A., Storniolo A.M., He C., Chanock S.J., Gierach G.L., Figueroa J.D. Association between breast cancer genetic susceptibility variants and terminal duct lobular unit involution of the breast. *Int. J. Cancer.* 2017; 140: 825–832. DOI: 10.1002/ijc.30512.
13. DeFilippis R.A., Fordyce C., Patten K., Chang H., Zhao J., Fontenay G.V., Kerlikowske K., Parvin B., Tlsty T.D. Stress Signaling from Human Mammary Epithelial Cells Contributes to Phenotypes of Mammographic Density. *Cancer Res.* 2014; 74 (18): 5032–5044. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3390.

Для корреспонденции*: Пучкова Ольга Сергеевна – 121059 Москва, Бережковская набережная, дом 16А, стр. 3. Филиал компании “Хадасса Медикал ЛТД”. E-mail: helgasoul@yandex.ru

Пучкова Ольга Сергеевна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики филиала компании с ограниченной ответственностью “Хадасса Медикал ЛТД”, Москва.

Синицын Валентин Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва.

Богомазова Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая отделением патоморфологии ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России, Москва.

Мершина Елена Александровна – канд. мед. наук, заведующая отделением лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва.

Широкий Вячеслав Павлович – канд. мед. наук, заведующий отделением патологии молочной железы ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России, Москва.

Баженова Дарья Анатольевна – аспирантка кафедры лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва.

Ненайденко Елизавета Валентиновна – ординатор второго года обучения факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва.

Contact*: Olga S. Puchkova – Berezhkovskaya naberezhnaya, 16A-3-4, 121059, Moscow, Russian Federation. Haddassah Medical Skolkovo. E-mail: helgasoul@yandex.ru

Olga S. Puchkova – Breast imaging radiologist, Hadassah Medical Skolkovo, Moscow.

Valentin E. Sinitsyn – doct. of med. sci., Professor, Head of Radiology Department and Chair of Radiology at University Hospital, Lomonosov Moscow State University, Moscow.

Svetlana Yu. Bogomazova – cand. of med. sci., Head of Pathomorphology Department at Treatment and Rehabilitation center of Ministry of Health, Moscow.

Elena A. Merzhina – cand. of med. sci., Deputy of Radiology Department, University Hospital Lomonosov Moscow State University, Moscow.

Vyacheslav P. Shirokiy – Head of Breast Pathology Department at Treatment and Rehabilitation center of Ministry of Health, Moscow.

Darya A. Bazhenova – Radiologist at Radiology Department of University Hospital, Lomonosov Moscow State University, Moscow.

Elizaveta V. Nenaydenko – Resident at Radiology Department of University Hospital, Lomonosov Moscow State University, Moscow.

Поступила в редакцию 09.10.2018.
Принята к печати 24.12.2018.

Received on 09.10.2018.
Accepted for publication on 24.12.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-39-44

Расчет допустимых отклонений между данными маммографии и ультразвукового исследования при определении локализации непальпируемых образований молочных желез с помощью программы для ЭВМ Mammography Sono Analyzer

Мордвинов Ю.П.^{1, 2*}, Апанасевич В.И.¹

¹ ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

² ООО «Маммологический центр», Владивосток, Россия

Standard deviation calculation between mammography and sonography data in determining non-palpable breast masses localization using the Mammography Sono Analyzer computer program

Mordvinov Yu.P.^{1, 2*}, Apanasevich V.I.¹

¹ Pacific state medical university, Vladivostok, Russia

² LLC "Breast Center", Vladivostok, Russia

Цель исследования: расчет допустимых отклонений при определении локализации непальпируемых очаговых образований молочных желез, полученных двумя разными методами: маммографии (ММГ) и УЗИ, для более точной предоперационной диагностики и маркировки.

Материал и методы. С помощью программы Mammography Sono Analyzer (MSA) нами было обследовано 52 женщины в возрасте от 37 до 76 лет с непальпируемыми образованиями молочных желез для сопоставления данных локализации очаговых образований, полученных при ММГ и УЗИ молочных желез. При исследовании пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от размеров молочных желез: маленькие ("S" – от англ. small), средние ("M" – от англ. medium) и большие ("L" – от англ. large).

Результаты. Были получены данные допустимых отклонений по локализации между ММГ и УЗИ: для размера S – не превышающие 1,0 см, для размера M – не превышающие 2,0 см, для размера L – не более 2,5 см.

Заключение. При получении различия в данных при ММГ и УЗИ с помощью программы MSA можно опреде-

лить допустимость отклонений по локализации непальпируемых очаговых образований для различных размеров молочных желез.

Ключевые слова: молочные железы, непальпируемые образования, УЗИ, маммография.

Ссылка для цитирования: Мордвинов Ю.П., Апанасевич В.И. Расчет допустимых отклонений между данными маммографии и ультразвукового исследования при определении локализации непальпируемых образований молочных желез с помощью программы для ЭВМ Mammography Sono Analyzer. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 39–44.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-39-44.

Objective: standard deviation calculation in determining non-palpable breast masses localization: mammography and sonography data for a more accurate pre-surgical diagnostics and labeling.

Materials and methods. We have applied the Mammography Sono Analyzer (MSA) software for studying



52 women 37 to 76 years old with non-palpable breast masses for comparing the focal mass localization based on mammography and sonography data. The patients were divided into 3 groups based on the breast size: small (S), medium (M) and large (L).

Results. Standard deviation between mammography and sonography data has been obtained: S – 1,0 cm maximum, M – 2,0 cm maximum, L – less than 2,5 cm.

Conclusions. The MSA software allows to determine the standard deviations of non-palpable breast masses localization for breast of different size taking into consideration the mammography and sonography data.

Key words: breast, non-palpable mass, sonography, mammography.

Recommended citation: Mordvinov Yu.P., Apanasevich V.I. Standard deviation calculation between mammography and sonography data in determining non-palpable breast masses localization using the Mammography Sono Analyzer computer program. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 39–44. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-39-44.

Введение

В последние десятилетия значительно увеличилась частота выявления непальпируемых образований молочных желез. Невозможность определения этих образований при пальпации связана с двумя основными факторами: первый – это характеристика самого образования, которая включает в себя размеры, как правило, менее 1,0 см, и структурную плотность образования. Второй фактор включает в себя размеры и плотность самой молочной железы, а также глубину залегания образования [1].

Выявлению очаговых образований на доклинической стадии во всем мире уделяется большое внимание с целью ранней диагностики рака молочной железы [2, 3]. Доказано, что десятилетняя выживаемость при размерах опухоли ≤ 1 см прослеживается у 95% пациентов [4]. Увеличение доступности современных методов диагностики ранних форм рака молочной железы увеличивает контингент лиц, которым выполняются различные варианты органосохраняющих операций [5].

В большинстве случаев непальпируемые образования выявляются методами маммографии (ММГ) и УЗИ [6]. Эти методы опираются на основные топографические характеристики локализации: по квадрантам, часовому циферблату, удаленности от соска и глубине залегания. Однако следует учитывать, что между ММГ и УЗИ имеются существенные отличия в подходах к определению локализации. При ММГ ориентиром для деления на квадранты служит импровизированная линия, проходящая через сосок перпендикулярно к краю большой грудной мышцы в медиолатеральной косой (MLO) проекции и перпендикулярно к основанию железы в краниокаудальной (СС) проекции.

Данные линии разделяют железу на квадранты: в МЛО-проекции на верхний и нижний квадранты, в СС-проекции на наружный и внутренний квадранты [6]. Таким образом, сопоставляя две проекции, определяется, в каком квадранте локализуется патологический очаг. Определение локализации по часовому циферблату в маммографических описаниях приводится редко. Это связано с тем, что стандартные снимки выполняются не во взаимно перпендикулярных плоскостях, а под углом около 45° относительно друг друга, и точность определения по часовому циферблату требует от врача более сложного абстрактного моделирования. Однако, ориентируясь на удаленность образования от границ квадрантов, некоторые рентгенологи указывают, на скольких часах оно находится. При УЗИ определение по квадрантам, так же как и по часам, осуществляется наглядно, с учетом позиции ультразвукового сканера и не представляет особой сложности. Для определения при ММГ глубины залегания очагового образования изображение молочной железы на снимках обеих проекций делят параллельными линиями на 3 равные части: переднюю, среднюю и заднюю. Передняя часть располагается от соска до верхней границы срединной части. Срединная часть железы находится между передней границей средней части и передней границей задней части. Задняя часть – между задней границей средней части и основанием железы [7]. При УЗИ глубина залегания образования определяется путем измерения расстояния от поверхности кожи до верхнего края очагового образования [8]. Удаленность очагового образования от соска на маммограмме определяется путем измерения расстояния от соска до образования на снимке той проекции, в которой данное расстояние наибольшее [7]. Точность данной характеристики наиболее спорная, так как учитывается всего лишь размер на одной проекции. Более того, при компрессии железы на маммограмме происходит смещение образования от соска, и чем больше железа и ее эластичность на фоне жировой инволюции, тем больше это смещение. При УЗИ удаленность от соска определяется относительно поверхности кожи, то есть при расположении ультразвукового сканера перпендикулярно очаговому образованию на коже отмечается точка нахождения образования и от нее измеряется расстояние от соска [8].

Учитывая, что во время оперативного лечения положение пациента схоже с его положением при выполнении УЗИ, хирурги, если это возможно, предпочитают проводить маркировку образований при помощи данного метода исследования [9].



Проблема предоперационной локализации непальпируемых очаговых образований молочных желез до сих пор остается актуальной.

Резекция непальпируемых образований молочных желез требует предоперационной маркировки для точного удаления при оперативном вмешательстве. При проведении операции без маркировки повышается риск удаления необоснованно большого количества нормальной ткани молочной железы, неполного удаления или вообще неудаления патологического очага. На сегодняшний день существует множество методов, которые используются для маркировки непальпируемых образований молочных желез, и большая часть их них проводится под контролем ультразвука и ММГ.

Цель исследования

Расчет допустимых отклонений при определении локализации непальпируемых очаговых образований молочных желез, полученных двумя разными методами: ММГ и УЗИ, для более точной предоперационной диагностики и маркировки.

Материал и методы

Нами разработана программа Mammography Sono Analyzer (MSA), предназначенная для сопоставления данных локализации очаговых образований, полученных при ММГ и УЗИ молочных желез [10].

Для того чтобы определить локализацию образования по маммограмме, необходимо загрузить в специальное окно программы цифровые снимки ММГ в MLO- и CC-проекции для каждой железы, предварительно указав в настройках размеры данных снимков в сантиметрах. При этом снимок в MLO-проекции необходимо ротировать таким образом, чтобы видимый край большой грудной мышцы был в вертикальном положении. Данная ротация позволяет перевести положение железы в состояние, близкое к положению пациента лежа с заведенной за голову рукой. Открывая в рабочем окне программы каждый снимок, необходимо установить позадисосковую линию, которая в проекции MLO будет проходить через сосок перпендикулярно краю большой грудной мышцы на ротированном снимке. В CC-проекции данная линия будет проходить через сосок перпендикулярно основанию железы.

Ориентируясь на положение позадисосковых линий, программа определяет систему координат с учетом того, что MLO-снимки выполнены при компрессии железы под углом 45° . Данный угол взят в расчетную систему MSA, основываясь на средних показателях, полученных при ММГ.



Рис. 1. Установление позадисосковой линии и маркировка образования в программе MSA.

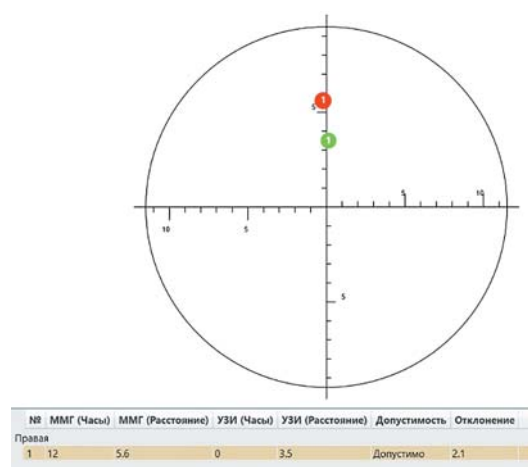


Рис. 2. Схема правой молочной железы с точками, соответствующими локализации образования по ММГ (красная точка) и УЗИ (зеленая точка) с таблицей локализации в программе MSA.

Выявленные на маммограмме очаговые образования необходимо маркировать точками на снимках в двух проекциях. При этом точку следует устанавливать со стороны края образования, ближайшего к соску.

Установление позадисосковой линии и маркировка образований показаны на рис. 1.

После установления позадисосковой линии и маркировки образования точками MSA сохраняет и рассчитывает локализацию образования и отображает графически красной точкой на схеме молочных желез, которая представлена в виде кругов, разделенных на квадранты. Так же автоматически программа рассчитывает расположение патологического очага по часовому циферблату (в часах) и удаленности от соска (в сантиметрах). Эти данные выносятся в таблицу локализации, расположенную под схемой молочных желез (рис. 2).

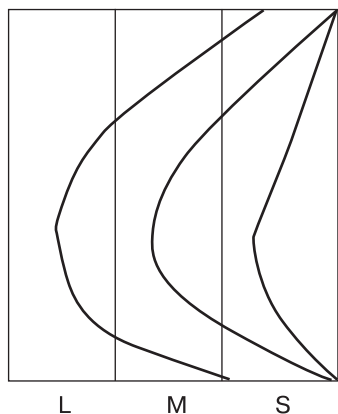


Рис. 3. Схема определение размера молочной железы.

Наводя курсор на схему, можно добавлять точки зеленого цвета, которые будут соответствовать локализации патологического очага, выявленного при УЗИ молочных желез. Правильно расположить точку УЗИ (зеленую) позволяют данные таблицы локализации, которые меняют свои показатели по часовому циферблату и удаленности от соска в режиме реального времени при перемещении точки. Данные УЗИ используются только на основании протокола УЗИ, без предварительного внесения этих данных в программу. Помимо того что MSA позволяет наглядно оценить расположения точек при ММГ и УЗИ, она автоматически рассчитывает отклонение между этими точками в сантиметрах и определяет их допустимость, что также отображается в таблице локализации.

С помощью MSA нами было обследовано 52 женщины в возрасте от 37 до 76 лет с непальпируемыми образованиями молочных желез, проходящие обследование в ООО «Маммологический центр» Владивостока.

При исследовании пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от размеров молочных желез: маленькие («S» – от англ. small), средние («M» – от англ. medium) и большие («L» – от англ.

large). Эти размеры определялись при ММГ путем продольного деления снимка на 3 равные части (рис. 3). Если контуры железы не выходят за границы первой зоны, то таким железам присваивается размер «S», второй – «M». Если контуры железы находятся в третьей зоне или выходят за пределы снимка, то присваивается размер «L».

Таким образом было определено 8 пациенток с молочными железами с размером «S», 22 пациентки с размером «M» и 22 пациентки с размером «L». Количество пациенток для каждого размера железы с их процентным соотношением представлено в табл. 1.

Все пациентки были разделены по категориям BI-RADS. Для каждой категории BI-RADS были определены совпадения и несовпадения между данными ММГ и УЗИ. Количественный состав этих данных представлен в табл. 2.

Размеры образований при ММГ варьировали от 0,5 до 3,2 см (средний размер 1,5 см). При УЗИ размеры составляли от 0,7 до 2,4 см (средний размер 1,3 см).

Совпадения локализации по часовому циферблату были зафиксированы в 38 случаях. Различия в пределах 1 часа (30°) было получено в 8 случаях. У 2 пациенток различия составляло 3 часа (90°), из которых в одном случае наблюдалось различие по размерам: при ММГ – 0,8 см, при УЗИ – 1,5 см и по категории BI-RADS: ММГ BI-RADS 4, УЗИ BI-RADS 3; во втором случае разница в размерах была незначительная и составляла всего 0,2 см, и категории BI-RADS совпадали (категория 3). Также была зафиксирована одна пациентка с отклонением на 5 часов (150°). У данной пациентки имелись категории по УЗИ BI-RADS 2 – простая киста, по ММГ BI-RADS 4 – образование неправильной формы с нечеткими контурами. Разница же в размерах составляла 0,3 см. Обсолютно ясно, что у пациенток с разницей более чем на 2 часа имеет место описание различных патологических объектов, даже при наличии схожих характери-

Таблица 1. Размер железы (S, M, L) у обследуемых пациенток с непальпируемыми образованиями

Количество пациенток	S	M	L	Всего
n	8	22	22	52
%	15,4 ± 5	42,3 ± 6,8	42,3 ± 6,8	100

Таблица 2. Количество пациенток по категориям BI-RADS для ММГ и УЗИ и число совпадений и несовпадений между ними

BI-RADS	0	1	2	3	4	5	Всего
ММГ	7	0	0	30	7	8	52
УЗИ	0	0	6	26	14	6	52
Совпадения	0	0	0	22	4	6	26
Несовпадения	7	0	6	12	13	2	37



Таблица 3. Данные средних отклонений локализации очаговых образований в расстоянии между ММГ и УЗИ

	S	M	L
Среднее отклонение, см	0,84 ± 0,25	1,66 ± 0,25	2,21 ± 0,25

стик. Все эти 3 случая расхождений приходились на молочные железы размера “М” и были исключены нами при учете полученных допустимых отклонений в расстоянии между данными ММГ и УЗИ.

Отклонение локализации в расстоянии между данными ММГ и УЗИ для молочных желез размера “S” в нашем исследовании составляет от 0 до 1,8 см (среднее значение 0,84 ± 0,25 см), для размера “М” – от 0 до 4,5 см (среднее значение 1,66 ± 0,25 см), для размера “L” – от 0,5 до 4,5 см (среднее значение 2,21 ± 0,25 см). Данные средних отклонений приведены табл. 3.

Таким образом, нами были получены данные допустимых отклонений по локализации между ММГ и УЗИ: для размера S – не превышающие 1,0 см, для размера M – не превышающие 2,0 см, для размера L – не более 2,5 см.

Заключение

При получении различия в данных при ММГ и УЗИ с помощью программы MSA можно определить допустимость отклонений по локализации непальпируемых очаговых образований для различных размеров молочных желез. Благодаря этому врач может более уверенно судить: об одном и том же патологическом очаге идет речь, или имеется наличие двух одинаковых или различных по характеру образований. В случае определения патологического очага только на маммограмме, MSA позволяет достаточно точно выделить зону поиска для УЗИ, которая адаптирована к положению пациента на операционном столе. Программу можно рекомендовать к использованию врачам лучевой диагностики, онкологам и хирургам.

Список литературы

1. Cavalcanti T.C., Malafaia O., Nassif P.A., Skare T.L., Ogata D.C., Miguel M.T., Gomes L.K. Non-palpable breast lesions marked with coal suspension: evaluation of anatomopathological aspects, viability of interpretation and inflammatory response. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2012; 39 (6): 469–475.
2. Loberg M., Lousdal M.L., Bretthauer M., Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res.* 2015; 17 (1): 63. DOI: 10.1186/s13058-015-0525-z.
3. Elmore J.G., Armstrong K., Lehman C.D., Fletcher S.W. Screening for breast cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 2005; 293: 1245–1256. DOI 10.1001/jama.293.10.1245.
4. Нуднов Н.В., Новикова Е.В. Проблемы диагностики непальпируемого рака молочных желез у женщин в перименопаузе. *Исследования и практика в медицине*. 2017; 4 (S2): 72.

5. Невожай В.И., Апанасевич В.И. Хирургическое лечение рака молочной железы: история и современные тренды. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016; 4 (66): 11–13. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.11-13.
6. Нуднов Н.В., Новикова Е.В. Алгоритм диагностики непальпируемых образований молочных желез. *Медицинская визуализация*. 2015; 6: 110–120.
7. Sickles E.A., D’Orsi C.J., Morris E.A. et al. ACR BI-RADS Mammography. Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA. *Am. Coll. Radiol.* 2013.
8. Mendelson E.B., Böhm-Vélez M., Berg W.A. et al. ACR BI-RADS Ultrasound. Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA. *Am. Coll. Radiol.* 2013.
9. Bennett I.C., Biggar M.A. The role of ultrasound in the management of breast disease. *Australasian J. Ultrasound Med.* 2011; 14 (2): 25–28. DOI: 10.1002/j.2205-0140.2011.tb00191.x.
10. Мордвинов Ю.П., Апанасевич В.И. Mammography Sono Analyzer. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018615987, 18.05.2018.

References

1. Cavalcanti T.C., Malafaia O., Nassif P.A., Skare T.L., Ogata D.C., Miguel M.T., Gomes L.K. Non-palpable breast lesions marked with coal suspension: evaluation of anatomopathological aspects, viability of interpretation and inflammatory response. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2012; 39 (6): 469–475.
2. Loberg M., Lousdal M.L., Bretthauer M., Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res.* 2015; 17 (1): 63. DOI: 10.1186/s13058-015-0525-z.
3. Elmore J.G., Armstrong K., Lehman C.D., Fletcher S.W. Screening for breast cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 2005; 293: 1245–1256. DOI 10.1001/jama.293.10.1245.
4. Nudnov N.V., Novikova E.V. The problem of diagnosis non-palpable breast cancer in premenopausal women. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017; 4 (S2): 72. (In Russian)
5. Nevozhay V.I., Apanasevich V.I. Surgical treatment of a breast cancer: history and trends. *Pacific Medical Journal*. 2016; 4 (66): 11–13. (In Russian) DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.11-13.
6. Nudnov N.V., Novikova E.V., Smirnova O.A. Diagnostic algorithms nonpalpable lesion breast. *Medical Visualization*. 2015; 6: 110–120. (In Russian)
7. Sickles E.A., D’Orsi C.J., Morris E.A. et al. ACR BI-RADS Mammography. Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA. *Am. Coll. Radiol.* 2013.
8. Mendelson E.B., Böhm-Vélez M., Berg W.A. et al. ACR BI-RADS Ultrasound. Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA. *Am. Coll. Radiol.* 2013.
9. Bennett I.C., Biggar M.A. The role of ultrasound in the management of breast disease. *Australasian J. Ultrasound Med.* 2011; 14 (2): 25–28. DOI: 10.1002/j.2205-0140.2011.tb00191.x.
10. Mordvinov U.P., Apanasevich V.I. Mammography Sono Analyzer. Certificate of state registration for computer program. № 2018615987, 18.05.2018. (In Russian)



Для корреспонденции*: Мордвинов Юрий Петрович – 690035 Владивосток, ул. Калинина, 17в. Тел.: 8-914-335-25-89.
E-mail: theshysky@gmail.com

Мордвинов Юрий Петрович – аспирант Института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета; врач ультразвуковой диагностики ООО “Маммологический центр”, Владивосток.

Апанасевич Владимир Иосифович – доктор мед. наук, профессор Института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета, Владивосток.

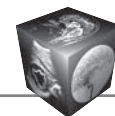
Contact*: Yury P. Mordvinov – Kalinina str. 15v, 690035 Vladivostok, Russia. Phone: 8-914-335-25-89. E-mail: theshysky@gmail.com

Yury P. Mordvinov – graduate student of Pacific state medical university, medical doctor of LLC “Breast Center”, Vladivostok.

Vladimir I. Apanasevich – doct. of med. sci., Professor of Pacific state medical university, Vladivostok.

Поступила в редакцию 02.11.2018.
Принята к печати 24.12.2018.

Received on 02.11.2018.
Accepted for publication on 24.12.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-45-54

Лучевая диагностика мукормикоза легких

Косичкина А.Б.^{1*}, Мищенко А.В.¹, Кулева С.А.¹, Доровских Г.Н.^{2, 3},
Буровик И.А.¹, Артемьева А.С.¹, Петрова А.С.¹, Гарибян С.А.¹, Бойко Н.В.¹,
Козырева К.С.¹, Калинин П.С.¹

¹ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Кафедра лучевой диагностики ПДО ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, Красноярск, Россия

³ БУЗ ОО "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1", Омск, Россия

Radiological diagnosis of pulmonary mucormycosis

Kosichkina A.B.^{1*}, Mishchenko A.V.¹, Kuleva S.A.¹, Dorovskikh G.N.^{2, 3},
Burovik I.A.¹, Artemyeva A.S.¹, Petrova A.S.¹, Gharibyan S.A.¹, Boyko N.V.¹,
Kozyreva K.S.¹, Kalinin P.S.¹

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

² Krasnoyarsk state medical university named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

³ Omsk City Emergency Hospital №1, Omsk

Мукормикоз легких – редко встречающаяся оппортунистическая инфекция, вызванная грибами, которые относятся к порядку *Mucorales* класса *Zygomycetes*. Основными факторами риска развития заболевания являются сахарный диабет и глубокая нейтропения. В последние годы отмечается рост частоты встречаемости мукормикоза, что связывают с более широким применением агрессивных схем химиотерапии, в том числе возрастным пациентам, а также увеличением числа трансплантаций стволовых клеток крови. Заболевание характеризуется тяжелым течением с быстрой генерализацией и высокой летальностью. Применение лучевых методов диагностики – первый способ обследования пациента при подозрении на инфекционный процесс. Выявление характерных признаков мукормикоза позволяет лечащему врачу назначать дальнейшие исследования и поставить ранний диагноз, что в свою очередь значительно улучшает прогноз заболевания.

Ключевые слова: мукормикоз, зигомикоз, микоз, инфекционные осложнения, пневмония, иммунокомпрометированные пациенты, пациенты с нейтропенией, компьютерная томография.

Ссылка для цитирования: Косичкина А.Б., Мищенко А.В., Кулева С.А., Доровских Г.Н., Буровик И.А., Артемьева А.С., Петрова А.С., Гарибян С.А., Бойко Н.В., Козырева К.С., Калинин П.С. Лучевая диагностика мукормикоза легких. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 45–54.
DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-45-54.

Pulmonary mucormycosis is a rare opportunistic fungal infection, caused by *Zygomycetes*, order *Mucorales*. Poorly controlled diabetes mellitus and neutropenia are main risk factors. In recent years, the incidence of mucormycosis is increasing, due to widespread use of aggressive chemotherapy, including schemes for elder patients and increasing amount of stem cell transplantation. The disease is characterised by severe course, rapid spread and high mortality rates. Radiological diagnostics is first line methods in detecting infectious process in patients. Detecting specific features helps physician in early diagnosis and improve outcome of disease.

Key words: mucormycosis, zygomycosis, mycosis, infectious complications, pneumonia, immunocompromised patients, patients with neutropenia, computed tomography.

Recommended citation: Kosichkina A.B., Mishchenko A.V., Kuleva S.A., Dorovskikh G.N., Burovik I.A., Artemyeva A.S., Petrova A.S., Gharibyan S. A., Boyko N.V., Kozyreva K.S., Kalinin P.S. Radiological diagnosis of pulmonary mucormycosis. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 45–54. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-45-54.

Введение

Мукормикоз – инвазивный микоз, вызванный грибами, которые относятся к порядку *Mucorales* класса *Zygomycetes*. Грибы класса *Zygomycetes*



распространены повсеместно. Они обитают в почве, часто встречаются в гниющих отходах и пищевых продуктах, особенно в хлебе и зерне [1]. Представители семейства *Mucorales* могут быть выявлены в лаборатории в качестве контаминантов или загрязнителей исследуемого материала или среды.

Главный путь проникновения зигомикетов в организм больного – дыхательный. Например, неоднократно отмечали вспышки риноцеребральной или легочной формы зигомикоза у рабочих, участвовавших в раскопках, строительстве или контактировавших с загрязненными фильтрами кондиционеров. Мелкий размер спор способствует распространению по воздуху на большие расстояния [2].

Вторым по частоте является чрескожный путь проникновения зигомикетов: места инъекций, особенно у наркоманов, а также при нанесении татуировок, укусах насекомых, ожогах, мацерации. Возможно проникновение зигомикетов в желудочно-кишечный тракт вместе с продуктами питания (с ферментированным молоком, с высушенными хлебными изделиями, с алкогольными напитками, полученными из зерна), а также при приеме загрязненных спорами фито- или гомеопатических средств. Отмечали также проникновение в организм спор через загрязненный инструментарий, используемый при различных манипуляциях (инъекции, введение зондов, взятие соскобов и т.д.), что особенно актуально у онкологических пациентов [3].

Мукормикоз – редко встречающееся заболевание по сравнению с другими оппортунистическими микозами, такими как кандидоз и аспергиллез. По данным аутопсий в стационарах многопрофильных лечебных учреждений экономически развитых стран зигомикоз выявляют в 1–5 случаях на 10 000 вскрытий [4]. Однако у больных с факторами риска частота встречаемости мукормикоза, известного также как зигомикоз*, существенно выше.

Так, по данным G. Petrikos и соавт. (2012), доля мукормикоза составляет 8,3–17% от общего

числа грибковых инфекций у пациентов с гематологическими заболеваниями [7]. В исследовании J. Bourcier и соавт. (2017) приводятся сведения об увеличении вероятности развития мукормикоза среди онкогематологических пациентов в последние десятилетия с 0,1 до 8% [8]. Рост частоты встречаемости мукормикоза среди больных гемобластозами связывают с увеличением продолжительности жизни у данной группы пациентов при применении современной терапии, а также с широким использованием профилактики аспергиллеза антимикотиками, неактивными в отношении зигомикет [9].

Основными клиническими формами заболевания являются следующие: синусит (39%), поражение легких (24%), кожи (19%) и диссеминированный процесс (23%). Летальность зависит от клинической формы и фонового заболевания и составляет, по данным разных исследователей, от 36 до 85% [10].

Наиболее распространенные факторы риска мукормикоза – сахарный диабет, гемобластоzy, выраженная нейтропения, трансплантация органов и тканей, длительное применение высоких доз глюкокортикоидов и дефероксамина [11]. При данных состояниях происходит нарушение фагоцитоза нейтрофилами, тканевыми макрофагами и эндотелиальными клетками. Фагоцитоз является основным механизмом защиты против зигомикетов. После проникновения инфекции в органы возникает повреждение артерий с развитием тромбоза и некроза окружающих тканей.

Выделяют 5 основных клинических вариантов заболевания: риноцеребральный или риноорбитocereбральный (≈50% всех случаев), легочный (≈20%), кожный (≈10%), гастроинтестинальный (≈10%) и диссеминированный, а также другие, более редкие типы [1].

Форма заболевания, как правило, связана с факторами риска. Мукормикоз легких (МЛ) чаще встречается у пациентов с гемобластозами и может быть представлен изолированным поражением или диссеминированным процессом с вовлечением легких, что наблюдается с одинаковой частотой. Клиническая картина МЛ не специфична и включает лихорадку, одышку и кашель, реже боли в груди [12]. Ангиоинвазивный процесс в легких завершается некрозом паренхимы, который при инвазии крупного кровеносного сосуда может привести к массивному кровотечению и летальному исходу. Если МЛ не диагностируют своевременно, процесс распространяется гематогенно на другие органы. Летальность при генерализованном процессе варьирует от 50 до 95% [13].

*Термин “зигомикоз” используется в самом широком смысле для любой инфекции, вызванной членами *Zygomycetes*. Некоторые авторы предпочитают применять термины “мукормикоз” и “энтомофторомикоз”, чтобы описать микозы, вызванные членами *Mucorales* и *Entomophthorales* соответственно. Последние, главным образом, являются причиной поражений слизистой носа и подкожной клетчатки [5]. Кроме того, недавняя таксономическая реклассификация отменяет *Zygomycetes* как класс, поэтому термин “мукормикоз” более предпочтителен [6].

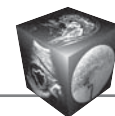


Рис. 1. Рост возбудителя мукормикоза *Lichtheimia corymbifera* в посеве ткани легкого больного В-крупноклеточной лимфомой и мукормикозом.

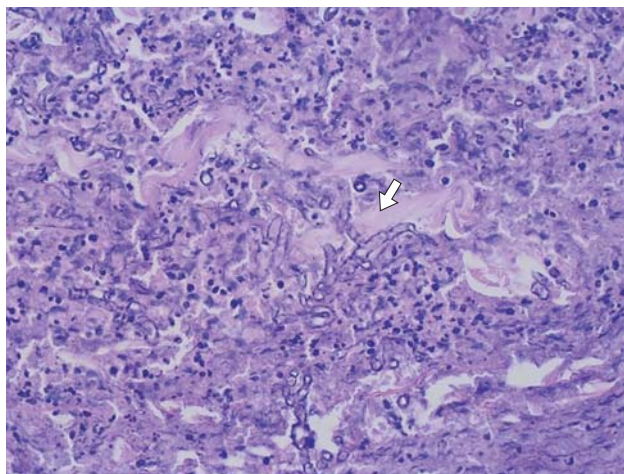


Рис. 2. Гистологический препарат ткани легкого больного В-крупноклеточной лимфомой и мукормикозом. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$. Несептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом (стрелка).

Очень высокая смертность при мукормикозе требует незамедлительной и точной диагностики. Основными критериями при постановке диагноза являются клинические или рентгенологические признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением зигомиецетов при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очага поражения (рис. 1). Возбудитель очень редко выделяют в посевах крови даже при диссеминированном мукормикозе, поэтому именно микроскопия материала из очагов поражения, по-

лученного при бронхоскопии и биопсии, является основным условием раннего диагноза (рис. 2).

Многообещающей представляется молекулярная диагностика МЛ, однако на данный момент метод требует стандартизации и не имеет широкого применения в клинической практике. В нескольких исследованиях при применении полимеразной цепной реакции (ПЦР) чувствительность диагностики достигала 81–90%, что позволило установить диагноз в среднем на 3 дня раньше, чем при использовании стандартных методов. Авторы предполагают, что положительные результаты ПЦР в сочетании с характерной картиной при компьютерной томографии (КТ) могут стать новым стандартом диагностики [8, 14–16].

Как и при инвазивных микозах другой этиологии, в соответствии с критериями European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG, 2008) устанавливается возможный, вероятный и доказанный мукормикоз [17].

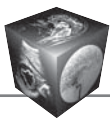
Современные рекомендации лечения МЛ подчеркивают необходимость применения хирургического метода и незамедлительного начала противогрибковой терапии первой линии – липидных форм амфотерицина В. В качестве резервного препарата рекомендуется позаконазол. Кроме того, необходимо устранить факторы риска, например для гематологических пациентов применяется колониестимулирующий фактор гранулоцитов [18].

Раннее начало соответствующей терапии оказывает непосредственное влияние на исход заболевания. Так, G. Chamilos и соавт. (2008) показали, что назначение амфотерицина В в течение первых 5 дней после диагностирования МЛ достоверно улучшает выживаемость пациентов в течение 12 нед по сравнению с результатами при иницировании терапии после 6-го дня болезни (83% против 49% соответственно) [19].

Методы лучевой диагностики мукормикоза

Для диагностики МЛ применяют традиционную рентгенографию грудной клетки (РГК), КТ и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

РГК – повсеместно доступный и недорогой метод диагностики с небольшой эффективной дозой, который, однако, имеет общепризнанную низкую информативность в ранней диагностике инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов [20, 21]. С другой стороны, при тяжелом состоянии больного рентгеногра-



фия, выполненная в палате, может быть единственным доступным способом визуализации.

В исследовании Н.Р. McAdams и соавт. (1997) первичная РГК была выполнена 32 пациентам с мукормикозом с последующими контрольными исследованиями у 24 пациентов. Первым проявлением заболевания наиболее часто была лобарная или сегментарная консолидация паренхимы (47%) без преобладания той или иной локализации, а у половины пациентов с поражением нескольких долей. У трети больных выявлялся небольшой единичный инфильтрат, редко встречались очаговые изменения, которые в большинстве случаев имели нечеткие контуры. Более чем у 40% пациентов на первой рентгенограмме визуализировались полости распада, однако симптом полумесяца встречался только в 12% случаев. У 28% пациентов отмечались плевральный выпот с одной или двух сторон и увеличение внутригрудных лимфоузлов [22]. В том же исследовании при выполнении КТ у 53% пациентов были выявлены изменения, не определяемые на рентгенограммах, среди которых встречались фокальные или диффузные участки уплотнения паренхимы с симптомом гало (СГ), более того, в четверти случаев полученные при КТ результаты меняли тактику лечения. Среди таких находок были гематогенная диссеминация, псевдоаневризма легочной артерии, эндобронхиальные массы и экстрапульмональная инвазия.

МРТ в диагностике МЛ позволяет визуализировать поражение паренхимы легких, инфильтрацию грудной стенки и структур средостения. Метод является альтернативой КТ в распознавании инвазии крупных сосудов при наличии противопоказаний к введению йодсодержащего контрастного препарата [23]. В исследовании М.М. Hammer и соавт. (2018) при МРТ легких у нескольких пациентов с МЛ был выявлен признак, который авторы называли симптомом “черной дыры”, находка представляет собой полное отсутствие накопления контрастного препарата в зоне поражения. У 2 пациентов определялся гипointенсивный ободок на T2ВИ по периферии очага или инфильтрата, вероятно, представляющий собой компоненты крови при геморрагическом инфаркте, хотя, возможно, он отражает мицелий грибов, в котором сконцентрированы такие металлы, как железо, магний и марганец [24]. В настоящий момент в литературе встречаются единичные случаи использования МР-визуализации при МЛ, необходимы дальнейшее накопление материала и анализ полученных результатов для оценки чувствительности и специфичности метода.

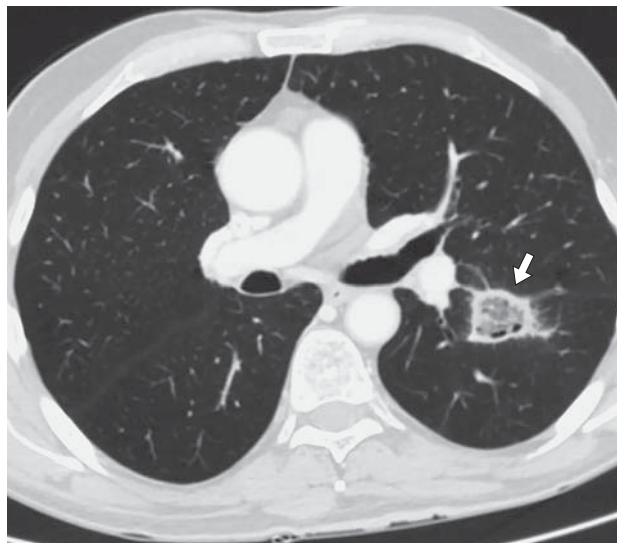


Рис. 3. Компьютерная томограмма груди, аксиальный срез. Больной К., 56 лет. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Состояние после ВХТ с ауто-ТГСК. Постцитостатическая панцитопения. В S_{I-II} и S_{VI} левого легкого определяется зона УПМС с консолидацией паренхимы по периферии – СОГ (стрелка).

Обобщая вышеизложенное, можно отметить, что КТ в настоящий момент является наиболее эффективным способом лучевой диагностики МЛ.

КТ в диагностике мукормикоза

В исследовании М.М. Hammer и соавт. (2018) были проанализированы результаты КТ 30 пациентов с мукормикозом. У 20% пациентов за 1–2 нед до развернутой картины инфекции в легких определялись периваскулярные участки уплотнения по типу матового стекла (УПМС) в областях, где в последующем сформировалась консолидация или солидный очаг. У 67 и 57% больных при первой КТ выявлялись очаговые изменения или консолидация соответственно, а в 23% случаев имелись и те, и другие изменения. У большинства пациентов (63%) изменения носили множественный характер. Средний размер участка консолидации составил 42 мм, при этом была отмечена меньшая выраженность симптома воздушной бронхографии по сравнению с картиной при бактериальной инфекции. Симптом обратного гало (СОГ), обозначающий центральную зону УПМС с консолидацией паренхимы по периферии, выявлялся у 60% пациентов (рис. 3). Другой характерный симптом – большое гало, когда зона “матового стекла” шире солидной части поражения, был отмечен у 53% больных. Кроме того, в 87% случаев имелось периферическое распределение изменений в легких [24].

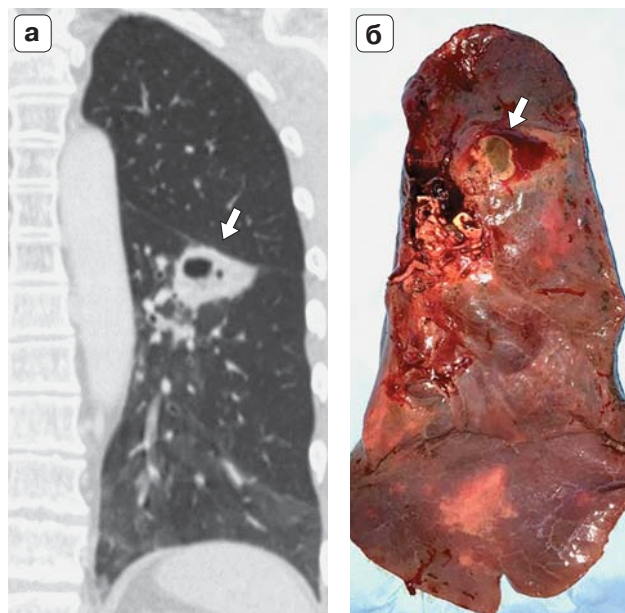
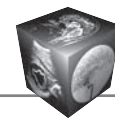


Рис. 4. КТ груди, фронтальная MPR-реконструкция (а), макропрепарат нижней доли левого легкого (б) больного В-крупноклеточной лимфомой и мукоромикозом. В S_м левого легкого в области ранее определяемого СОГ формируется полость распада (а – стрелка). Поражение представлено очагом некроза с инфильтрацией и кровоизлиянием по периферии (б – стрелка).

В недавнем исследовании Bo Da Nam и соавт. (2018) проанализировали данные первичной и контрольных КТ у 20 иммунокомпрометированных пациентов с мукоромикозом. При первичном обследовании у 90% больных были выявлены очаги или участки консолидации, окруженные зоной матового стекла, т.е. СГ. При контрольных исследованиях у 87% пациентов визуализировались различные комбинации СОГ с центральной зоной некроза и/или с симптомом полумесяца, появление которых наблюдалось при восстановлении нормального числа нейтрофилов в сыворотке крови (рис. 4) [25].

По данным S.P. Georgiadou (2011), у 71% пациентов при повторных исследованиях в области СОГ сформировалась полость распада [26]. В подобном исследовании J.Y. Choo и соавт. (2014) также показали эволюцию СГ и СОГ, выявленных при первичном сканировании, в очаг/консолидацию с центральным некрозом [27].

В исследовании D. Caillot и соавт. (2018) у 20 из 25 гематологических больных с мукоромикозом при первичной КТ был выявлен единичный очаг поражения и у 23 пациентов визуализировался СОГ. При повторных исследованиях в периоды на 1–7-й, 8–15-й день и после 15-го дня от первой КТ СОГ определялся в 100, 75 и 27% случаев соответственно [28].

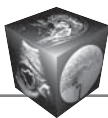
По данным J. Bourcier и соавт. (2017), СОГ чаще встречается у пациентов с глубокой и длительной нейтропенией ($<0,5 \cdot 10^9$ нейтрофилов в 1 л в течение более 10 дней), чем у больных без выраженного снижения числа нейтрофилов (78% против 31% случаев). Авторы считают, что наличие признаков инфекции и СОГ при КТ у данной группы пациентов требует начала соответствующей противогрибковой терапии [8].

СОГ был описан более 30 лет назад при криптогенной организирующейся пневмонии и долгое время строго ассоциировался с этим заболеванием [29]. Позднее стало известно, что данный признак также может визуализироваться при инфаркте легких в результате тромбоэмболии легочной артерии, при инвазивном аспергиллезе (ИА), гранулематозных болезнях, особенно при туберкулезе и саркоидозе, реже при пневмоцистной пневмонии, эозинофильной пневмонии, аденокарциноме и паракокцидиомикозе [30, 31]. При КТ дифференциальной диагностике вышеперечисленных заболеваний помогает визуализация ретикулярных изменений в зоне матового стекла при СОГ, что более характерно для мукоромикоза [8, 32–34].

В клинической практике основными заболеваниями, с которыми приходится дифференцировать МЛ, как правило, являются ИА легких и другие более редкие микозы, которые требуют разной тактики лечения. Возрастающая частота и тяжесть течения грибковых инфекций обуславливают активный поиск технологии ранней дифференциальной диагностики микозов. Выявление при КТ специфических симптомов также рассматривается как потенциально эффективная методика. Так, в исследовании H. Wahba и соавт. (2008) были проанализированы данные КТ легких 132 пациентов с ИА, МЛ и фузариозом. В результате СОГ встречался у 19% больных с МЛ, менее чем в 1% случаев при ИА и не выявлялся при фузариозе. В то же время сочетание МЛ с ИА наблюдалось в 20–22% [35].

По данным Jung J. и соавт. (2015), СОГ определялся у 54% пациентов с МЛ и 6% с ИА, а признаки поражения бронхиального дерева, такие как утолщение стенок и перибронхиальные очаги и инфильтраты, были более характерны для больных с ИА легких [36]. С. Legouge и соавт. (2013) утверждают, что СОГ строго ассоциирован с МЛ [37].

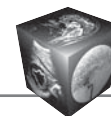
Таким образом, СОГ является характерным признаком МЛ при КТ и с высокой вероятностью позволяет предположить правильный диагноз у пациентов с факторами риска. Дальнейшая эволюция симптома включает очаги и инфильтраты с полостями распада. При выявлении подобных рентгенологических признаков необходимо про-



ведение микробиологических или молекулярных исследований для подтверждения диагноза и незамедлительного начала терапии с применением липидных форм амфотерицина В и рассмотрения вопроса о хирургическом лечении. Данный алгоритм ведения пациентов с МЛ является общепризнанным и позволяет достичь благоприятного исхода у большого числа пациентов [8, 15].

Список литературы

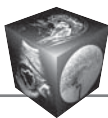
1. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. СПб.: СПбМАПО, 2004. 185 с.
2. Ribes J.A., Vanover-Sams C.L., Baker D.J. Zygomycetes in human disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13: 236–301.
3. Хостелиди С.Н. Главное о зигомикозе (обзор). *Проблемы медицинской микологии.* 2006; 8 (4): 8–18.
4. Thajeb P., Thajeb T., Dai D. Fatal strokes in patients with rhino-orbital-cerebral mucormycosis and associated vasculopathy. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36: 643–648.
5. Goodman & Rinaldi 1991, <http://www.rusmedserv.com/mycology/index.html>
6. Hibbett D.S., Binder M., Bischoff J.F., Blackwell M., Cannon P.F., Eriksson O.E., Huhndorf S., James T., Kirk P.M., Lücking R., Thorsten Lumbsch H., Lutzoni F., Matheny P.B., McLaughlin D.J., Powell M.J., Redhead S., Schoch C.L., Spatafora J.W., Stalpers J.A., Vilgalys R., Aime M.C., Aptroot A., Bauer R., Begerow D., Benny G.L., Castlebury L.A., Crous P.W., Dai Y.C., Gams W., Geiser D.M., Griffith G.W., Gueidan C., Hawksworth D.L., Hestmark G., Hosaka K., Humber R.A., Hyde K.D., Ironside J.E., Kõljalg U., Kurtzman C.P., Larsson K.H., Lichtwardt R., Longcore J., Miadlikowska J., Miller A., Moncalvo J.M., Mozley-Standridge S., Oberwinkler F., Parmasto E., Reeb V., Rogers J.D., Roux C., Ryvarden L., Sampaio J.P., Schüssler A., Sugiyama J., Thorn R.G., Tibell L., Untereiner W.A., Walker C., Wang Z., Weir A., Weiss M., White M.M., Winka K., Yao Y.J., Zhang N. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycological Res.* 2007; 111 (5): 509–547. DOI: 10.1016/j.mycres.2007.03.004.
7. Petrikos G., Skiada A., Lortholary O., Roilides E., Walsh T.J., Kontoyiannis D.P. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54, Suppl 1: S23–S34. DOI: 10.1093/cid/cir866.
8. Bourcier J., Heudes P.M., Morio F., Gastinne T., Chevallier P., Rialland-Battisti F., Garandeau C., Danner-Boucher I., Le Pape P., Frampas E., Moreau P., Defrance C., Peterlin P. Prevalence of the reversed halo sign in neutropenic patients compared with non- neutropenic patients: Data from a single – centre study involving 27 patients with pulmonary mucormycosis (2003–2016). *Mycoses.* 2017; 60 (8): 526–533. DOI: 10.1111/myc.12624.
9. Spellberg B., Ibrahim A. S. Recent advances in the treatment of mucormycosis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2010; 12 (6): 423–429. DOI: 10.1007/s11908-010-0129-9.
10. Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., Knudsen T.A., Sarkisova T.A., Schaufele R.L., Sein M., Sein T., Chiou C.C., Chu J.H., Kontoyiannis D.P., Walsh T.J. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 634–653. DOI: 10.1086/432579.
11. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. М.: Ви Жи Групп, 2008. 336 с.
12. Lin E., Moua T., Limper A.H. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. *Infection.* 2017; 45 (4): 443–448. DOI: 10.1007/s15010-017-0991-6.
13. Gleissner B., Schilling A., Anagnostopoulou I., Siehl I., Thiel E., Anagnostopoulou I., et al. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leukemia Lymphoma.* 2004; 45: 1351–1360.
14. Caillot D., Valot S., Lafon I., Basmaciyan L., Chretien M.L., Sautour M., Million L., Legouge C., Paysot A., Dalle F. Is it time to include CT “Reverse Halo Sign” and qPCR targeting mucorales in serum to EORTC-MSG criteria for the diagnosis of pulmonary mucormycosis in leukemia patients? Open forum infectious diseases. *Oxford University Press.* 2016; 3 (4): fw190. DOI: 10.1093/ofid/ofw190.
15. Millon L., Herbrecht R., Grenouillet F., Morio F., Alanio A., Letscher-Bru V., Cassaing S., Chouaki T., Kauffmann-Lacroix C., Poirier P., Toubas D., Augereau O., Rocchi S., Garcia-Hermoso D., Bretagne S.; French Mycosis Study Group. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22: 810. e1–810. e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.12.006.
16. Millon L., Larosa F., Lepiller Q., Legrand F., Rocchi S., Daguindau E., Scherer E., Bellanger A.P., Leroy J., Grenouillet F. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56 (10): e95–e101. DOI: 10.1093/cid/cit094.
17. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T., Pappas P.G., Maertens J., Lortholary O., Kauffman C.A., Denning D.W., Patterson T.F., Maschmeyer G., Bille J., Dismukes W.E., Herbrecht R., Hope W.W., Kibbler C.C., Kullberg B.J., Marr K.A., Muñoz P., Odds F.C., Perfect J.R., Restrepo A., Ruhnke M., Segal B.H., Sobel J.D., Sorrell T.C., Viscoli C., Wingard J.R., Zaoutis T., Bennett J.E.; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal- Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/ MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (12): 1813–1821. DOI: 10.1086/588660.
18. Cornely O.A., Arian-Akdagli S., Dannaoui E., Groll A.H., Lagrou K., Chakrabarti A., Lanternier F., Pagano L., Skiada A., Akova M., Arendrup M.C., Boekhout T., Chowdhary A., Cuenca-Estrella M., Freiburger T., Guinea J., Guarro J., de Hoog S., Hope W., Johnson E., Kathuria S., Lackner M., Lass-Flörl C., Lortholary O., Meis J.F., Meletiadis J., Muñoz P., Richardson M., Roilides E., Tortorano A.M., Ullmann A.J., van Diepeningen A., Verweij P., Petrikos G.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID† and ECMM‡ joint clinical



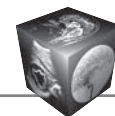
- guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis. 2013; *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20: 5–26. DOI: 10.1111/1469-0691.12371.
19. Chamilos G., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (4): 503–509. DOI: 10.1086/590004.
 20. Cereser L., Zuiani C., Graziani G., Girometti R., Como G., Zaja F., Bazzocchi M. Impact of clinical data on chest radiography sensitivity in detecting pulmonary abnormalities in immunocompromised patients with suspected pneumonia. *La Radiologia Medica.* 2010; 115 (2): 205–214. DOI: 10.1007/s11547-009-0433-3.
 21. Roy V., Ali L.I., Selby G.B. Routine chest radiography for the evaluation of febrile neutropenic patients after autologous stem cell transplantation. *Am. J. Hematol.* 2000; 64 (3): 170–174.
 22. McAdams H.P., Rosado de Christenson M., Strollo D.C., Patz E.F. Jr. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168 (6): 1541–1548.
 23. Hatrick A. G., Matson M. B., Bingham J. B. Invasive pulmonary mucormycosis with vascular involvement. *Grand. Rounds.* 2001; 2: 8–10. DOI: 10.1102/1470-5206.2001.0013.
 24. Hammer M.M., Madan R., Hatabu H. Pulmonary Mucormycosis: Radiologic Features at Presentation and Over Time. *Am. J. Roentgenol.* 2018; 210 (4): 742–747. DOI: 10.2214/AJR.17.18792.
 25. Da Nam B., Kim T.J., Lee K.S., Kim T.S., Han J., Chung M.J. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (2): 788–795. DOI: 10.1007/s00330-017-5007-5.
 26. Georgiadou S.P., Sipsas N.V., Marom E.M., Kontoyiannis D.P. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (9): 1144–1155. DOI: 10.1093/cid/cir12.
 27. Choo J.Y., Park C.M., Lee H.J., Lee C.H., Goo J.M., Im J.G. Sequential morphological changes in follow-up CT of pulmonary mucormycosis. *Diagn. Intervent. Radiol.* 2014; 20 (1): 42. DOI: 10.5152/dir.2013.13183.
 28. Caillot D., Legouge C., Lafon I., Ferrant E., Pagès P.B., Plocque A., Estivalet L., Valot S., Dalle F., Abou Hanna H., Chretien M.L. Mucormycoses pulmonaires au cours des traitements de leucémies aiguës. Analyse rétrospective d'une série de 25 patients. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2018. DOI: 10.1016/j.rmr.2017.11.009.
 29. Voloudaki A.E., Bouros D.E., Froudarakis M.E., Datseris G.E., Apostolaki E.G., Gourtsoyiannis N.C. Crescentic and ring-shaped opacities. CT features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Acta Radiol.* 1996; 37: 889–892.
 30. Godoy M.C.B., Viswanathan C., Marchiori E., Truong M.T., Benveniste M.F., Rossi S., Marom E.M. The reversed halo sign: update and differential diagnosis. *Br. J. Radiol.* 2012; 85: 1226–1235. DOI: 10.1259/bjr/54532316.
 31. Rea G., Dalpiaz G., Vatrella A., Damiani S., Marchiori E. The reversed halo sign: also think about chronic eosinophilic pneumonia. *J. Brasileiro de Pneumologia.* 2017; 43(4):322–323. DOI:10.1590/S1806-37562017000000077.
 32. Marchiori E., Marom E.M., Zanetti G., Hochegger B., Irion K.L., Godoy M.C.B. Reversed halo sign in invasive fungal infections: criteria for differentiation from organizing pneumonia. *Chest J.* 2012; 142: 1469. DOI: 10.1378/chest.12-0114.
 33. Marchiori E., Hochegger B., Zanetti G. Reversed halo sign in invasive fungal infections. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2016; 42 (3): 232–232. DOI: 10.1590/S1806-37562016000000119.
 34. Marchiori E., Menna Barreto M., Pereira Freitas H.M., Hochegger B., Soares Souza A Jr., Zanetti G., Dias Mançano A., Souza Rodrigues R. Morphological characteristics of the reversed halo sign that may strongly suggest pulmonary infarction. *Clin. Radiol.* 2018; 73 (5): 503. e7–503. e13. DOI: 10.1016/j.crad.2017.11.022.
 35. Wahba H., Truong M.T., Lei X., Kontoyiannis D.P., Marom E.M. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1733–1737. DOI: 10.1086/587991.v.
 36. Jung J., Kim M.Y., Lee H.J., Park Y.S., Lee S.O., Choi S.H., Kim Y.S., Woo J.H., Kim S.H. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (7): 684. e11–684. e18. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.03.019.
 37. Legouge C., Caillot D., Chrétien M.L., Lafon I., Ferrant E., Audia S., Pagès P.B., Roques M., Estivalet L., Martin L., Maitre T., Bastie J.N., Dalle F. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clin. Infect. Dis.* 2013; 58 (5): 672–678. DOI: 10.1093/cid/cit929.

References

1. Araviyskiy R.A., Klimko N.N., Vasileva N.V. Diagnostics of Mycosis. SPb.: SPbMAPO, 2004. 185 p. (In Russian)
2. Ribes J.A., Vanover-Sams C.L., Baker D.J. Zygomycetes in human disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13: 236–301.
3. Khostelidi S.N. The Principal About Zygomycosis (Review). *Problems of medical mycology.* 2006; 8 (4): 8–18. (In Russian)
4. Thajeb P., Thajeb T., Dai D. Fatal strokes in patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis and associated vasculopathy. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36: 643–648.
5. Goodman & Rinaldi 1991, <http://www.rusmedserv.com/mycology/index.html>
6. Hibbett D.S., Binder M., Bischoff J.F., Blackwell M., Cannon P.F., Eriksson O.E., Huhndorf S., James T., Kirk P.M., Lücking R., Thorsten Lumbsch H., Lutzoni F., Matheny P.B., McLaughlin D.J., Powell M.J., Redhead S., Schoch C.L., Spatafora J.W., Stalpers J.A., Vilgalys R., Aime M.C., Aptroot A., Bauer R., Begerow D., Benny G.L., Castlebury L.A., Crous P.W., Dai Y.C., Gams W., Geiser D.M., Griffith G.W., Gueidan C., Hawksworth D.L., Hestmark G., Hosaka K., Humber R.A., Hyde K.D., Ironside J.E., Kõljalg U., Kurtzman C.P., Larsson K.H., Lichtwardt R., Longcore J., Miadlikowska J., Miller A., Moncalvo J.M., Mozley-Standridge S., Oberwinkler F., Parmasto E., Reeb V., Rogers J.D., Roux C., Ryvarden L., Sampaio J.P., Schüssler A., Sugiyama J., Thorn R.G., Tibell L., Untereiner W.A., Walker C., Wang Z., Weir A., Weiss M., White M.M., Winka K., Yao Y.J., Zhang N. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycological Res.* 2007; 111 (5): 509–547. DOI: 10.1016/j.mycres.2007.03.004.
7. Petrikos G., Skiada A., Lortholary O., Roilides E., Walsh T.J., Kontoyiannis D.P. Epidemiology and clinical



- manifestations of mucormycosis. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54, Suppl 1: S23–S34. DOI: 10.1093/cid/cir866.
8. Bourcier J., Heudes P.M., Morio F., Gastinne T., Chevallerier P., Rialland-Battisti F., Garandeau C., Danner-Boucher I., Le Pape P., Frampas E., Moreau P., Defrance C., Peterlin P. Prevalence of the reversed halo sign in neutropenic patients compared with non- neutropenic patients: Data from a single – centre study involving 27 patients with pulmonary mucormycosis (2003–2016). *Mycoses*. 2017; 60 (8): 526–533. DOI: 10.1111/myc.12624.
 9. Spellberg B., Ibrahim A. S. Recent advances in the treatment of mucormycosis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2010; 12 (6): 423–429. DOI: 10.1007/s11908-010-0129-9.
 10. Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., Knudsen T.A., Sarkisova T.A., Schaufele R.L., Sein M., Sein T., Chiou C.C., Chu J.H., Kontoyiannis D.P., Walsh T.J. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 634–653. DOI: 10.1086/432579.
 11. Klimko N.N. Mycoses: diagnosis and treatment. Moscow: Izdatel'stvo Vi Dzhi Grupp, 2008. 336 p. (In Russian)
 12. Lin E., Moua T., Limper A.H. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. *Infection*. 2017; 45 (4): 443–448. DOI: 10.1007/s15010-017-0991-6.
 13. Gleissner B., Schilling A., Anagnostopolous I., Siehl I., Thiel E., Anagnostopolous I., et al. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leukemia Lymphoma*. 2004; 45: 1351–1360.
 14. Caillot D., Valot S., Lafon I., Basmaciyan L., Chretien M.L., Sautour M., Million L., Legouge C., Payssot A., Dalle F. Is it time to include CT “Reverse Halo Sign” and qPCR targeting mucorales in serum to EORTC-MSG criteria for the diagnosis of pulmonary mucormycosis in leukemia patients? Open forum infectious diseases. *Oxford University Press*. 2016; 3 (4): fw190. DOI: 10.1093/ofid/ofw190.
 15. Millon L., Herbrecht R., Grenouillet F., Morio F., Alanio A., Letscher-Bru V., Cassaing S., Chouaki T., Kauffmann-Lacroix C., Poirier P., Toubas D., Augereau O., Rocchi S., Garcia-Hermoso D., Bretagne S.; French Mycosis Study Group. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22: 810. e1–810. e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.12.006.
 16. Millon L., Larosa F., Lepiller Q., Legrand F., Rocchi S., Daguindau E., Scherer E., Bellanger A.P., Leroy J., Grenouillet F. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56 (10): e95–e101. DOI: 10.1093/cid/cit094.
 17. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T., Pappas P.G., Maertens J., Lortholary O., Kauffman C.A., Denning D.W., Patterson T.F., Maschmeyer G., Bille J., Dismukes W.E., Herbrecht R., Hope W.W., Kibbler C.C., Kullberg B.J., Marr K.A., Muñoz P., Odds F.C., Perfect J.R., Restrepo A., Ruhnke M., Segal B.H., Sobel J.D., Sorrell T.C., Viscoli C., Wingard J.R., Zaoutis T., Bennett J.E.; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal- Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/ MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (12): 1813–1821. DOI: 10.1086/588660.
 18. Cornely O.A., Arikan-Akdoglu S., Dannaoui E., Groll A.H., Lagrou K., Chakrabarti A., Lanternier F., Pagano L., Skiada A., Akova M., Arendrup M.C., Boekhout T., Chowdhary A., Cuenca-Estrella M., Freiburger T., Guinea J., Guarro J., de Hoog S., Hope W., Johnson E., Kathuria S., Lackner M., Lass-Flörl C., Lortholary O., Meis J.F., Meletiadis J., Muñoz P., Richardson M., Roilides E., Tortorano A.M., Ullmann A.J., van Diepeningen A., Verweij P., Petrikos G.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID† and ECMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis. 2013; *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20: 5–26. DOI: 10.1111/1469-0691.12371.
 19. Chamilos G., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (4): 503–509. DOI: 10.1086/590004.
 20. Cereser L., Zuiani C., Graziani G., Girometti R., Como G., Zaja F., Bazzocchi M. Impact of clinical data on chest radiography sensitivity in detecting pulmonary abnormalities in immunocompromised patients with suspected pneumonia. *La Radiologia Medica*. 2010; 115 (2): 205–214. DOI: 10.1007/s11547-009-0433-3.
 21. Roy V., Ali L.I., Selby G.B. Routine chest radiography for the evaluation of febrile neutropenic patients after autologous stem cell transplantation. *Am. J. Hematol.* 2000; 64 (3): 170–174.
 22. McAdams H.P., Rosado de Christenson M., Strollo D.C., Patz E.F. Jr. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168 (6): 1541–1548.
 23. Hatrick A. G., Matson M. B., Bingham J. B. Invasive pulmonary mucormycosis with vascular involvement. *Grand. Rounds*. 2001; 2: 8–10. DOI: 10.1102/1470-5206.2001.0013.
 24. Hammer M.M., Madan R., Hatabu H. Pulmonary Mucormycosis: Radiologic Features at Presentation and Over Time. *Am. J. Roentgenol.* 2018; 210 (4): 742–747. DOI: 10.2214/AJR.17.18792.
 25. Da Nam B., Kim T.J., Lee K.S., Kim T.S., Han J., Chung M.J. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (2): 788–795. DOI: 10.1007/s00330-017-5007-5.
 26. Georgiadou S.P., Sipsas N.V., Marom E.M., Kontoyiannis D.P. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (9): 1144–1155. DOI: 10.1093/cid/cir12.
 27. Choo J.Y., Park C.M., Lee H.J., Lee C.H., Goo J.M., Im J.G. Sequential morphological changes in follow-up CT of pulmonary mucormycosis. *Diagn. Intervent. Radiol.* 2014; 20 (1): 42. DOI: 10.5152/dir.2013.13183.



28. Caillot D., Legouge C., Lafon I., Ferrant E., Pagès P.B., Plocque A., Estivalet L., Valot S., Dalle F., Abou Hanna H., Chretien M.L. Mucormycoses pulmonaires au cours des traitements de leucémies aiguës. Analyse rétrospective d'une série de 25 patients. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2018. DOI: 10.1016/j.rmr.2017.11.009.
29. Voloudaki A.E., Bourros D.E., Froudarakis M.E., Datseris G.E., Apostolaki E.G., Gourtsoyiannis N.C. Crescentic and ring- shaped opacities. CT features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Acta Radiol*. 1996; 37: 889–892.
30. Godoy M.C.B., Viswanathan C., Marchiori E., Truong M.T., Benveniste M.F., Rossi S., Marom E.M. The reversed halo sign: update and differential diagnosis. *Br. J. Radiol*. 2012; 85: 1226–1235. DOI: 10.1259/bjr/54532316.
31. Rea G., Dalpiaz G., Vatrella A., Damiani S., Marchiori E. The reversed halo sign: also think about chronic eosinophilic pneumonia. *J. Brasileiro de Pneumologia*. 2017; 43(4):322–323. DOI: 10.1590/S1806-37562017000000077.
32. Marchiori E., Marom E.M., Zanetti G., Hochegger B., Irion K.L., Godoy M.C.B. Reversed halo sign in invasive fungal infections: criteria for differentiation from organizing pneumonia. *Chest J*. 2012; 142: 1469. DOI: 10.1378/chest.12-0114.
33. Marchiori E., Hochegger B., Zanetti G. Reversed halo sign in invasive fungal infections. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016; 42 (3): 232–232. DOI: 10.1590/S1806-37562016000000119.
34. Marchiori E., Menna Barreto M., Pereira Freitas H.M., Hochegger B., Soares Souza A Jr., Zanetti G., Dias Mançano A., Souza Rodrigues R. Morphological characteristics of the reversed halo sign that may strongly suggest pulmonary infarction. *Clin. Radiol*. 2018; 73 (5): 503. e7–503. e13. DOI: 10.1016/j.crad.2017.11.022.
35. Wahba H., Truong M.T., Lei X., Kontoyiannis D.P., Marom E.M. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections. *Clin. Infect. Dis*. 2008; 46: 1733–1737. DOI: 10.1086/587991.v.
36. Jung J., Kim M.Y., Lee H.J., Park Y.S., Lee S.O., Choi S.H., Kim Y.S., Woo J.H., Kim S.H. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. *Clin. Microbiol. Infect*. 2015; 21 (7): 684. e11–684. e18. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.03.019.
37. Legouge C., Caillot D., Chrétien M.L., Lafon I., Ferrant E., Audia S., Pagès P.B., Roques M., Estivalet L., Martin L., Maitre T., Bastie J.N., Dalle F. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clin. Infect. Dis*. 2013; 58 (5): 672–678. DOI: 10.1093/cid/cit929.

Для корреспонденции*: Косичкина Анастасия Борисовна – 197758, п. Песочный, Ленинградская область, Ленинградская ул., д. 68.
E-mail: akosichkina@gmail.com

Косичкина Анастасия Борисовна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, младший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России, Санкт-Петербург.

Мищенко Андрей Владимирович – доктор мед. наук, заведующий научным отделением диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России; профессор НК и ОЦ “Лучевая диагностика и ядерная медицина” СПбГУ, Санкт-Петербург.

Кулева Светлана Александровна – доктор мед. наук, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России, Санкт-Петербург.

Доровских Галина Николаевна – доктор мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики ПДО ФГБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России, Красноярск; отделением лучевой диагностики Бюджетного учреждения Омской области “Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1” Омск.

Буровик Илья Александрович – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России, Санкт-Петербург.

Артемьева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России, Санкт-Петербург.

Петрова Анна Сергеевна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, младший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России, Санкт-Петербург.

Гарибян Самвел Араевич – ординатор отделения лучевой диагностики ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России, Санкт-Петербург.

Бойко Наталия Васильевна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России, Санкт-Петербург.

Козырева Ксения Сергеевна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России, Санкт-Петербург.

Калинин Петр Сергеевич – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России, Санкт-Петербург.



Contact*: Anastasia B. Kosichkina – 197758, Pesochny, Leningrad region, Leningradskaya str., 68. E-mail: akosichkina@gmail.com

Anastasia B. Kosichkina – radiologist at the Department of Radiology, junior researcher at the Department of Diagnostic and interventional radiology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg.

Andrei V. Mishchenko – doct. of med. sci., Head of the Department of Diagnostic and Interventional radiology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Professor of the Scientific Clinical and Educational Center “Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine” of St. Petersburg State University, St. Petersburg.

Svetlana A. Kuleva – doct. of med. sci., Head of the Department of Chemotherapy and combined treatment of pediatric malignancies, lead researcher at the Department of innovative methods of therapeutic oncology and rehabilitation N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg.

Galina N. Dorovskikh – doct. of med. sci., Professor, Department of Radiology of Postgraduate Education in Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Healthcare of Russia, Head of the Department of Radiology, Omsk City Emergency Hospital №1, Omsk.

Ilya A. Burovik – cand. of med. sci., radiologist at the Department of Radiology, senior researcher at the Department of Diagnostic and interventional radiology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg.

Anna S. Artemeva – cand. of med. sci., Head of the Department of Pathology, Head of the Laboratory of the tumor morphology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg.

Anna S. Petrova – radiologist at the Department of Radiology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg.

Samvel A. Gharibyan – resident at the Department of Radiology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg.

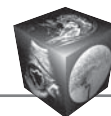
Natalia V. Boiko – radiologist at the Department of Radiology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg.

Ksenia S. Kozyreva – radiologist at the Department of Radiology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg.

Petr S. Kalinin – cand. of med. sci., radiologist at the Department of Radiology, senior researcher at the Department of diagnostic and interventional Radiology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg.

Поступила в редакцию 18.10.2018.
Принята к печати 24.12.2018.

Received on 18.10.2018.
Accepted for publication on 24.12.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-55-64

Холангиокарцинома: классификации и стадирование

Щеголев А.И.^{1, 3*}, Туманова У.Н.¹, Кармазановский Г.Г.², Мишнёв О.Д.³

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия

Cholangiocarcinoma: classification and staging

Shchegolev A.I.^{1, 3*}, Tumanova U.N.¹, Karmazanovsky G.G.², Mishnev O.D.³

¹ Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Основными классификациями холангиокарциномы (ХКЦ) в настоящее время являются TNM-классификация, а также классификации Bismuth–Corlette и MSKCC. Приведены категории T, N и M и характеристики стадий ХКЦ проксимальных и дистальных желчных протоков, представленные в современном 8-м издании Международной TNM-классификации. TNM-классификация является наиболее общепринятой для разработки методов лечения и определения прогноза заболевания. Классификация Bismuth–Corlette, характеризующая ХКЦ желчных протоков в области ворот печени, используется для определения вида и объема оперативного вмешательства. MSKCC-классификация ХКЦ проксимальных желчных протоков предназначена для оценки прогноза резектабельности, риска развития метастазов и долгосрочной выживаемости больных.

Ключевые слова: желчные протоки, печень, холангиокарцинома, классификация.

Ссылка для цитирования: Щеголев А.И., Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Мишнёв О.Д. Холангиокарцинома: классификации и стадирование. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 55–64. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-55-64.

The main classifications of cholangiocarcinoma (CC) are currently the TNM classification, as well as the Bismuth–Corlette and MSKCC classifications. The criteria of T, N and M categories and characteristics of the stages of cholangiocarcinoma of the proximal and distal bile ducts, which are specified in the modern 8th edition of the inter-

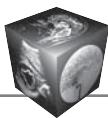
national TNM classification, are presented. TNM classification is the most common for the development of treatment methods and the determination of disease prognosis. The Bismuth–Corlette classification, which characterizes the CC of the bile ducts in the region of the gate of the liver, is used to determine the type and volume of surgery. MSKCC classification of the CC of proximal bile ducts is designed to assess the prognosis of resectability, the risk of metastases and long-term survival of patients.

Key words: bile ducts, liver, cholangiocarcinoma, classification.

Recommended citation: Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Mishnev O.D. Cholangiocarcinoma: classification and staging. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 55–64. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-55-64.

Холангиокарцинома (ХКЦ, холангиоцеллюлярная карцинома) объединяет злокачественные опухоли из эпителия внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков. Четыре последних десятилетия характеризуются увеличением общей заболеваемости ХКЦ во всем мире [1, 2].

Наиболее высокие мировые показатели заболеваемости ХКЦ зарегистрированы в северо-восточных областях Таиланда: порядка 100 и 50 на 100 000 населения среди мужчин и женщин соответственно [3]. В западных странах показатели



заболеваемости колеблются в пределах 0,5–2 на 100 000 населения [4, 5]. Примечательно, что за последние 20–30 лет заболеваемость внутрипеченочной ХКЦ увеличилась в 10 раз, а внепеченочной ХКЦ – несколько снизилась в Австралии, Японии, США и странах Европы [1, 6]. Одновременно с этим в нынешнем столетии стандартизованные по возрасту показатели смертности от внутрипеченочной ХКЦ повысились на 36,5% среди мужчин и на 36,2% среди женщин в 13 странах Европейского Союза, наиболее высокое повышение отмечалось в Австрии, Испании, Франции, Германии, Италии и Дании [7]. В США смертность возросла на 11,2 и 13,2% среди мужчин и женщин соответственно, а в Австралии – на 30,2 и 19,5% соответственно. Смертность же от ХКЦ внепеченочных желчных протоков понизилась на 6% среди мужчин и на 17% среди женщин Европейского Союза, на 20 и 17% соответственно – в США, на 5 и 10% – в Японии и на 69 и 28% – в Австралии [7].

Действительно, ХКЦ считается агрессивной опухолью, характеризующейся бессимптомным течением на ранних стадиях развития и диагностируемой поэтому преимущественно на выраженных стадиях заболевания [8]. Усугубляющим моментом является трудноступность для биопсийного морфологического исследования [9], вследствие чего основными методами выявления и дифференциальной диагностики ХКЦ, особенно внутрипеченочных желчных протоков, выступают лучевые исследования [10, 11].

Залогом же разработки эффективных методов диагностики и последующего лечения, несомненно, является использование согласованных классификаций, позволяющих проводить однозначную характеристику опухолевого поражения.

В повседневной лечебной практике наиболее часто используется 10-й пересмотр “Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)” [12], согласно которой все ХКЦ подразделяются на 2 группы в зависимости от локализации: ХКЦ внутрипеченочного желчного протока (C22.1) и ХКЦ внепеченочного желчного протока (C24.0). При поражении желчных протоков, выходящем за пределы вышеуказанных локализаций, используется код C24.8.

Более специфичной в отношении злокачественных опухолей является Международная TNM-классификация. В основе ее лежит оценка степени распространенности новообразований различных локализаций, включая первичную опухоль (N), регионарные лимфатические узлы (N) и наличие отдаленных метастазов (M). Подобное разделение новообразований на группы в зависимости от их

распространенности позволяет достичь наиболее полного согласия в вопросах учета данных по степени поражения и соответственно анализировать различные группы пациентов. С 2018 г. используется 8-е издание TNM-классификации злокачественных опухолей, вышедшее под эгидой Международного противоракового союза (International Union Against Cancer) [13].

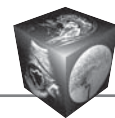
Принципиально важным моментом данного издания является соответствие приведенных правил классификации и стадирования злокачественных опухолей положениям 8-го издания аналогичной классификации Американского объединенного Комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [14], что отражает единые стандарты классификации злокачественных опухолей.

Согласно положениям 8-го издания TNM, все ХКЦ классифицируются на 3 группы в зависимости от локализации первичной опухоли:

- опухоли внутрипеченочных желчных протоков,
- опухоли внепеченочных желчных протоков в области ворот печени (perihilar, проксимальных),
- опухоли внепеченочных дистальных желчных протоков.

Среди всех ХКЦ опухоли внутрипеченочных желчных протоков составляют примерно 10%, а внепеченочных протоков – 90%. При этом внутрипеченочная ХКЦ является второй по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований печени после гепатоцеллюлярной карциномы. В свою очередь на ХКЦ в области ворот печени приходится порядка 60–70% и на ХКЦ дистальных желчных протоков – 20–30% [15].

Ранее на страницах журнала “Медицинская визуализация” [16] нами уже были представлены TNM-классификация и стадии злокачественных опухолей внутрипеченочных желчных протоков. Вместе с тем необходимо остановиться на нескольких моментах. Во-первых, раздел “Опухоли внутрипеченочных желчных протоков” предназначен для анализа не только внутрипеченочной ХКЦ, но и комбинированной гепатоцеллюлярно-холангиоцеллюлярной карциномы и первичных нейроэндокринных опухолей печени. Во-вторых, по сравнению с предыдущим 7-м изданием произошли изменения характеристик категории T (первичной опухоли). Так, категория T1, характеризующая солитарные опухоли без признаков сосудистой инвазии, разделена на 2 подкатегории в зависимости от размеров новообразования: T1a обозначает солитарные узлы диаметром не более 5 см, T1b – размером более 5 см. Категория T2, наоборот, объединила солитарные опухоли с наличием внутрипеченочной сосудистой инвазии и множественные узлы независимо от сосуди-



стой инвазии. При этом множественными опухолевыми узлами, формирующими категорию T2, являются сателлитные узелки, первично множественный рост новообразования и внутripеченочные метастазы. Категория T3 стала характеризовать опухоли с прорастанием через капсулу печени, а T4 – во внепеченочные ткани и органы.

Говоря о внутripеченочной форме ХКЦ, следует остановиться на необходимости проведения ее тщательной дифференциальной диагностики с другими новообразованиями печени и в первую очередь с гепатоцеллюлярным раком. Наиболее перспективным подходом для стандартизации и дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака следует считать разработанную систему (классификацию) LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) [17, 18], при использовании которой не требуется морфологическое подтверждение биопсийного материала [19]. Однако в ряде наблюдений лучевые характеристики внутripеченочной ХКЦ напоминают таковые при скirrрозных формах гепатоцеллюлярной карциномы [20]. Более того, на основании проведенных тремя специалистами КТ и МРТ исследований большинство (88,6–74,3%) внутripеченочных ХКЦ соответствовало категории LR-5 (определенно гепатоцеллюлярная карцинома), а в некоторых наблюдениях, особенно при небольших размерах образования, – категории LR-4 (скорее всего гепатоцеллюлярная карцинома) [21, 22]. Учитывая, что тактика лечения и прогноз больных с ХКЦ и гепатоцеллюлярным раком существенно отличаются, актуальной задачей закономерно считается разработка лучевых дифференциально-диагностических критериев внутripеченочной ХКЦ [23]. В связи с этим весьма эффективным способом, на наш взгляд, является определение особенностей кровоснабжения и степени васкуляризации опухолевого образования при КТ с контрастным усилением [24, 25].

Согласно данным Американского объединенного Комитета по раку [14], внепеченочные желчные протоки подразделяют на проксимальные (в области ворот печени), срединные и дистальные. Однако, исходя из тактики оперативного лечения, опухоли внепеченочных желчных протоков целесообразно подразделять на 2 группы: локализующиеся в области ворот печени (проксимальные) и дистальные. К проксимальным (гилюзным) желчным протокам относят правый, левый и общий печеночные протоки. Соответственно к карциномам желчных протоков в области ворот печени – опухоли, локализующиеся в протоках, расположенных проксимальнее места соединения общего печеночного протока с пузырным протоком.

Основным методом оперативного лечения таких опухолей считается комбинированная резекция желчных протоков и печени. К опухолям внепеченочных дистальных желчных протоков относят опухоли, развившиеся дистальнее места впадения пузырного протока, исключая ампулу большого сосочка двенадцатиперстной кишки (ампулу фатерова соска). Оперативное удаление таких опухолей проводят путем панкреатодуоденальной резекции [21]. Примечательно, что карцинома пузырного протока включена в раздел классификации для карцином желчного пузыря.

В 8-м издании TNM-классификации злокачественных опухолей для оценки первичного узла ХКЦ в области ворот печени используются характеристики категорий T, N и M, приведенные в табл. 1.

Видно, что по сравнению с предыдущим 7-м изданием изменения коснулись лишь категории N. Вместо ранее применявшейся категории N1, указывающей только на сам факт наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах, введены 2 категории: N1, указывающая на наличие метастазов в 1–3 регионарных лимфатических узлах, и N2 при их выявлении в 4 и более регионарных лимфатических узлах. Поводом для такого изменения явилось, скорее всего, заключение ряда исследователей о том, что наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является независимым фактором прогноза выживаемости [26]. Более того, по данным международного многоцентрового исследования больных, перенесших резекцию печени по поводу гилюзной ХКЦ, частота метастазов в лимфатических узлах составляла 36%, а медиана количества пораженных лимфатических узлов – 3 [27]. Дополнительно A. Ruzzenente и соавт. [28] установлено, что у больных с ХКЦ и метастазами в более 3 регионарных лимфатических узлах (категория N2) риск развития летального исхода выше на 75% по сравнению с пациентами, имеющими метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах (категория N1) (отношение рисков 1,74, $p = 0,061$).

При этом в 8-м издании, равно как и в предыдущем, отмечено, что при регионарной лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 15 лимфатических узлов.

Вследствие расширения характеристик категории N произошли изменения и для определения стадий ХКЦ в области ворот печени (табл. 2). В отличие от 7-го издания стадия IIIB теперь обозначается как IIIC. В свою очередь стадия IIIB включает наблюдения ХКЦ с характеристиками T4 при отсутствии метастазов. Стадия IVA теперь состоит из наблюдений ХКЦ с наличием метастазов в более 3 регионарных лимфатических узлах.

**Таблица 1.** Характеристики холангиокарциномы в области ворот печени

Т – первичная опухоль	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Отсутствие данных о первичной опухоли
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (рак на месте)
T1	Опухоль прорастает до мышечной оболочки или окружающей соединительной ткани
T2a	Опухоль прорастает за пределы стенки желчного протока в окружающую жировую ткань
T2b	Опухоль прорастает в прилежащую паренхиму печени
T3	Опухоль прорастает ветви воротной вены или печеночной артерии с одной стороны
T4	Опухоль прорастает воротную вену печени или ее ветви с двух сторон (правую и левую ветви воротной вены); или общую печеночную артерию; или разветвления желчных протоков второго порядка с двух сторон; или разветвления желчных протоков второго порядка с одной стороны с контралатеральным вовлечением воротной вены или печеночной артерии.
Т – регионарные лимфатические узлы	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Имеются метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах
N2	Имеются метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах
М – отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

Примечание. Полужирным шрифтом выделены изменения по сравнению с 7-м изданием.

Таблица 2. Стадии холангиокарциномы в области ворот печени

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a, T2b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IIIC	Любая Т	N1	M0
Стадия IVA	Любая Т	N2	M0
Стадия IVB	Любая Т	Любая N	M1

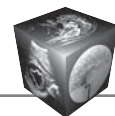
Примечание. Полужирным шрифтом выделены изменения по сравнению с 7-м изданием.

В отношении ХКЦ внепеченочных дистальных желчных протоков в современной TNM-классификации отмечается большее количество изменений (табл. 3). Опухоли, не прорастающие за пределы желчного протока, теперь классифицируются тремя категориями Т в зависимости от степени поражения: Т1 характеризует опухоли с глубиной инвазии протока до 5 мм, Т2 – с инвазией от 5 до 12 мм и Т3 – с прорастанием стенки протока на глубину более 12 мм. При этом глубина инвазии определяется по наиболее глубоко проросшему участку. В категорию Т4 отнесены карциномы, прорастающие чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию.

Аналогично классификации ХКЦ в области ворот печени для карцином дистальных желчных протоков также введены 2 категории для оценки степени поражения регионарных лимфатических узлов: N1 – при наличии метастазов в 1–3 регио-

нарных лимфатических узлах и N2 – в 4 и более регионарных лимфатических узлах (см. табл. 3). При этом, как и в предыдущем 7-м издании, отмечено, что при регионарной лимфаденэктомии гистологическое исследование должно включать не менее 12 лимфатических узлов.

В связи с изменениями характеристик категорий Т и N произошли изменения и в определении практически всех стадий (табл. 4). Стадия I соответствует наблюдениям ХКЦ с категорией Т1 при отсутствии метастазов. Стадия II разделена на 2 группы, каждая из которых также состоит из 2 подгрупп в зависимости от сочетаний категорий Т и N. Стадия IIIA используется для ХКЦ, не прорастающих за пределы желчного протока, но имеющих метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах. Стадия IIIB характеризуется прорастанием ХКЦ в чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию.

**Таблица 3.** Характеристики холангиокарциномы внепеченочных дистальных желчных протоков

Т – первичная опухоль	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Отсутствие данных о первичной опухоли
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (рак на месте)
T1	Опухоль прорастает стенку желчного протока на глубину менее 5 мм
T2	Опухоль прорастает стенку желчного протока на глубину от 5 до 12 мм
T3	Опухоль прорастает стенку желчного протока на глубину более 12 мм
T4	Опухоль прорастает чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию
Т – регионарные лимфатические узлы	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Имеются метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах
N2	Имеются метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах
М – отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

Примечание. Полужирным шрифтом выделены изменения по сравнению с 7-м изданием.

Таблица 4. Стадии холангиокарциномы внепеченочных дистальных желчных протоков

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадия IIIA	T1, T2, T3	N2	M0
Стадия IIIB	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Примечание. Полужирным шрифтом выделены изменения по сравнению с 7-м изданием.

Стадия IV, как и в предыдущем издании, используется для обозначения опухолей с отдаленными метастазами.

Согласно результатам проведенных сравнительных исследований использования 7-го и 8-го изданий TNM-классификаций для оценки выживаемости больных с ХКЦ дистальных печеночных протоков [29], критерии 8-го издания оказались более эффективными. Так, по данным А. Moon и соавт. [30], значения категории Т достоверно коррелировали с выживаемостью пациентов ($p < 0,001$). Хотя авторы не нашли достоверных различий показателей выживаемости среди пациентов с опухолями T2 и T3, различия между категориями T1 и T2 были значимыми ($p = 0,004$) [30]. В то же время S.-Y. Jun и соавт. [29] установили достоверные различия между показателями выживаемости пациентов как при парном сравнении категорий Т (T1 и T2, $p = 0,011$; T2 и T3, $p < 0,001$), так и в целом ($p < 0,001$).

В отношении прогностической значимости трехуровневой характеристики категории N при ХКЦ

дистальных желчных протоков в литературе также имеются неоднозначные результаты. А. Moon и соавт. [30] и М. Kiriyaма и соавт. [31] показали достоверные различия в показателях выживаемости больных с ХКЦ, имеющими категории N1 и N2. Однако другие авторы не выявили значимой разницы в показателях выживаемости между пациентами с категориями N1 и N2 [29, 32]. Основной причиной подобных различий, видимо, является отсутствие обширных многоцентровых исследований. Кроме того, для более эффективного внедрения и использования данного издания TNM-классификации необходимо, на наш взгляд, проведение полноценных сопоставлений результатов лучевых исследований желчных протоков и данных морфологического изучения глубины их инвазии при ХКЦ.

Говоря же о ХКЦ в области ворот печени, следует добавить, что наиболее полноценное из первых исследований клинко-морфологических особенностей гиллюсной ХКЦ было опубликовано в 1965 г. G. Klatskin [33], вследствие чего в даль-

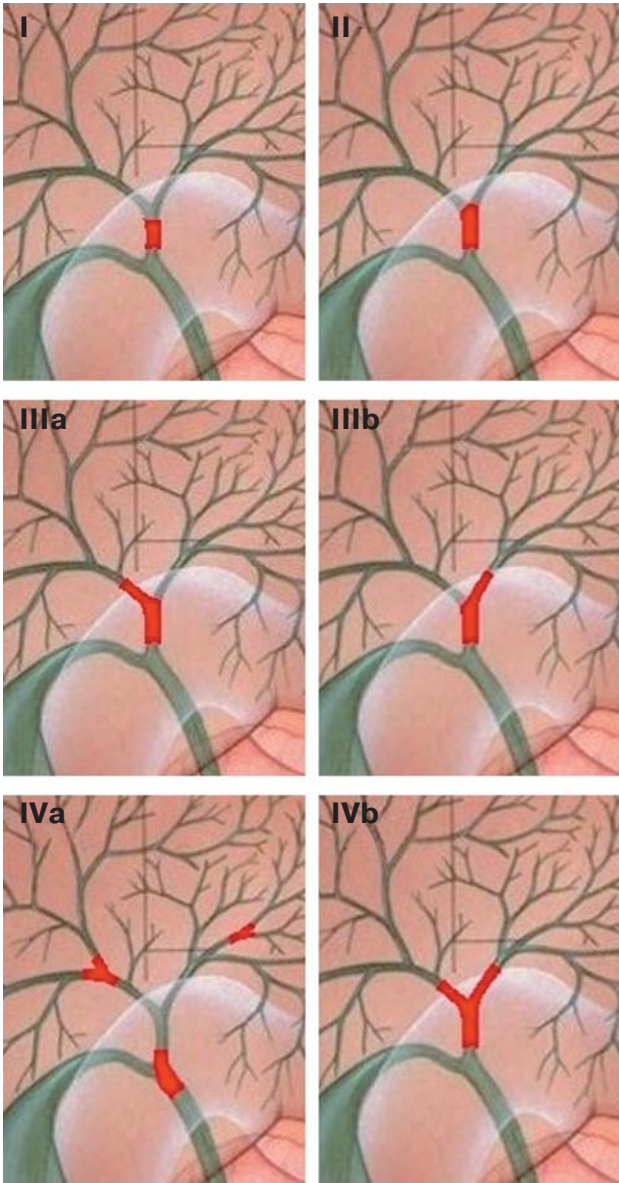


Рис. 1. Схема поражений ХКЦ желчных протоков в области ворот печени по Bismuth–Corlette.

нейшем такие опухоли стали именовать его именем. При этом в 1975 г. Н. Bismuth и M.V. Corlette [34] предложили классификацию опухолей Klatskin в зависимости от степени поражения желчных протоков (рис. 1):

- тип I – опухоль общего печечного протока без поражения области слияния (конфлюенса) правого и левого печечных протоков;
- тип II – опухоль общего печечного протока с распространением на область слияния правого и левого печечных протоков;
- тип III – опухоль общего печечного протока с поражением правого печечного протока (тип IIIa) или левого печечного протока (тип IIIb);

- тип IV – мультицентрическое или двустороннее сегментарное поражение (IVa), или поражение области слияния с распространением на оба (правый и левый) печечных протока (IVb).

Данная классификация Bismuth–Corlette является достаточно простой и удобной для начальной предоперационной характеристики новообразования. Именно в зависимости от типа поражения определяется объем резекции, а при опухолях IV типа рекомендуется трансплантация печени [35]. Использование же TNM-классификации не позволяет определить объем оперативного лечения.

В свою очередь в данной системе Bismuth–Corlette в отличие от TNM-классификации отсутствуют характеристики поражения сосудов печени и регионарных лимфатических узлов, что приводит к неоднозначной оценке влияния типа ХКЦ на выживаемость больных. Более того, согласно данным литературы [36, 37], использование классификации Bismuth–Corlette нецелесообразно для предоперационной оценки резектабельности опухоли.

Еще одна классификация ХКЦ желчных протоков в области ворот печени была разработана гепатобилиарными хирургами Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [38]. В основе MSKCC-классификации лежит характеристика распространения первичной опухоли вдоль и в глубину протоков, а также поражение воротной вены и атрофия печени (рис. 2):

- стадия T1 – опухоль поражает область слияния печечных протоков (конфлюенс) с наличием (или отсутствием) одностороннего расширения желчных протоков второй степени;
- стадия T2 – опухоль поражает область слияния печечных протоков (конфлюенс) с наличием (или отсутствием) одностороннего расширения желчных протоков второй степени ИЛИ с ипсилатеральным поражением воротной вены с наличием (или отсутствием) атрофии ипсилатеральной доли печени;
- стадия T3 – опухоль поражает область слияния печечных протоков (конфлюенс) с наличием (или отсутствием) одностороннего расширения желчных протоков второй степени ИЛИ с наличием одностороннего расширения желчных протоков второй степени с контралатеральным поражением воротной вены, ИЛИ с наличием одностороннего расширения желчных протоков второй степени с атрофией контралатеральной доли печени, ИЛИ с наличием поражения основного ствола воротной вены или двустороннего ее поражения.

Помимо прогноза резектабельности данная классификация используется для оценки вероят-

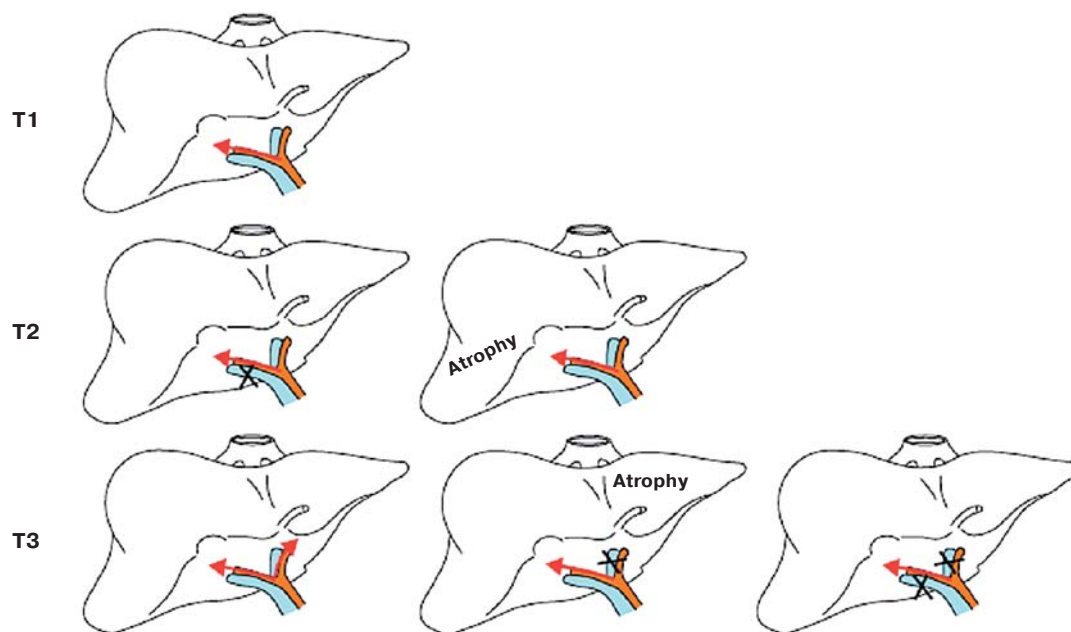
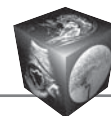


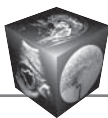
Рис. 2. MSKCC-классификация ХКЦ желчных протоков в области ворот печени [38].

ности развития метастазов и долгосрочной выживаемости больных.

Таким образом, основными классификациями ХКЦ в настоящее время являются TNM-классификация, а также классификации Bismuth–Corlette и MSKCC. Современное, 8-е издание Международной TNM-классификации основано на характеристиках первичной опухоли в зависимости от локализации и наличия регионарных и отдаленных метастазов является наиболее общепринятым для разработки методов лечения и определения прогноза заболевания. Классификация Bismuth–Corlette, характеризующая ХКЦ желчных протоков в области ворот печени, используется для определения вида и объема оперативного вмешательства. MSKCC-классификация ХКЦ проксимальных желчных протоков предназначена для оценки прогноза резектабельности, риска развития метастазов и долгосрочной выживаемости больных.

Список литературы

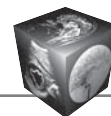
1. Khan S.A., Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Beck A., Elliott P., Thomas H.C. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J. Hepatol.* 2002; 37: 806–813.
2. Saha S.K., Zhu A.X., Fuchs C.S., Brooks G.A. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the US: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist.* 2016; 21: 594–599. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
3. Srija B., Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24: 349–356. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282fb9b3.
4. Shaib Y., El-Serag H.B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2004; 24: 115–125. DOI: 10.1055/s-2004-828889.
5. West J., Wood H., Logan R.F., Quinn M., Aithal G.P. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971–2001. *Br. J. Cancer.* 2006; 94: 1751–1758. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603127.
6. Bergquist A., von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015; 29: 221–232. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.003.
7. Bertuccio P., Bosetti C., Levi F., Decarli A., Negri E., La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1667–1674. DOI: 10.1093/annonc/mds652.
8. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz B.S.J., Youssef B.A.M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001; 234: 507–517.
9. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Онкоморфология печени. М.: Изд-во РГМУ, 2006. 252 с.
10. Chung Y.E., Kim M.J., Park Y.N., Choi J.Y., Pyo J.Y., Kim Y.C., Cho H.J., Kim K.A., Choi S.Y. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2009; 3: 683–700. DOI: 10.1148/rg.293085729.
11. Акинфиев Д.М., Бахмутова Е.Е., Беляков Г.А. и др. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи. М.: Радиология-пресс, 2010. 288 с.
12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Женева: ВОЗ, 2003. Т.1.
13. TNM classification of malignant tumours. Ed. J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz., Ch. Wittekind – 8th ed. NY: Wiley-Blackwell, 2017. 272 p.
14. AJCC cancer staging manual, eighth ed. Ed. chief M.B. Amin. Springer, 2017. 1024 p.



15. Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018; 15: 95–111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
16. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г. Восьмое издание Международной TNM-классификации злокачественных опухолей печени. *Медицинская визуализация.* 2017; 6: 41–48. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-6-41-48.
17. American College of Radiology. Quality and safety resources: Liver Imaging–Reporting and Data System. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>. Accessed April 22, 2012.
18. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Система LI-RADS при компьютерно-томографической диагностике гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация.* 2014; 6: 44–50.
19. Joo I., Lee J.M. Recent advances in the imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: value of gadoteric acid-enhanced MRI. *Liver Cancer.* 2016; 5: 67–87. DOI: 10.1159/000367750.
20. Kajiyama K., Maeda T., Takenaka K., Sugimachi K., Tsuneyoshi M. The significance of stromal desmoplasia in intrahepatic cholangiocarcinoma: a special reference of “scirrhous-type” and “nonscirrhous-type” growth. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 892–902.
21. Razumilava N., Gores G.J. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 13–21. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.09.009.
22. Joo I., Lee J.M., Yoon J.H. Imaging diagnosis of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma: Recent advances and challenges. *Radiology.* 2018; 288: 7–13. DOI: 10.1148/radiol.2018171187.
23. Park H.J., Kim Y.K., Park M.J., Lee W.J. Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion-weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma. *Abdom. Imaging.* 2013; 38: 793–801. DOI: 10.1007/s00261-012-9943-x.
24. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Дубова Е.А., Щёголев А.И. Сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по данным компьютерно-томографического и морфологического исследований. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013; 12: 9–15.
25. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щёголев А.И. Компьютерно-томографические характеристики степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация.* 2013; 1: 52–58.
26. Guglielmi A., Ruzzenente A., Campagnaro T., Pachera S., Conci S., Valdegamberi A., Sandri M., Iacono C. Prognostic significance of lymph node ratio after resection of perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2011; 13: 240–245. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00277.x.
27. Guglielmi A., Ruzzenente A., Bertuzzo F., Iacono C. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma location, number, or ratio of involved nodes. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2013; 2: 281–283. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.1769.
28. Ruzzenente A., Bagante F., Ardito F., Campagnaro T., Scoleri I., Conci S., Iacono C., Giulianti F., Guglielmi A. Comparison of the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Systems for perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2018; 164: 244–250. DOI: 10.1016/j.surg.2018.03.012.
29. Jun S.-Y., Sung Y.-N., Lee J.H., Park K.-M., Lee Y.-J., Hong S.-M. Validation of the Eighth American Joint Committee on Cancer Staging System for distal bile duct carcinoma. *Cancer Res. Treat.* 2018; mar 2. DOI: 10.4143/crt.2017.595.
30. Moon A., Choi D.W., Choi S.H., Heo J.S., Jang K.T. Validation of T stage according to depth of invasion and N stage subclassification based on number of metastatic lymph nodes for distal extrahepatic bile duct (EBD) carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e2064. DOI: 10.1097/MD.0000000000002064.
31. Kiriya M., Ebata T., Aoba T., Kaneoka Y., Arai T., Shimizu Y., Nagino M., Nagoya Surgical Oncology Group. Prognostic impact of lymph node metastasis in distal cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2015; 102: 399–406. DOI: 10.1002/bjs.9752.
32. Kang J.S., Lee S., Son D., Han Y., Lee K.B., Kim J.R., Kwon W., Kim S.W., Jang J.Y. Prognostic predictability of the new American Joint Committee on Cancer 8th staging system for distal bile duct cancer: limited usefulness compared with the 7th staging system. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2018; 25: 124–130. DOI: 10.1002/jhbp.520.
33. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am. J. Med.* 1965; 38: 241–256.
34. Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975; 140: 170–178.
35. Tsao J.I., Nimura Y., Kamiya J., Hayakawa N., Kondo S., Nagino M., Miyachi M., Kanai M., Uesaka K., Oda K., Rossi R.L., Braasch J.W., Dugan J.M. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann. Surg.* 2000; 232: 166–174.
36. Soares K.C., Kamel I., Cosgrove D.P., Herman J.M., Pawlik T.M. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014; 3: 18–34. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05.
37. Каштанова Н.Ю., Плетнева В.Ю., Гепалова Ю.Ю. Современный взгляд на проблему диагностики опухоли Клатскина (обзор литературы). *Медицинская визуализация.* 2016; 6: 52–61.
38. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz B.S.J., Youssef B.A.M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001; 234: 507–517.

References

1. Khan S.A., Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Beck A., Elliott P., Thomas H.C. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J. Hepatol.* 2002; 37: 806–813.
2. Saha S.K., Zhu A.X., Fuchs C.S., Brooks G.A. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the US: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist.* 2016; 21: 594–599. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
3. Sripa B., Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24: 349–356. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282fb9b3.
4. Shaib Y., El-Serag H.B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2004; 24: 115–125. DOI: 10.1055/s-2004-828889.



5. West J., Wood H., Logan R.F., Quinn M., Aithal G.P. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971–2001. *Br. J. Cancer*. 2006; 94: 1751–1758. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603127.
6. Bergquist A., von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015; 29: 221–232. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.003.
7. Bertuccio P., Bosetti C., Levi F., Decarli A., Negri E., La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1667–1674. DOI: 10.1093/annonc/mds652.
8. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz B.S.J., Youssef B.A.M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001; 234: 507–517.
9. Shchegolev A. I., Mishnev O. D. Oncomorphology liver. M.: Publishing RSSU, 2006; 252 p. (In Russian)
10. Chung Y.E., Kim M.J., Park Y.N., Choi J.Y., Pyo J.Y., Kim Y.C., Cho H.J., Kim K.A., Choi S.Y. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2009; 3: 683–700. DOI: 10.1148/rq.293085729.
11. Akinfiyev D.M., Bahmutova E.E., Beliakov G.A. Radiation diagnosis and minimally invasive treatment of mechanical jaundice. M.: Radiologia-press, 2010. 288 p. (In Russian)
12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Женева: ВОЗ, 2003. Т.1. (In Russian)
13. TNM classification of malignant tumours. Ed. J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz., Ch. Wittekind – 8th ed. NY: Wiley-Blackwell, 2017. 272 p.
14. AJCC cancer staging manual, eighth ed. Ed. chief M.B. Amin. Springer, 2017. 1024 p.
15. Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018; 15: 95–111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
16. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G. Eighth edition of the International TNM classification of malignant tumors of the liver. *Medical Visualization*. 2017; 6: 41–48. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-6-41-48. (In Russian)
17. American College of Radiology. Quality and safety resources: Liver Imaging–Reporting and Data System. Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>. Accessed April 22, 2012.
18. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. LIRADS system for computer-tomographic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Medical Visualization*. 2014; 6: 44–50. (In Russian)
19. Joo I., Lee J.M. Recent advances in the imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: value of gadoxetic acid-enhanced MRI. *Liver Cancer*. 2016; 5: 67–87. DOI: 10.1159/000367750.
20. Kajiyama K., Maeda T., Takenaka K., Sugimachi K., Tsuneyoshi M. The significance of stromal desmoplasia in intrahepatic cholangiocarcinoma: a special reference of “scirrhous-type” and “nonscirrhous-type” growth. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 892–902.
21. Razumilava N., Gores G.J. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 13–21. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.09.009.
22. Joo I., Lee J.M., Yoon J.H. Imaging diagnosis of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma: Recent advances and challenges. *Radiology*. 2018; 288: 7–13. DOI: 10.1148/radiol.2018171187.
23. Park H.J., Kim Y.K., Park M.J., Lee W.J. Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion-weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma. *Abdom. Imaging*. 2013; 38: 793–801. DOI: 10.1007/s00261-012-9943-x.
24. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Dubova E.A., Shchegolev A.I. Comparative analysis of vascularization degree of hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver according to computed tomography and morphological studies. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskix nauk*. 2013; 12: 9–15. (In Russian)
25. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. Characterize the degree of vascularization of hepatocellular carcinoma at spiral computed tomography. *Medical Visualization*. 2013; 1: 52–58. (In Russian)
26. Guglielmi A., Ruzzenente A., Campagnaro T., Pachera S., Conci S., Valdegamberi A., Sandri M., Iacono C. Prognostic significance of lymph node ratio after resection of perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2011; 13: 240–245. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00277.x.
27. Guglielmi A., Ruzzenente A., Bertuzzo F., Iacono C. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma location, number, or ratio of involved nodes. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2013; 2: 281–283. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.1769.
28. Ruzzenente A., Bagante F., Ardito F., Campagnaro T., Scoleri I., Conci S., Iacono C., Giuliani F., Guglielmi A. Comparison of the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Systems for perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2018; 164: 244–250. DOI: 10.1016/j.surg.2018.03.012.
29. Jun S.-Y., Sung Y.-N., Lee J.H., Park K.-M., Lee Y.-J., Hong S.-M. Validation of the Eighth American Joint Committee on Cancer Staging System for distal bile duct carcinoma. *Cancer Res. Treat.* 2018; mar 2. DOI: 10.4143/crt.2017.595.
30. Moon A., Choi D.W., Choi S.H., Heo J.S., Jang K.T. Validation of T stage according to depth of invasion and N stage subclassification based on number of metastatic lymph nodes for distal extrahepatic bile duct (EBD) carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e2064. DOI: 10.1097/MD.0000000000002064.
31. Kiriya M., Ebata T., Aoba T., Kaneoka Y., Arai T., Shimizu Y., Nagino M., Nagoya Surgical Oncology Group. Prognostic impact of lymph node metastasis in distal cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2015; 102: 399–406. DOI: 10.1002/bjs.9752.
32. Kang J.S., Lee S., Son D., Han Y., Lee K.B., Kim J.R., Kwon W., Kim S.W., Jang J.Y. Prognostic predictability of the new American Joint Committee on Cancer 8th staging system for distal bile duct cancer: limited usefulness compared with the 7th staging system. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2018; 25: 124–130. DOI: 10.1002/jhbp.520.
33. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am. J. Med.* 1965; 38: 241–256.
34. Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975; 140: 170–178.



35. Tsao J.I., Nimura Y., Kamiya J., Hayakawa N., Kondo S., Nagino M., Miyachi M., Kanai M., Uesaka K., Oda K., Rossi R.L., Braasch J.W., Dugan J.M. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann. Surg.* 2000; 232: 166–174.
36. Soares K.C., Kamel I., Cosgrove D.P., Herman J.M., Pawlik T.M. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014;3: 18–34. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.05.
37. Каштанова Н.Ю., Плетнева В.Ю., Гепалова Ю.Ю. Современный взгляд на проблему диагностики опухоли Клатскина (обзор литературы). *Медицинская визуализация.* 2016; 6: 52–61.
38. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz B.S.J, Youssef B.A.M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001; 234: 507–517.

Для корреспонденции*: Щеголев Александр Иванович – 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, патологоанатомическое отделение. Тел.: 8-495-531-44-44.

E-mail: ashegolev@oparina4.ru

Щеголев Александр Иванович – доктор мед. наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова” Минздрава России; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ГБОУ ВПО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Туманова Ульяна Николаевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова” Минздрава России, Москва.

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва.

Мишнёв Олеко Дмитриевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ГБОУ ВПО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

Contact*: Alexander I. Shchegolev – 117997 Moscow, Russia, Acedemika Oparina str., 4. Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Phone: +7-495-531-44-44. E-mail: ashegolev@oparina4.ru

Aleksandr I. Shchegolev – doct. of med. sci., Professor, Head of Morbid Anatomy of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Ministry of Healthcare; professor of the Department of pathological anatomy and clinical pathological anatomy of the medical faculty N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow.

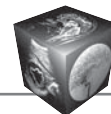
Ulyana N. Tumanova – cand. of med. sci., senior researcher, Department of Morbid Anatomy of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Ministry of Healthcare, Moscow.

Grigory G. Karmazanovsky – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, doct. of med. sci., Professor, Head of Radiology Department of A.V.Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Russian Ministry of Healthcare, Moscow.

Oleko D. Mishnev – doct. of med. sci., Professor, Head of the Department of pathological anatomy and clinical pathological anatomy of the medical faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow.

Поступила в редакцию 27.11.2018.
Принята к печати 24.12.2018.

Received on 27.11.2018.
Accepted for publication on 24.12.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-65-72

Ксантогранулематозный пиелонефрит в сочетании с замещающим липоматозом почки. КТ-диагностика. Случай из практики

Абович Ю.А.¹, Афукова О.А.^{1*}, Юдин А.Л.^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Россия

Coexistence xanthogranulomatous pyelonephritis with renal replacement lipomatosis. Computed tomography. Clinical case

Abovich Yu.A.¹, Afukova O.A.^{1*}, Yudin A.L.^{1, 2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Central Clinical Hospital Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Ксантогранулематозный пиелонефрит – относительно редкая форма хронического пиелонефрита. Для него характерно сочетание деструктивного и пролиферативного процессов с разрастанием в почке гранулематозной ткани с большим количеством липид-содержащих макрофагов, которые именуются ксантомными, или “пенистыми”, клетками. Замещающий липоматоз почки также является редким заболеванием, которое характеризуется пролиферацией жировой ткани почечного синуса и периренальной жировой ткани с выраженной атрофией почечной паренхимы. Это результат почечной атрофии, хронического воспаления, нефролитиаза или длительно текущего гидронефроза с пролиферацией жировой ткани в почечном синусе и паранефральной клетчатке. В статье представлено наблюдение сочетания вышеназванных патологических процессов у пациента 93 лет. По клиническим проявлениям и данным обследования ксантогранулематозный пиелонефрит может протекать под видом пионефроза, карбункула, абсцесса. Заслуженно это заболевание называют “great imitator” (“великий притворщик”), поскольку на сегодняшний день нет четких диагностических критериев, и диагноз устанавливается, как правило, в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ксантогранулематозный пиелонефрит, замещающий липоматоз, компьютерная томография.

Ссылка для цитирования: Абович Ю.А., Афукова О.А., Юдин А.Л. Ксантогранулематозный пиело-

нефрит в сочетании с замещающим липоматозом почки. КТ-диагностика. Случай из практики. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 65–72.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-65-72.

Xanthogranulomatous pyelonephritis is a relatively rare form of chronic pyelonephritis. It is characterized by combination of destructive and proliferative processes with proliferation in the kidney of granulomatous tissue with a large number of lipid-containing macrophages, which are called xanthomous or “foamy” cells. Replacement kidney lipomatosis is also a rare disease that is characterized by proliferation of adipose tissue of the kidney sinus and perirenal adipose tissue with pronounced atrophy of the renal parenchyma. This is the result of renal atrophy, chronic inflammation, nephrolithiasis or long-term current hydronephrosis with the proliferation of adipose tissue in the renal sinus and paranephric fiber. The article presents a case of combining the above-mentioned pathological processes in a patient of the 93-ies. According to clinical manifestations and examination data, xanthogranulomatous pyelonephritis can occur under the guise of pyonephrosis, carbuncle, abscess. Deservedly this disease is called “great imitator”, because today there are no clear diagnostic criteria, and the diagnosis is established, as a rule, in the postoperative period.

Key words: xanthogranulomatous pyelonephritis, replacement lipomatosis, computed tomography.



Recommended citation: Abovich Yu.A., Afukova O.A., Yudin A.L. Coexistence xanthogranulomatous pyelonephritis with renal replacement lipomatosis. Computed tomography. Clinical case. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 65–72. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-65-72.

Введение

Ксантогранулематозный пиелонефрит является относительно редкой формой хронического пиелонефрита. Для него характерно сочетание деструктивного и пролиферативного процессов с разрастанием в почке гранулематозной ткани с большим количеством липидсодержащих макрофагов, которые именуются ксантомными, или “пенистыми”, клетками [1].

Ксантогранулематозный пиелонефрит чаще всего встречается у женщин в возрасте 50–60 лет. В анамнезе у таких пациентов в преимущественном большинстве всех случаев наблюдаются обструктивная уропатия, нефролитиаз или хронический воспалительный процесс в почке [2, 3].

Замещающий липоматоз почки также является редким заболеванием, которое характеризуется пролиферацией жировой ткани почечного синуса и периренальной жировой ткани с выраженной атрофией почечной паренхимы. Данное патологическое состояние чаще имеет одностороннюю локализацию, связано с атрофией почечной паренхимы в результате длительно текущей мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита или почечного туберкулеза [4, 5].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редко встречающееся, но достаточно закономерное сочетание вышеуказанных патологических процессов, а именно ксантогранулематозного пиелонефрита и замещающего липоматоза почки.

Клиническое наблюдение

Больной Г., 93 лет, экстренно госпитализирован в урологическое отделение ГБУЗ ЦКБ РАН с диагнозом: “обострение хронического пиелонефрита и хронического цистита”. Жалобы на боли внизу живота, боли за грудиной, одышку, сильную слабость, отсутствие аппетита. 4 дня самостоятельно принимал антибиотики, боли несколько стихли, прогрессивно нарастала слабость. В анамнезе: посттравматическая атония мочевого пузыря; наложение цистостомы в 2005 г.; 2008 г. – камни правой почки; 2011 г. – камень мочевого пузыря. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа; хроническая обструктивная болезнь легких средней тяжести, ремиссия; тромбоз глубоких вен нижних конечностей; артериальная гипертензия III степени; желчнокаменная болезнь, холецистэктомия; хронический панкреатит, ремиссия.

Объективно: общее состояние средней тяжести; артериальное давление 110/60 мм рт.ст.; дыхание везикулярное, в нижних отделах справа жесткое; живот мягкий, безболезненный. Дополнительные образования в области почек не пальпируются; поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. При лабораторном обследовании: в анализе крови – лейкоциты $16,3 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ 22 мм/ч. Мочеотделение по цистостомическому дренажу 700 мл; моча мутная. Выполнена замена цистостомического дренажа. Начато проведение антибактериальной и инфузионной терапии. На 2-е сутки на фоне терапии состояние больного ухудшилось. Появился кашель с трудноотделяемой мокротой; дыхание жесткое; в нижние отделы легких не проводится; выслушиваются сухие хрипы. Поясничная область при поколачивании умеренно болезненна справа.

При ультразвуковом обследовании почек: размеры около 45×90 мм, контуры волнистые. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) значительно уплотнена, расширена и деформирована; в проекции лоханки определяется гиперэхогенная структура до 28 мм, вероятно, конкремент. Вплотную к контуру почки визуализируется гипоехогенное неоднородное образование размерами 114×75 мм с экзогенными участками неправильной формы, с нечеткими неровными контурами. В правой плевральной полости определяется жидкость объемом 600–800 мл.

Заключение: конкремент в правой почке; уплотнения ЧЛС; нефросклеротические изменения; гидронефротическая трансформация верхней половины правой почки. Эхопризнаки объемного образования в забрюшинном пространстве справа, вероятно, исходящего из правой почки (достоверно судить затруднительно). Правосторонний гидроторакс. Рекомендуется МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием.

При компьютерной томографии (КТ) органов живота и малого таза с внутривенным контрастированием почки нормально расположены. В правой почке (рис. 1) лоханка и верхняя чашечка выполнены конкрементом размерами $28 \times 21 \times 27$ мм, паренхима истончена, замедленно и слабо накапливает контрастный препарат. В отсроченную фазу контрастный препарат в верхней группе чашечек не определяется. Отмечается избыточное содержание жировой ткани в области расширенного почечного синуса. В периренальной клетчатке и мягких тканях спины справа определяется отграниченное многокамерное образование с жидкостным содержимым размерами $63 \times 70 \times 95$ мм с толстыми стенками, активно накапливающим контрастный препарат. Образование тесно прилежит к диафрагме справа. В плевральной полости справа жидкость до 800 мл. В левой почке кортико-медуллярная дифференцировка левой почки сохранена, зоны атипичного

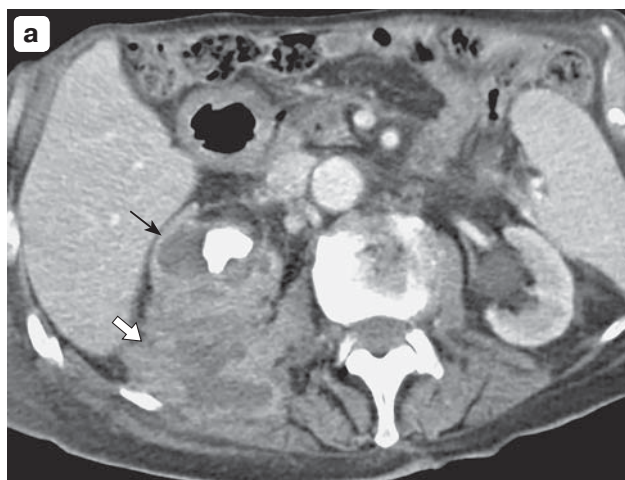
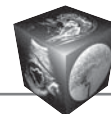


Рис.1. Пациент Г., 93 лет. Фрагменты компьютерных томограмм брюшной полости с внутривенным контрастированием. Ксантогранулематозный пиелонефрит. а – коралловидный конкремент в лоханке правой почки, расширенные чашечки, истончение паренхимы (тонкая черная стрелка). Многокамерное скопление жидкости с толстыми стенками в периренальной клетчатке и мягких тканях (стрелка); б – аксиальный срез на уровне нижнего полюса правой почки. Коралловидный конкремент в лоханке, истончение паренхимы почки, липоматоз синуса (тонкая черная стрелка). Многокамерное скопление жидкости в периренальной клетчатке и мягких тканях; в – фронтальная реконструкция по результатам КТ. Ксантаганулематозный пиелонефрит (тонкая черная стрелка), синусовый липоматоз (стрелка).

накопления контрастного препарата не выявлены. Выделение контрастного препарата левой почкой своевременное. Парапельвикальная киста левой почки диаметром 37 мм.

Заключение: коралловидный конкремент в лоханке правой почки, КТ-картина пиелита, ксантогранулематозного пиелонефрита правой почки IV стадии, липоматоза почечного синуса, гидроторакс справа.

При ретроспективном изучении данных КТ, выполненной пациенту семью годами ранее, данные изменения не выявляются, за исключением наличия коралловидного конкремента (рис. 2).

Несмотря на проводимую терапию, у пациента нарастала полиорганная недостаточность с угнетением сердечной деятельности и резким угнетением сознания (кома).

На 3-и сутки констатирована смерть пациента.

Данные макроскопического исследования: правая почка размерами 95 × 45 × 40 мм; фиброзная капсула утолщена, не отделяется. При выделении почки в паранефральной клетчатке в проекции верхнего полюса вскрыто полостное образование диаметром 65 мм, задняя стенка которого достигает квадратной мышцы поясницы, отграниченное волокнистой серой капсулой с шероховатой внутренней поверхностью грязно-серого, буро-серого цвета, заполненное вязким “сливкообразным” красно-серого цвета содержимым. Вязкое “сливкообразное” содержимое обнаруживается также в линейных полостях по ходу фиброзной, жировой капсулы почки, а также в полостном образовании (размером до 12 мм в диаметре) в проекции среднего сегмента. Паренхима правой почки истончена; в корковом веществе очаги апостематоза размерами 20 × 30 мм. В лоханке правой почки обнаружен коралловидный

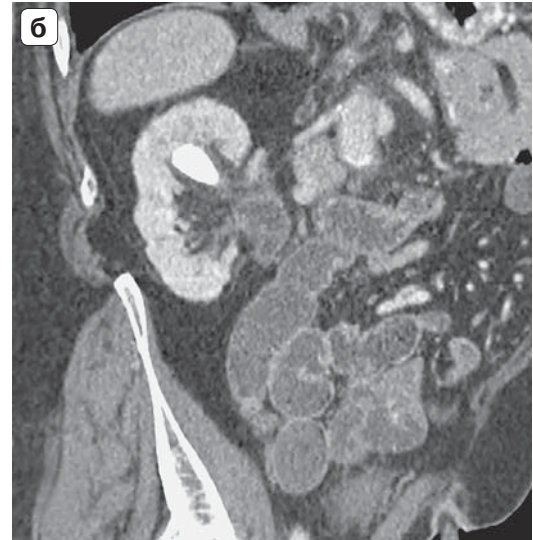
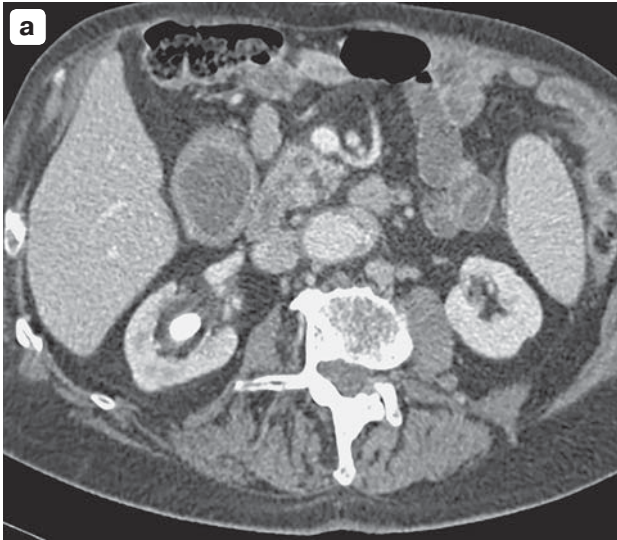


Рис. 2. Пациент Г. Фрагменты компьютерных томограмм, выполненных семью годами ранее. а – аксиальная проекция; б – фронтальная проекция. Конкремент в лоханке правой почки. Признаки пиелита. Отсутствие признаков ксантогранулематозного пиелонефрита и замещающего липоматоза.

камень размерами $28 \times 20 \times 12$ мм с распространением в верхнюю чашечку.

При гистологическом исследовании: просвет канальцев расширен, заполнен гомогенным эозинофильным содержимым; тотальный склероз групп клубочков; гиалиноз стромы с диффузной полиморфно-ядерной инфильтрацией по типу ксантогранулематозного пиелонефрита, фокусы абсцедирования. Почечная паренхима атрофична, окружена жировой тканью, заполняющей почечный синус (синусовый липоматоз).

Обсуждение

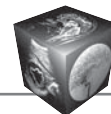
Ксантогранулематозный пиелонефрит – это своеобразная агрессивная форма интерстициального нефрита, включающая гнойно-деструктивный и пролиферативный процессы в почке с образованием гранулематозной ткани. Эта ткань содержит множество макрофагов, нагруженных липидами, которые именуются ксантомными, или “пенистыми”, клетками [1–3]. По клиническим проявлениям и данным обследования ксантогранулематозный пиелонефрит может протекать под видом пионефроза, карбункула, абсцесса. Заслуженно это заболевание называют “great imitator” (“великий притворщик”), поскольку на сегодняшний день нет четких диагностических критериев, и диагноз устанавливается, как правило, в послеоперационном периоде [6]. Согласно морфологической классификации, выделяют диффузную и очаговую форму заболевания. Диффузный ксантогранулематозный пиелонефрит характеризуется поражением всех структур почки с полным замещением паренхимы ксантогранулематозной

тканью наряду с деструкцией ЧЛС. Макроскопически картина напоминает картину пионефроза. При очаговой (опухолевидной) форме патологическая ткань формируется в почке локально в виде одного или нескольких опухолеподобных узлов [7].

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирована диффузная форма ксантогранулематозного пиелонефрита с практически полным замещением почечной паренхимы множественными многокамерными скоплениями неоднородного содержимого и распространением до правой поясничной мышцы.

Развитию ксантогранулематозного пиелонефрита зачастую предшествует длительная малоэффективная антибактериальная терапия хронического пиелонефрита, развивающегося чаще всего на фоне неполной обструкции мочевых путей; нарушения внутривисочечной уро- и гемодинамики. Особенно часто ксантогранулематозный пиелонефрит наблюдается при коралловидных камнях [1–4, 7]. Таким образом, в рассматриваемом клиническом наблюдении имели место predisposing факторы: длительно текущий рецидивирующий воспалительный процесс, коралловидный камень правой почки.

Липоматоз почечного синуса (фибролипоматоз) – редко встречающийся процесс, преимущественно у пациентов пожилого возраста, клинически не имеющий специфических проявлений. Это результат почечной атрофии, хронического воспаления, нефролитиаза или длительно текущего гидронефроза с пролиферацией жировой ткани



в почечном синусе. Жировая ткань может разрастаться и в паранефральную клетчатку, а патологический процесс в таких случаях имеет название “замещающий липоматоз почки” (“renal replacement lipomatosis”) [5, 8, 9]. Синусовый липоматоз считается начальным проявлением замещающего липоматоза почки.

При ретроспективном изучении данных КТ пациента, выполненной семью годами ранее, в лоханке уже отмечается сформированный коралловидный камень, однако паренхима почки сохранена, хорошо накапливает контрастное вещество. Признаков ксантогранулематозного пиелонефрита, а также замещающего почечного липоматоза на тот момент нет. По данным литературы, дистрофические, деструктивные процессы в почечной паренхиме на фоне коралловидных камней зачастую прогрессируют, что приводит к патологическому разрастанию как ксантогранулематозных узлов, так и жировой ткани [1–5].

Лучевая диагностика

Для типичной ультразвуковой картины диффузного ксантогранулематозного пиелонефрита характерно увеличение почки, нарушение почечной архитектоники из-за множественных жидкостных скоплений с тенденцией к слиянию. В некоторых случаях можно выявить неоднородное содержимое, соответствующее гнойному расплавлению. У части пациентов с ксантогранулематозным пиелонефритом описана ультразвуковая картина в виде полного замещения паренхимы почки массивным гетерогенным жидкостным компонентом. Однако фокальная форма ксантогранулематозного пиелонефрита по ультразвуковой картине неотличима от солидно-кистозидной опухоли, а также абсцесса [10].

В представленном клиническом наблюдении ультразвуковое исследование (УЗИ) оказалось недостаточно информативным: по результатам УЗИ вместо хронического воспалительного процесса в почке было заподозрено образование забрюшинного пространства. И действительно, ультразвуковой метод имеет ряд ограничений для диагностики как ксантогранулематозного пиелонефрита, так и замещающего липоматоза почки. В первую очередь УЗИ не дает возможности в полной мере оценить распространение патологического процесса в забрюшинное пространство. Кроме того, сложности возникают при диагностике жировых скоплений в области синуса. С другой стороны, УЗИ с легкостью позволяет визуализировать жидкостные скопления и наличие почечных конкрементов. Для более полной оценки патоло-



Рис. 3. Фрагмент компьютерной томограммы в аксиальной проекции. Паренхиматозно-выделительная фаза исследования. Типичные признаки ксантогранулематозного пиелонефрита – симптом “след лапы медведя”: коралловидный конкремент в нерасширенной лоханке (тонкая черная стрелка), расширенные чашечки, не заполняющиеся контрастным препаратом (стрелка), истончение паренхимы почки.

гических изменений при рассматриваемых нозологиях большую роль играет применение МСКТ.

При проведении МСКТ типичным признаком ксантогранулематозного пиелонефрита является увеличение размеров почки со сглаженностью контуров и относительным сохранением формы [7, 10–12]. Более чем в половине всех случаев определяется коралловидный камень в лоханке. Для ксантогранулематозного пиелонефрита характерны периферическое распределение жидкостных скоплений, соответствующее расширенным чашечкам, и спазмированная или спавшаяся лоханка, выполненная конкрементом, – симптом “след лапы медведя” (рис. 3, другой пациент, собственное наблюдение).

В структуре почки выявляются нечетко очерченные зоны пониженной плотности +10... +20 НУ, соответствующие расширенным чашечкам, при этом участки жировой плотности для ксантогранулематозного пиелонефрита не характерны. Обычно определяются истончение, атрофия почечной паренхимы, что хорошо продемонстрировано в нашем наблюдении. В представленном клиническом примере, кроме того, ясно видно распространение патологического процесса за пределы почки, что является чрезвычайно характерным для ксантогранулематозного пиело-

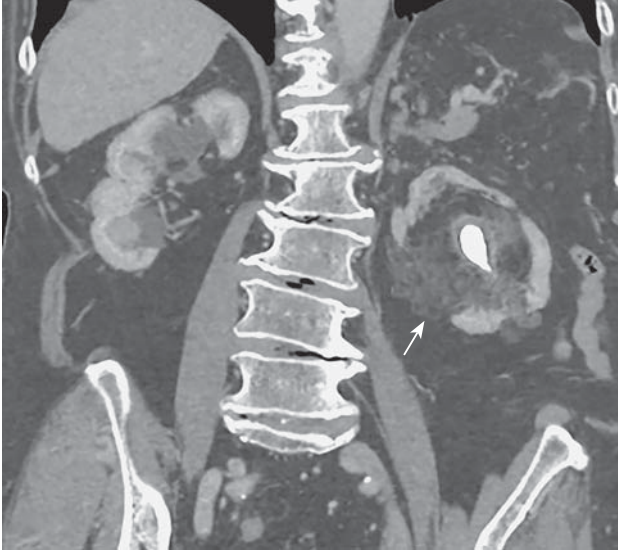


Рис. 4. Фрагмент компьютерной томограммы во фронтальной проекции. Типичные признаки замещающего липоматоза почки: коралловидный конкремент в нерасширенной лоханке, признаки пиелита, выраженное истончение паренхимы почки, избыточное количество жировой клетчатки повышенной плотности в синусе почки и параренальной клетчатке.

нефрита. В соответствии со степенью экстраренального распространения различают 4 стадии процесса. I стадия определяется локализацией ксантогранулематозного пиелонефрита в пределах почечной паренхимы. Во II стадии отмечается периренальное распространение. III стадия характеризуется не только пери-, но и параренальным компонентом. Зачастую можно увидеть гетерогенность и асимметричное увеличение прилежащей поясничной мышцы. При IV стадии может возникнуть повреждение задней брюшной стенки. В нашем клиническом наблюдении можно диагностировать ксантогранулематозный пиелонефрит IV стадии с выраженным экстраренальным компонентом и распространением в мягкие ткани спины. Абсцессы и фистулы также описаны в литературе и часто наблюдаются при далеко зашедшем процессе [13].

КТ-признаком замещающего почечного липоматоза является выраженное истончение почечной паренхимы, схожее с выявляемым при ксантогранулематозном пиелонефрите [13–15]. У описанного выше пациента на компьютерных томограммах отмечены участки жировой ткани в проекции почечного синуса – характерные места жировых скоплений. Локализованный липоматоз почечного синуса, как в нашем наблюдении, обычно хорошо диагностируется при КТ. Однако при визуализации более плотной жировой ткани,

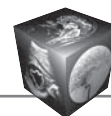
а также при наличии выраженного экстраренального компонента необходимо проводить дифференциальную диагностику в первую очередь с низкодифференцированной липосаркомой [15, 16]. Описаны случаи распространенного замещающего липоматоза почки (рис. 4, другой пациент, собственное наблюдение). Зачастую в таких случаях жировая ткань может быть представлена неоднородной массой с включениями жидкостной и даже мягкотканной плотности. Данный процесс не только при КТ, но и при макроскопическом исследовании неотличим от диффузного ксантогранулематозного пиелонефрита, а точный диагноз устанавливается после гистологического исследования [17].

Заключение

В данном клиническом наблюдении представлен редкий случай сочетания осложненного ксантогранулематозного пиелонефрита и замещающего липоматоза одной и той же почки с коралловидным конкрементом в лоханке. Вышеописанные патологические состояния имеют общую этиологию и патогенез, неспецифические клинические проявления. Данные процессы зачастую односторонние и возникают на фоне наличия в почке коралловидного камня и нарушения нормальной уродинамики. МСКТ в нашем случае позволила установить правильный диагноз, оценить экстраренальный компонент, поражение окружающих тканей и органов, распространенность патологических процессов, что было подтверждено данными патоморфологического исследования.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Григорьев Н.А., Ганзен Т.Н. Ксантогранулематозный пиелонефрит. М.: Медицина, 2000. 128 с.
2. Аляев Ю.Г., Григорьев Н.А. Ксантогранулематозный пиелонефрит: современный взгляд на проблему. *Врач*. 2009; 4: 8–12.
3. Неймарк А.И., Павловская З.А. Наш опыт диагностики и лечения больных ксантогранулематозным пиелонефритом. *Казанский медицинский журнал*. 2008; 89 (4): 472–475.
4. Sawazaki H., Araki D., Miyata K., Ito K. Massive Renal Replacement Lipomatosis With Foci of Xanthogranulomatous Pyelonephritis in a Horseshoe Kidney. *Urology Case Reports*. 2017; 13: 45–47. DOI: 10.1016/j.eucr.2016.10.014.
5. Ambos M.A., Bosniak M.A., Gordon R., Madayag M.A. Replacement lipomatosis of the kidney. *Am. J. Roentgenol*. 1978; 130: 1087–1091. DOI: 10.2214/ajr.130.6.1087.
6. Bruno Van Vlem, Jean-Marie Billiow. Xanthogranulomatous pyelonephritis. *N. Engl. J. Med*. 2000; 342:1572. DOI: 10.1056/NEJM200005253422105.
7. D'ippolito G., Tokechi D., Shigueoka D.C., Ajzen S. Tomographic aspects of xanthogranulomatous pyelo-



- nephritis and related complications. *Sao Paulo Medical J. RPM.* 1996; 114 (1): 1091–1096.
DOI: 10.1590/S1516-3180199600010000.
8. Tanuj M., Hetal P., Dattu V., Kunjan S., Viral P. Renal replacement lipomatosis “too much fat at wrong place”. *Global J. Res. Analysis.* 2015; 4 (4): 1–2.
DOI: 10.15373/22778160.
 9. Sanjib Kumar Das. A rare case of incidentally detected renal replacement lipomatosis. *Imaging Med.* 2017; 9 (4): 77–79.
 10. Kim J. Ch. US and CT findings of xanthogranulomatous pyelonephritis. *Clin. Imaging.* 2001; 25 (2): 118–121.
DOI: 10.1016/S0899-7071(01)00262-5.
 11. Rajesh A., Jakanani G., Mayer N., Mulcahy K. Computed Tomography Findings in Xanthogranulomatous Pyelonephritis. *J. Clin. Imaging Sci.* 2011; 1: 45.
DOI: 0.4103/2156-7514.84323.
 12. Loffroy R., Guiu B., Watfa J. et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis in adults: clinical and radiological findings in diffuse and focal forms. *Clin. Radiol.* 2007; 62 (9): 884–890. DOI: 10.1016/j.crad.2007.04.008.
 13. Guy Aristide B., Eric Patrick S., Agnes E., Daniel H.E., Bernadette N.N. Xanthogranulomatous Pyelonephritis with Spontaneous Nephrocutaneous Fistula. *JSM Clin. Case Rep.* 2016; 4 (2): 1099.
DOI: 10.4111/kju.2008.49.12.1158.
 14. Luca Apicella, Gianfranco Vallone, Sossio Vitale, Gianluca Garofalo, Luig Russo, Riccardo Gallo, Stefano Federico, Massimo Sabbatini. Renal sinus lipomatosis in transplanted kidneys: an unusual clinical case. *Case Rep. Transplant.* 2011, Article ID 161759, 3 p.
DOI: 10.1155/2011/161759.
 15. Kullendorff B., Nyman U., Aspelin P. Computed tomography in renal replacement lipomatosis. *Acta Radiol.* 1987; 8 (4): 447–450.
DOI: 10.3109/02841858709177379.
 16. Sakata Y.1., Kinoshita N., Kato H., Yamada Y., Sugimura Y. Coexistence of renal replacement lipomatosis with xanthogranulomatous pyelonephritis. *Int. J. Urol.* 2004; 11 (1): 44–46.
 17. Khan M., Nazir S.S., Ahangar S., Farooq Qadri S.J., Salroo N.A. Total renal replacement lipomatosis. *Int. J. Surg.* 2010; 8: 263–265. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.02.009.

References

1. Aliaev Iu.G., Grigorev N.A., Ganzen T.N. Xanthogranulomatous pyelonephritis. M.: Medicina, 2000. 128 p. (In Russian)
2. Aliaev Iu.G., Grigorev N.A. Xanthogranulomatous pyelonephritis: modern view of the problem. *Vrach.* 2009; 4: 8–12. (In Russian)
3. Neimark A.I., Pavlovskaja Z.A. Our experience of diagnostics and treatment of patients with xanthogranulomatous pyelonephritis. *Kazan medical magazine.* 2008; 89 (4): 472–475. (In Russian)
4. Sawazaki H., Araki D., Miyata K., Ito K. Massive Renal Replacement Lipomatosis With Foci of Xanthogranulomatous Pyelonephritis in a Horseshoe Kidney. *Urology Case Reports.* 2017; 13: 45–47.
DOI: 10.1016/j.eucr.2016.10.014.
5. Ambos M.A., Bosniak M.A., Gordon R., Madayag M.A. Replacement lipomatosis of the kidney. *Am. J. Roentgenol.* 1978; 130: 1087–1091. DOI: 10.2214/ajr.130.6.1087.

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ВИДАР
МЕДИЦИНСКАЯ
ЛИТЕРАТУРА

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

<http://vidar.ru/>



Интернет-магазин Издательства «Видар» предлагает своим покупателям профессиональную медицинскую литературу по издательским ценам!

Мы предлагаем вам несколько вариантов доставки: самовывоз, доставка курьером по Москве, доставка почтой в другие регионы.

Ждем Вас на нашем интернет-ресурсе. Также вы сможете оформить подписку на еще не вышедшие издания и купить их по более выгодной цене!

Контакты:

+7-495-768-0434; +7-495-589-8660



6. Bruno Van Vlem, Jean-Marie Billiow. Xanthogranulomatous pyelonephritis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342:1572. DOI: 10.1056/NEJM200005253422105.
7. D'ippolito G., Tokechi D., Shigueoka D.C., Ajzen S. Tomographic aspects of xanthogranulomatous pyelonephritis and related complications. *Sao Paulo Medical J. RPM.* 1996; 114 (1): 1091–1096. DOI: 10.1590/S1516-3180199600010000.
8. Tanuj M., Hetal P., Dattu V., Kunjan S., Viral P. Renal replacement lipomatosis “too much fat at wrong place”. *Global J. Res. Analysis.* 2015; 4 (4): 1–2. DOI: 10.15373/22778160.
9. Sanjib Kumar Das. A rare case of incidentally detected renal replacement lipomatosis. *Imaging Med.* 2017; 9 (4): 77–79.
10. Kim J. Ch. US and CT findings of xanthogranulomatous pyelonephritis. *Clin. Imaging.* 2001; 25 (2): 118–121. DOI: 10.1016/S0899-7071(01)00262-5.
11. Rajesh A., Jakanani G., Mayer N., Mulcahy K. Computed Tomography Findings in Xanthogranulomatous Pyelonephritis. *J. Clin. Imaging Sci.* 2011; 1: 45. DOI: 0.4103/2156-7514.84323.
12. Loffroy R., Guiu B., Watfa J. et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis in adults: clinical and radiological findings in diffuse and focal forms. *Clin. Radiol.* 2007; 62 (9): 884–890. DOI: 10.1016/j.crad.2007.04.008.
13. Guy Aristide B., Eric Patrick S., Agnes E., Daniel H.E., Bernadette N.N. Xanthogranulomatous Pyelonephritis with Spontaneous Nephrocutaneous Fistula. *JSM Clin. Case Rep.* 2016; 4 (2): 1099. DOI: 10.4111/kju.2008.49.12.1158.
14. Luca Apicella, Gianfranco Vallone, Sossio Vitale, Gianluca Garofalo, Luigi Russo, Riccardo Gallo, Stefano Federico, Massimo Sabbatini. Renal sinus lipomatosis in transplanted kidneys: an unusual clinical case. *Case Rep. Transplant.* 2011, Article ID 161759, 3 p. DOI: 10.1155/2011/161759.
15. Kullendorff B., Nyman U., Aspelin P. Computed tomography in renal replacement lipomatosis. *Acta Radiol.* 1987; 8 (4): 447–450. DOI: 10.3109/02841858709177379.
16. Sakata Y.1., Kinoshita N., Kato H., Yamada Y., Sugimura Y. Coexistence of renal replacement lipomatosis with xanthogranulomatous pyelonephritis. *Int. J. Urol.* 2004; 11 (1): 44–46.
17. Khan M., Nazir S.S., Ahangar S., Farooq Qadri S.J., Salroo N.A. Total renal replacement lipomatosis. *Int. J. Surg.* 2010; 8: 263–265. DOI: 10.1016/j.ijso.2010.02.009.

Для корреспонденции*: Афукова Ольга Анатольевна – 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: +7-905-545-19-88. E-mail: columnna@rambler.ru

Абович Юлия Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

Афукова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

Юдин Андрей Леонидович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии РНИМУ имени Н.И. Пирогова, врач-рентгенолог Центральной клинической больницы Российской академии наук, Москва.

Contact*: Olga A. Afukova – 117321 Moscow, Ostrovityanova str., 1. Phone: +7-905-545-19-88. E-mail: columnna@rambler.ru

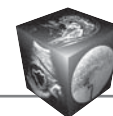
Yulia A. Abovich – cand. of med. sci., Associate Professor of Department of radiation diagnostics and therapy at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow.

Olga A. Afukova – cand. of med. sci., Associate Professor of Department of radiation diagnostics and therapy at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow.

Andrey L. Yudin – doct. of med. sci., Professor, Head of Radiology department Pirogov Russian National Research Medical University, Head of Radiology department, radiologist of Central Clinical Hospital Russian Academy of Science, Moscow.

Поступила в редакцию 03.07.2018.
Принята к печати 06.11.2018.

Received on 03.07.2018.
Accepted for publication on 06.11.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-73-83

Артериовенозные мальформации почек: диагностика и лечение

Аскерова А.Н.^{1*}, Степанова Ю.А.^{1, 2}, Зотиков А.Е.¹,
Ивандаев А.С.¹, Кармазановский Г.Г.^{1, 2}

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Renal arteriovenous malformations: diagnosis and treatment

Askerova A.N.^{1*}, Stepanova Yu.A.^{1, 2}, Zotikov A.E.¹,
Ivandaev A.S.¹, Karmazanovsky G.G.^{1, 2}

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Почечная артериовенозная мальформация (ABM) является сравнительно редкой мальформацией, составляющей до 1% всех ABM. Различают врожденные и приобретенные, травматические и атравматические почечные ABM, которые могут являться причинами массивной гематурии, боли, забрюшинного кровоизлияния и сердечной недостаточности. Неинвазивные методы исследования, такие как УЗИ, МСКТ и МРТ, широко используются для диагностики данной патологии, однако “золотым стандартом” диагностики почечных ABM по-прежнему остается ангиография. Преимуществом ангиографии по сравнению с другими методами является возможность одновременного лечения таких пациентов. Лечение почечных ABM может включать эндоваскулярное разобщение артериовенозного свища или открытое оперативное вмешательство, в том числе с использованием техники *ex vivo*. Выбор метода лечения основывается на общем состоянии больного и характеристиках почечной ABM.

Ключевые слова: почка, артериовенозные мальформации, аневризма, диагностика, УЗИ, КТ, ангиография.

Ссылка для цитирования: Аскерова А.Н., Степанова Ю.А., Зотиков А.Е., Ивандаев А.С., Кармазановский Г.Г. Артериовенозные мальформации почек: диагностика и лечение. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 73–83. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-73-83.

Renal arteriovenous fistula is a comparatively rare malformation that accounts for < 1% of all arteriovenous fistulas

malformations. Renal ANM are divided into congenital or acquired, traumatic and nontraumatic, that can cause massive hematuria, pain, retroperitoneal hemorrhage, and heart failure. Non-invasive imaging modalities, including US, MDCT and MRI, are widely used to diagnose this pathology, but the gold standard for the diagnosis of renal AVM remains angiography. The advantage of angiography in comparison with other methods is the possibility of simultaneous treatment of such patients. The treatment of renal AVM can include endovascular dissociation of the arteriovenous fistula or an open operation, including the using of *ex vivo* techniques. The choice of method of the treatment is based on the general patient status and the characteristics of renal arteriovenous malformation.

Key words: kidney, arteriovenous malformations, aneurysm, diagnosis, US, CT, angiography.

Recommended citation: Askerova A.N., Stepanova Yu.A., Zotikov A.E., Ivandaev A.S., Karmazanovsky G.G. Renal arteriovenous malformations: diagnosis and treatment. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 73–83. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-73-83.

Введение

Почечные артериовенозные мальформации (ABM), впервые описанные в 1928 г. М.Е. Valera, представляют собой аномальные связи между внутрипочечной артериальной и венозной систе-



мами [1–5]. Наиболее частыми первичными проявлениями почечных АВМ являются гипертензия и гематурия.

Почечные АВМ встречаются редко (примерно 0,04–1% от общей численности населения [6–12]), тем не менее истинная распространенность может возрастать по мере увеличения частоты случайно выявленных изменений.

АВ-фистулы могут быть врожденными, приобретенными (ятрогенными) или идиопатическими, во многих случаях протекают бессимптомно [2, 3]. Идиопатические почечные АВ-свищи имеют рентгенологические характеристики приобретенных свищей, но идентифицировать их причину не представляется возможным. Они могут быть связаны с наличием аневризм почечных артерий (расположенных интрапаренхиматозно), которые внедряются в близлежащую вену. Чаще всего термин “АВМ” относится к врожденному типу пороков развития, приобретенные почечные АВ-аномалии часто называют почечными АВ-свищами.

Несмотря на слабовыраженную клиническую картину, данная патология приводит к таким серьезным жизнеугрожающим осложнениям, как сердечная и почечная недостаточность и разрыв АВ-аневризм. Таким образом, проблема диагностики почечных АВМ является актуальной по сей день и направлена на своевременное выявление заболевания и подбор метода лечения.

Специальные протоколы мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) представляются особенно многообещающими в качестве минимально инвазивного способа улучшения классификации почечных образований. Кроме того, усовершенствования в области магнитно-резонансной томографии (МРТ), магнитно-резонансной ангиографии (МРА) и ультразвуковой доплерографии (УЗИ) могут снизить необходимость использования йодсодержащих контрастных веществ.

Лечение должно быть подобрано индивидуально к каждому пациенту. Эндоваскулярная эмболизация применяется с середины 1970-х годов и предпочтительна для лечения симптоматических АВМ. Нефрэктомия и резекция почки являются инвазивными вариантами лечения.

Классификация почечных АВ-шунтов. Почечные АВМ могут быть врожденными и приобретенными. Описано 2 подтипа врожденных почечных АВМ: варикозный и аневризматический [7, 13]. Варикозный тип почечных АВМ визуализируется в виде множественных мелких расширенных АВ-свищей с многочисленными питающими артериями и дренирующими венами. Аневризматический тип почечных АВМ представляет собой одну питающую артерию и одну дренирующую вену.

Врожденные АВМ составляют 75–80% всех почечных АВМ, обычно представлены варикозным типом и чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин (соотношение мужчин и женщин: 1 : 2) в возрасте от 20 до 40 лет, в основном поражается правая почка [9, 14, 15]. Приобретенные почечные АВМ бывают в основном аневризматического типа, составляют менее 1/3 всех почечных АВМ [16]. В зависимости от этиологии различают идиопатические или вторичные приобретенные почечные АВМ. Идиопатические почечные АВМ могут развиваться вследствие воздействия злокачественных новообразований, воспалительных процессов, фиброзно-мышечной дисплазии, расслоения артерии и формирования шунта между ранее существующей почечной аневризмой и смежными почечными сегментарными венами [7, 16]. Причиной вторичных почечных АВМ являются ятрогенные повреждения, такие как биопсия почек, перкутанная нефростомия или нефрэктомия, проникающая почечная травма (пулевые или колотые раны) или тупая почечная травма, полученная во время аварии или падения [3, 17]. Среди них биопсия почек является наиболее распространенной причиной вторичных АВМ, варьируя от 7,4–11% по данным M. Maruno и соавт. [7, 18] до 50% по данным M.R. Wakefield и соавт. [14].

АВ-шунты бывают травматические и атравматические. S.K. Cho и соавт. предложили делить атравматические АВМ конечностей и туловища на 4 типа (в 3-м типе 2 подтипа) в зависимости от ангиографических признаков [7, 19]. Они классифицировали мальформации по трем типам согласно ангиографической морфологии (рис. 1):

- тип I – одна или несколько артерий (менее четырех), шунтирующих в одну дренирующую вену;
- тип II – несколько артериол, шунтирующих в одну дренирующую вену;
- тип III – множественные шунты между артериолами и венами, образующие сложную сосудистую сеть;
- тип III – может быть далее разделен на 2 подтипа в зависимости от размера свищевых каналов (IIIa – нерасширенные, IIIb – расширенные).

Однако, по данным M. Maruno и соавт., возникла некоторая путаница при использовании данной классификации в клинической практике [7]. Например, АВ-шунты с множественными извитыми питающими артериями, шунтирующими в единственный расширенный венозный аневризматический мешок, не могли быть корректно классифицированы по данной схеме. Поэтому M. Maruno и соавт. предложили применять модифицированную классификацию S.K. Cho для атравматических АВ-шунтов (см. таблицу).

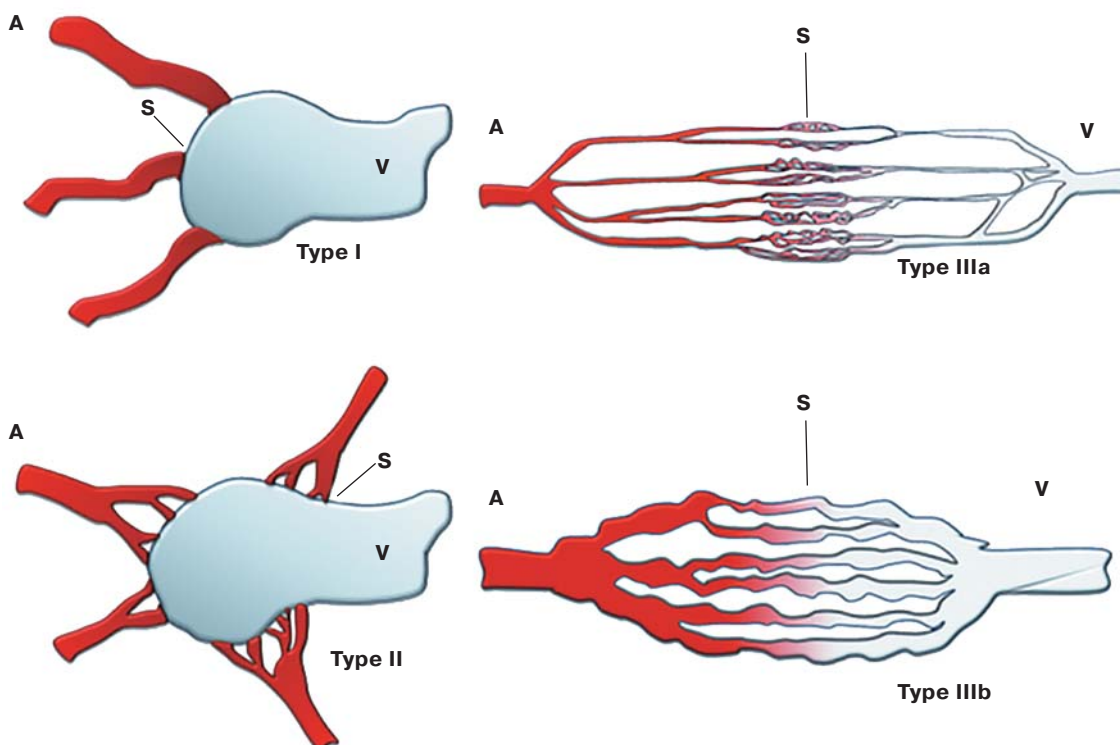
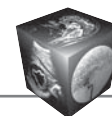


Рис. 1. Схема ангиографической классификации почечных АВ-шунтов (А – артериальная часть свища, V – венозная часть свища, S – шунт) (приведено по S.K. Cho и соавт. [19]).

Клиническая картина

Клиническая картина вариабельна: от бессимптомного течения до явлений гематурии (из-за разрыва мелких венул в чашечках вследствие аномально повышенного внутрисосудистого давления), гипертензии (из-за стимуляции ренин-ангиотензиновой системы), боли (из-за обструкции почечной коллекторной системы тромбом) и шума в боковых отделах живота, паранефральной гематомы и сердечной недостаточности (из-за высокого выброса крови) [1, 20]. Наиболее частой клинической картиной (в 75% случаев) является макро- или микрогематурия [21]. Гематурия возникает

из-за диспластического разрыва сосудов в собирательной системе и может стать опасной для жизни в случае серьезной кровопотери. Тяжесть гематурии не зависит от размера поражения; даже небольшие почечные АВМ могут привести к серьезной кровопотере, если они расположены вблизи собирательной системы почки. Если кровопотеря медленная, могут образоваться сгустки, которые блокируют собирательную систему, что приводит к обструкции мочеиспускания и болям в боку [21].

В редких случаях у пациента может возникнуть гипотензия из-за кровоизлияния, вызванного АВМ. Также было обнаружено, что АВМ ухудшают

Модифицированная классификация почечных АВМ

Виды АВ-шунта		Ангиографические характеристики			
Травматические почечные АВ-шунты		Формирование свища между одной артерией и одной дренирующей веней Сопутствующие псевдоаневризмы (часто)			
Атравматические почечные АВ-шунты	Тип I	Одна или несколько артерий, шунтирующих в одну расширенную дренирующую вену			
	Тип II	Несколько артериол, шунтирующих в одну расширенную дренирующую вену			
	Тип III	Множественные шунты между артериолами и венулами, образующие сложную сосудистую сеть	Тип IIIa	Нерасширенные свищевые каналы	
			Тип IIIb	Расширенные свищевые каналы	

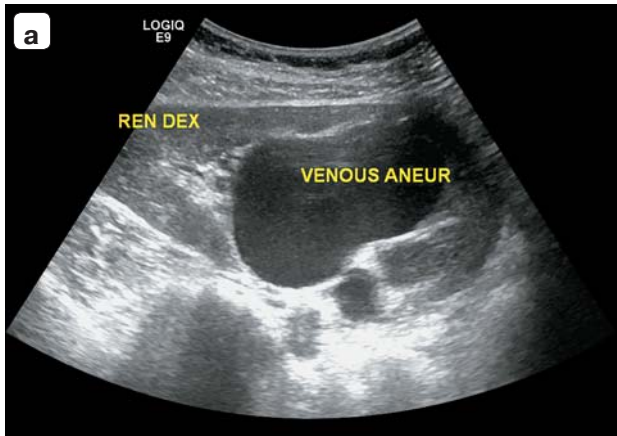
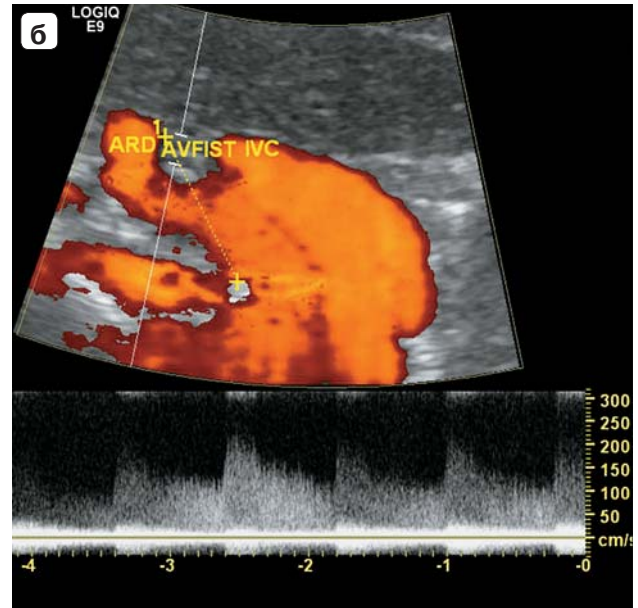


Рис. 2. Артериовенозная мальформация правой почки, УЗ-изображения. а – В-режим, в воротах почки определяется аневризма правой почечной вены (VENOUS ANEUR – аневризма, REN DEX – правая почка); б – режим ЭОДС и СДСЧ, кровотоков в зоне артериовенозного свища (AVFIST – артериовенозная фистула, ARD – правая почечная артерия, IVC – нижняя полая вена).



функцию почек у пациентов с хроническим заболеванием почек [22]. Застойная сердечная недостаточность обычно наблюдается в случаях с относительно большими врожденными свищами. Однако, по мнению А. Thayaragan и соавт., приобретенные АВМ чаще вызывают сердечно-сосудистые нарушения [23].

Инструментальные методы исследования

УЗИ. Оценка с помощью ультразвука (УЗИ) с использованием 2–4 МГц абдоминального конвексного датчика может служить первоначальным методом исследования в некоторых случаях [24]. УЗИ в режиме дуплексного сканирования полезно для скрининга почечных АВ-шунтов, особенно после биопсии почки. Почечные АВМ представляют собой гипоехогенные образования в В-режиме и васкуляризированные образования при цветовом доплеровском картировании с высокоскоростным турбулентным потоком (до 60 см/с) (рис. 2) [11, 24]. Небольшие АВ-шунты зачастую не визуализируются при серошкальном УЗИ, тогда как большие АВМ представляют собой кистозные или трубчатые анэхогенные структуры, которые могут быть пульсирующими и не должны быть неправильно трактованы как кистозные образования почек. Высокая скорость кровотока вызывает вибрацию периваскулярных мягких тканей, которые приобретают зернистость [7]. При спектральном анализе в АВ-фистуле можно наблюдать высокую скорость кровотока, пониженное артериальное сопротивление и артериальный тип волн в почечной

вене [1]. Турбулентный поток с артериальным спектром также может быть обнаружен в нижней полой вене, если АВМ с высокой скоростью кровотока расположена в правой почке. Если АВМ определяется в левой почке, может отмечаться расширение ипсилатеральной почечной вены.

Ультразвуковой метод является предпочтительным для первичной диагностики почечных АВМ, особенно у детей. Также УЗИ в режиме дуплексного сканирования полезно для последующего контроля почечных АВМ ввиду отсутствия облучения, доступности и неинвазивности, а также из-за сравнительно низкой стоимости метода [11, 25, 26]. Недостатками ультразвукового метода считаются ограниченное акустическое окно, акустическая тень от пневматизированной кишки, затрудненная визуализация при глубоком расположении образований.

МСКТ. Следующим этапом диагностики поражений почек обычно является МСКТ с внутривенным контрастированием. КТ-ангиография имеет преимущество перед цифровой ангиографией ввиду возможности оценки как просвета сосудов, так и их стенок [27]. Аксиальные срезы по-прежнему считаются главными в оценке изображений, однако MPR (мультипланарная реконструкция), MIP (проекция максимальной интенсивности) и VR (объемное изображение) предоставляют важную дополнительную информацию [27]. На бесконтрастных изображениях АВМ визуализируется в виде интратренального или перинерфального образования с кровотоком при динамическом контрастном усилении (расширенные артерия и вена)

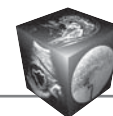


Рис. 3. КТ-изображение, артериальная фаза исследования, аксиальная проекция. Артериовенозная мальформация левой почки: аневризматическое расширение почечной артерии (1) и вены (2), артериовенозный свищ (3), ранний сброс артериальной крови в венозную систему, ранее установленная спираль (4).

и истончением коркового слоя почки (рис. 3) [25]. В нативную фазу возможно выявление кальцинатов в сосудистой стенке и гематомы (как признак почечного кровоизлияния) [7, 25]. Скопление жидкости повышенной плотности (40–90 ед.Н) наиболее соответствует свежему кровоизлиянию [16]. При динамическом контрастном усилении активное кровотока выглядит как участки очень высокой плотности (85–350 ед.Н) на фоне гематомы [16]. Ввиду наличия шунтирования может отмечаться пониженное накопление контрастного препарата нормальной паренхимой почки. КТ с контрастным усилением обеспечивает точную визуализацию почечных сосудов и позволяет выявить их аномалии, а также диагностировать инфаркт почки (рис. 4, а, б). Постконтрастное изображение показывает раннее контрастирование ипсилатеральной почечной вены и нижней полой вены [7]. Небольшие АВ-шунты могут быть упущены из-за толстых срезов и несоответствия времени сканирования, поэтому КТ должна выполняться с тонкими срезами с использованием

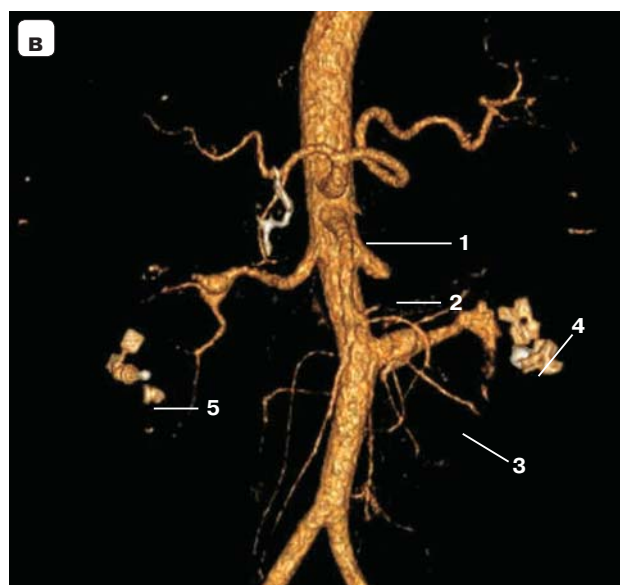
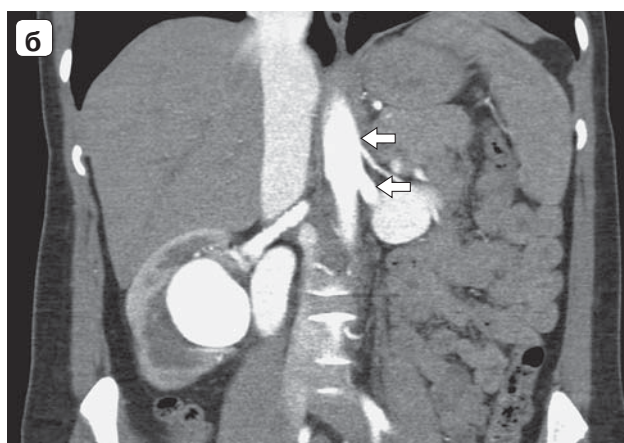


Рис. 4. КТ-изображения, артериальная фаза исследования. а, в – 3D-реконструкции; б – коронарная проекция. а, б – артериовенозные мальформации обеих почек: расширение почечных артерий и вен с наличием артериовенозных свищей. Удвоение левой почечной артерии (стрелки); в – состояние после оперативного лечения: культя нижнеполюсной (1) и верхнеполюсной (2) почечных артерий; реимплантированная нижнеполюсная почечная артерия (3); спираль (4); окклюдер (5). Почечные артерии проходимы, прямого сброса артериальной крови в венозную систему нет.

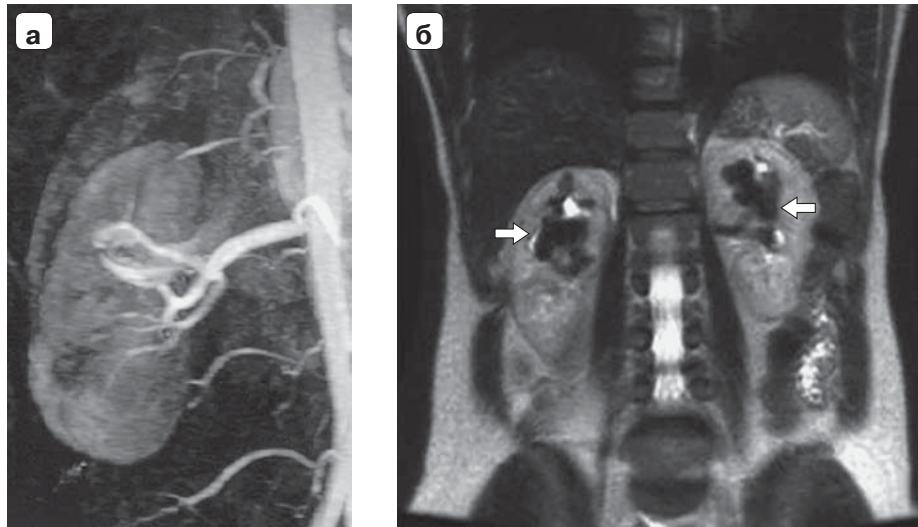


Рис. 5. МРТ-изображения почечных артериовенозных мальформаций. а – МР-ангиограмма, артериальная фаза контрастирования гадолиний-содержащим МРКС, коронарное изображение, проекция максимальной интенсивности (MIP). Множественные фистулы питающих артерий и участок раннего контрастирования почечной вены и нижней полой вены (приведено по Yu-Cheng Hong и соавт., 2007 [28]); б – МР-томограмма пациента с неопределенной болью в животе, T2ВИ, коронарная проекция. Белые стрелки указывают на извитые полости с потоком крови, вызывающие подозрение на двустороннюю почечную артериовенозную мальформацию (приведено по Chimpiri A.R и соавт., 2009 [3]).

коллимации не более 1 мм и последующей реконструкцией 0,5–1 мм [7]. Для обнаружения почечных АВ-свищей, венозных тромбозов или других возможных причин симптомов необходимо проведение многофазного, по крайней мере двухфазного исследования. Для выявления небольших АВ-фистул предпочтителен по крайней мере 32-срезовый компьютерный томограф, потому что время сканирования является важным фактором для оценки высокоскоростных шунтов [7]. В послеоперационном периоде КТ-ангиографию проводят с целью оценки проходимости сосудистых реконструкций и выявления ранних и поздних послеоперационных осложнений (рис. 4, в). В тяжелых случаях приходится выполнять данное исследование неоднократно, а также увеличивать количество фаз исследования, что ведет к суммации дозы облучения пациентов и дает почву для проведения низкодозовых исследований и изучения возможностей низкодозовой КТ-ангиографии. Возможность использования мультипланарной и 3D-реконструкции изображений, позволяющих оценить точный ход сосудов, а также внутрисосудные тромбы в аневризмах или венозных сосудах, которые сложно выявить при других методах, являются дополнительным преимуществом КТ [7, 27]. По данным зарубежных авторов, последние достижения в области мультidetекторной КТ-ангиографии позволяют визуализировать динамику тока крови почечных АВ-шунтов с первого введения внутривенного контрастного болюса,

обеспечивая динамические изображения, аналогичные цифровой субтракционной ангиографии [7]. К преимуществам этого метода также относится возможность одновременной оценки органов брюшной полости и забрюшинного пространства для исключения сопутствующей патологии. К недостаткам метода КТ относятся артефакты от катушек и спиралей, используемых при эмболизации АВ-шунтов почек, в также лучевую нагрузку [25].

МРТ. Хотя способность МРА для оценки почечных АВ-шунтов ранее была ограничена ее пространственным и временным разрешением, последние достижения в технике позволили более четко визуализировать сосудистые поражения с использованием трехмерной контрастной МРА, которая дает возможность выявлять пучки сосудистых структур, свищи и раннее контрастирование ипсилатеральной почечной вены, а также супраренального сегмента нижней полой вены (рис. 5, а) [25, 28]. На T2ВИ АВМ могут визуализироваться как зоны без кровотока (рис. 5, б) [24]. Гадолиний-содержащий контрастный препарат, применяемый при МРА, может быть нефротоксичным у пациентов с нарушением функции почек, у таких пациентов целесообразно проведение бесконтрастной МРА в режиме TOF и Black-blood MPA [29].

МРТ должна выполняться с временным разрешением, которое превышает время нормальной почечной циркуляции (4–6 с) для визуализации раннего венозного заполнения ипсилатеральной почечной вены и нижней полой вены [7, 24]. Таким

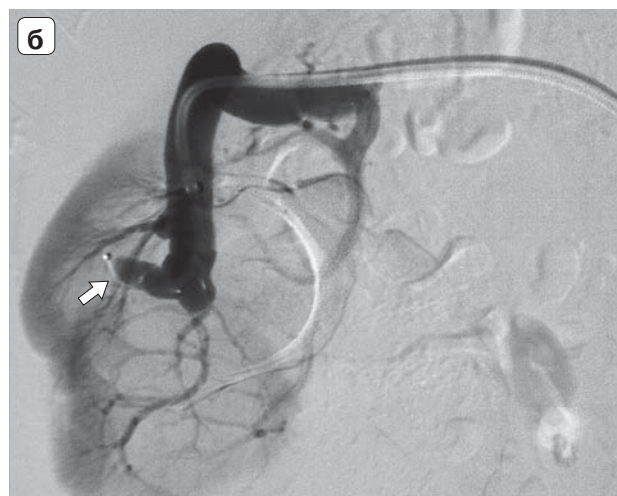
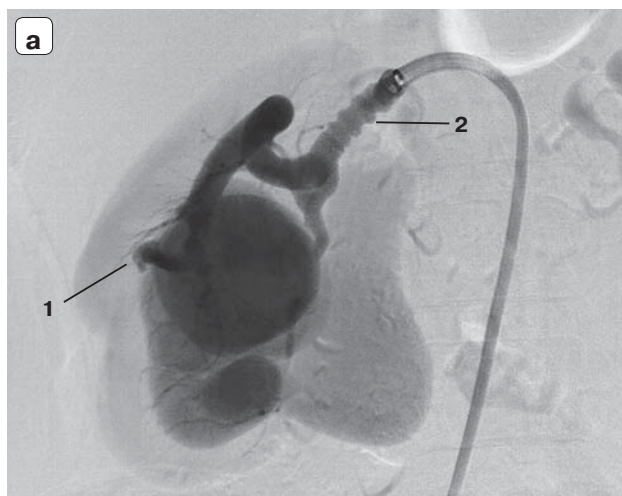
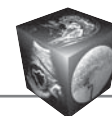


Рис. 6. Артериовенозная мальформация правой почки, ангиограммы правой почечной артерии. а – исходная ангиограмма: зона артериовенозного свища (1), четкообразная почечная артерия (характерный признак при фибромышечной дисплазии) (2); б – ангиограмма после разобщения артериовенозной аневризмы правой почки: окклюдер (стрелка).

образом, она выявляет почечные АВ-шунты с высокой чувствительностью. Однако пространственное разрешение МРА по-прежнему ограничено в своей способности выявлять небольшие питающие артерии и фистулы перед проведением интервенционного лечения. Тем не менее она имеет преимущества с точки зрения отсутствия радиационного облучения и меньшего количества артефактов, влияющих на качество изображений [7]. Поэтому МРА представляет собой полезный метод для скрининга и последующего контроля почечных АВ-шунтов после эмболизации.

Ангиография. Несмотря на инвазивность, ангиография остается “золотым стандартом” и окончательным методом для оценки детальной сосудистой анатомии и гемодинамики почечных АВ-шунтов [6, 16, 23]. Ангиографию следует использовать в тех случаях, когда подозревается почечная АВ-фистула, но достоверная оценка с помощью других методов не представляется возможной. Обычно проводится ретроградная пункция правой общей бедренной артерии: вставляют 4 или 5 F катетер с последующей селективной катетеризацией почечной артерии [24]. Автоматическое введение (3–4 см³/с и 12 см³ в общем) контрастного вещества обычно осуществляется через катетер 4 или 5 F, расположенный в устье почечной артерии, и выполняется ангиограмма (2–3 кадра). Ангиография демонстрирует питающие артерии, и при необходимости можно проводить суперселективную катетеризацию с использованием микрокатетера. Целесообразно проведение ангиографии обеих почек, поскольку редко бывают двусторонние почечные АВМ.

При ангиографии почечные АВМ визуализируются в виде нескольких питающих артерий с извилистыми и обмотанными расширенными аномальными сосудами (гнездами), связанных с расширенными венами по типу нетравматических почечных АВ-шунтов III типа, или одной или нескольких прямых АВ-фистул с расширенными питающими артериями и венозным мешком (травматические и нетравматические почечные АВ-шунты I или II типа) (рис. 6). Чтобы понять ангиоархитектонику почечного АВ-шунта и рассматривать соответствующие стратегии лечения, некоторые функции должны быть оценены с помощью ангиографии [7]:

- а) питающие артерии: количество, размер, наличие аневризм, потенциальная доступность к фистуле и расположение нормальных почечных паренхимальных ветвей по отношению к питающим артериям;
- б) фистулы: количество и размер;
- в) дренажные вены: количество, наличие мешотчатой дилатации, а также доступность трансвенозного подхода;
- г) внутрисосудистые связи для АВМ;
- д) шунтирующий поток (время циркуляции).

Селективная ангиография сегментарных или лобарных ветвей часто требуется для предварительной терапевтической оценки. 3D-ангиография также полезна для полного понимания ангиоархитектоники почечных АВ-шунтов и для обнаружения АВ-фистул без перекрытия множественных почечных артериальных ветвей [7]. Кровоток в почечных АВ-шунтах часто оказывается слишком быстрым, чтобы можно было провести



оценку ангиоархитектоники почечного АВ-шунта, особенно типа I, и проведение ангиографии под контролем баллонной окклюзии ствола почечной артерии может быть полезно для оценки ангиоархитектоники в таких случаях.

Лечение

Показаниями к лечению АВМ являются увеличение размера свища, рецидивирующая или постоянная гематурия, гемодинамические нарушения, такие как гипертония и сердечная недостаточность [30]. При наличии клинических проявлений или осложнений возможно эндоваскулярное разобщение АВ-свища или открытая операция, в том числе с использованием техники *ex vivo* [31]. Ранее оперативное вмешательство (например, частичная нефрэктомия или реконструкция сосудов) было единственным вариантом лечения этих сосудистых аномалий. Основным недостатком была значимая потеря паренхимы почки и возможным конечным результатом всегда была нефрэктомия [10]. Несмотря на возможность хирургического вмешательства *ex vivo*, эндоваскулярная эмболизация считается предпочтительным способом сохранения почечной паренхимы, гарантируя до 90% успешности лечения после первой манипуляции, особенно для интрапаренхиматозных аневризм [10]. Трансартериальная эмболизация стала методом выбора для лечения тяжелых гематурий, вызванных почечными АВМ, даже при осложнении беременности. Наиболее распространенным осложнением является постэмболизационный синдром, который развивается у 90% больных и проявляется болью в боку, тошнотой, рвотой, лихорадкой, лейкоцитозом и паралитической кишечной непроходимостью от 1 до 3 дней после манипуляции, поэтому рекомендуется стационарный режим [30, 32]. Лечение проводится симптоматическое до исчезновения симптомов. К основным противопоказаниям к эндоваскулярным процедурам относят нелеченую коагулопатию или гемодинамически нестабильных пациентов.

При наличии АВМ почечных сосудов крупного диаметра и с множественными магистральными артериями и венами предпочтительнее выполнение открытого вмешательства [29]. Динамическое наблюдение с помощью лучевых методов исследования после проведенного лечения является обязательным [10].

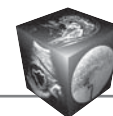
Заключение

АВМ почек являются поистине редким заболеванием, способным при отсутствии лечения вызывать жизнеугрожающие осложнения. Наиболее

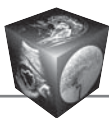
точным методом диагностики почечных АВМ по-прежнему остается ангиография. Преимуществом ангиографии по сравнению с другими методами является возможность одновременного лечения таких пациентов. Однако применение данного метода, как диагностического, должно быть ограничено ввиду инвазивности и возможных осложнений после манипуляций. УЗИ в режиме дуплексного сканирования является методом первой линии из-за его доступности, низкой стоимости, способности легко идентифицировать турбулентный поток и отсутствия ионизирующего излучения. Контрастная МРА обеспечивает качественные и информативные изображения почечных артерий и АВМ. МРТ без контрастного усиления может быть полезным методом визуализации у пациентов с противопоказаниями к МСКТ с внутривенным введением йодсодержащего контрастного вещества, однако данная методика более дорогостоящая и требует больше времени, чем другие доступные методы. МСКТ, включая 3D-реконструкцию изображений, позволяет подробно оценивать почечные сосуды и визуализировать АВ-фистулы, обеспечивая врачей точной информацией для выбора тактики лечения и планирования оперативного вмешательства. На сегодняшний день МСКТ с контрастным усилением является “золотым стандартом” в выявлении сосудистой патологии. Лечение почечных АВМ включает эндоваскулярное разобщение АВ-свища или открытую операцию (реконструктивные операции/резекция почки/нефрэктомия), в том числе с использованием техники *ex vivo*. Выбор метода лечения основывается на общем состоянии больного и характеристиках почечной АВМ.

Список литературы

1. Abdel-Gawad E.A., Housseini A.M., Cherry K.J., Bonatti H., Maged I.M., Norton P.T., Hagspiel K.D. CT angiography of renal arteriovenous fistulae: a report of two cases. *Vasc. Endovascular Surg.* 2009; 43: 416–420. DOI: 10.1177/1538574409340588.
2. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Кондрашин С.А., Григорьев Н.А., Акопян Г.Н., Шпоть Е.В., Мартиросян Г.А., Сорокин Н.И. Эндоваскулярные методы диагностики и лечения врожденных артериовенозных фистул почки. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2011; 6 (2): 224–227.
3. Chimpiri A.R., Natarajan B. Renal Vascular Lesions: Diagnosis and Endovascular Management. *Semin. Intervent. Radiol.* 2009; 26 (3): 253–261. DOI: 10.1055/s-0029-1225665.
4. Vukicevic A.M., Velicki L.U., Jovicic G.R., Jovicic N., Stojadinovic M.M., Filipovic N.D. Finite element analysis of uncommonly large renal arteriovenous malformation – Adjacent renal cyst complex. *Computers in Biology and Medicine.* 2015; 59: 35–41. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2015.01.016.

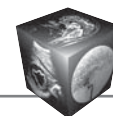


5. Varela M.E. Aneurisma arteriovenoso de los vasos renales y asistolia consecutiva. *Rev. Med. Latino. Am.* 1928; 14: 32–44.
6. McAlhany J.C. Jr., Black H.C. Jr., Hanback L.D. Jr., Yarbrough D.R. 3rd. Renal arteriovenous fistula as a cause of hypertension. *Am. J. Surg.* 1971; 122: 117–120.
7. Maruno M., Kiyosue H., Tanoue S., Hongo N., Matsumoto S., Mori H., Sagara Y., Kashiwagi J. Renal Arteriovenous Shunts: Clinical Features, Imaging Appearance, and Transcatheter Embolization Based on Angioarchitecture. *Radiographics.* 2016; 36 (2): 580–595. DOI:10.1148/rg.2016150124.
8. Cho K.J., Stanley J.C. Non-neoplastic Congenital and Acquired Renal Arteriovenous Malformations and Fistulas. *Radiology.* 1978; 129: 333–343. DOI: 10.1148/129.2.333.
9. Tabei T., Tajirika H., Yoshigi J., Kobayashi K. Extensive Renal Arteriovenous Malformations Treated by Transcatheter Arterial Embolization. *Case Rep. Urol.* Vol. 2017, Article ID 2376034, 4 p. DOI: 10.1155/2017/2376034.
10. Benamran D., de Clippele B., Hammer F., Tombal B. Intraparenchymal Renal Artery Pseudoaneurysm and Arteriovenous Fistula on a Solitary Kidney Occurring 38 Years after Blunt Trauma. *Case Rep. Urol.* Vol. 2017, Article ID 3017501, 4 p. DOI: 10.1155/2017/3017501.
11. Wajid H., Herts B.R. Renal Arteriovenous Malformation. *J. Urol.* 2014; 191 (4): 1128–1129. DOI: 10.1016/j.juro.2014.01.003.
12. Chen Y., Liu F., Xing J., Liu R. Treatment of hematuria caused by renal arteriovenous malformation in pregnant patients. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (2): 3027–3029.
13. Takeuchi N., Nomura Y. Ruptured renal arteriovenous malformation successfully treated by catheter embolization: a case report. *BMC Res. Notes.* 2014; 7: 19. DOI: 10.1186/1756-0500-7-19.
14. Wakefield M.R., Riley J.M., Johans C.E. Renal Arteriovenous Malformation Treatment & Management. <http://emedicine.medscape.com/article/462885-treatment#a1128>. Updated: Feb 27, 2016. (дата обращения 15.03.2018 г.)
15. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Кондрашин С.А., Григорьев Н.А., Шпоть Е.В., Чиненов Д.В., Сорокин Н.И., Мартиросян Г.А. Современные аспекты экстренной окклюзии врожденной и ятрогенной почечных артериовенозных фистул. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2013; 8 (2): 276–284.
16. Kawashima A., Sandler C.M., Ernst R.D., Tamm E.P., Goldman S.M., Fishman E.K. CT Evaluation of Renovascular Disease. *Radiographics.* 2000; 20 (5): 1321–1340. DOI: 10.1148/radiographics.20.5.g00se141321.
17. Cimsit N.C., Baltacioglu F., Cengic I., Akpinar I.N., Ilker Y., Turkeri L. Transarterial glue embolization in iatrogenic renovascular Injuries. *Int. Urol. Nephrol.* 2008; 40 (4): 875–879. DOI: 10.1007/s11255-008-9380-5.
18. Cura M., Elmerhi F., Suri R., Bugnone A., Dalsaso T. Vascular malformations and arteriovenous fistulas of the kidney. *Acta Radiol.* 2010; 51 (2): 144–139. DOI: 10.3109/02841850903463646.
19. Cho S.K., Do Y.S., Shin S.W., Kim D.I., Kim Y.W., Park K.B., Kim E.J., Ahn H.J., Choo S.W., Choo I.W. Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J. Endovasc. Ther.* 2006; 13 (4): 527–538. DOI: 10.1583/05-1769.1.
20. Morimoto A., Nakatani A., Matsui K., Hashimoto T., Maeda M., Uchida H., Dohi K. A Unique case of renovascular hypertension caused by combined renal artery disease. *Hypertens. Res.* 1995; 18 (3): 255–257.
21. Hatzidakis A., Rossi M., Mamoulakis C., Kehagias E., Orgera G., Krokidis M., Karantanis A. Management of renal arteriovenous malformations: A pictorial review. *Insights Imaging.* 2014; 5 (4): 523–530.
22. Ulusoy S., Ozkan G., Dinç H., Kaynar K., Oztürk M.H., Gül S., Kaplan S.T. Improvement of renal functions after embolization of renal AVF in a patient who had been on dialysis for 5 years. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2011; 34, Suppl. 2: S106-8. DOI: 10.1007/s00270-010-9970-3.
23. Thayaparan A., Amer T., Mahdi E., Aboumarzouk O., Hughes O. Complete Renal Artery Embolization in a Co-morbid Patient with an Arteriovenous Malformation. *Case Rep. Urol.* 2014, Article ID 856059, 3 p. DOI: 10.1155/2014/856059.
24. Hatzidakis A., Rossi M., Mamoulakis C., Kehagias E., Orgera G., Krokidis M., Karantanis A. Management of renal arteriovenous malformations: A pictorial review. *Insights Imaging.* 2014; 5: 523–530. DOI:10.1007/s13244-014-0342-4.
25. Liu S.-Z., Ho T.-L., Hsu S.-M., Zhan H.-L., Chou C.-P. Diagnosis of Renal Arteriovenous Malformation using 64-row Multiple Detector Computed Tomography and Computed Tomography Angiography. *Chin. J. Radiol.* 2010; 35: 221–225.
26. Kenny D., Petrucci N., Egizi T., Camp R. Cirroid renal arteriovenous malformation. *Appl. Radiol.* 2016; 45 (6): 35–37.
27. Mello Júnior C.F., Araujo Neto S.A., Carvalho Junior A.M., Rebouças R.B., Negromonte G.R.P., Oliveira C.D. Multi-detector computed tomography angiography of the renal arteries: normal anatomy and variations. *Radiol. Bras.* 2016; 49 (3): 190–195. DOI: 10.1590/0100-3984.2014.0048.
28. Yu-Cheng Hong, Chen-Te, Chou Kwa-Whei Lee. Magnetic Resonance Imaging of Renal Arteriovenous Malformation: a case report. *Chin J. Radiol.* 2007; 32: 51–55.
29. Jin W.T., Zhang G.F., Liu H.C., Zhang H., Li B., Zhu X.Q. Non-contrast-enhanced MR angiography for detecting arteriovenous fistula dysfunction in haemodialysis patients. *Clin. Radiol.* 2015; 70 (8): 852–857. DOI: 10.1016/j.crad.2015.04.005.
30. Varyanit N., Mathew C., Mammen K.J., Calton R. Massive Hematuria Due to Congenital Renal Arteriovenous Malformation Successfully Treated by Renal Artery Embolization. *J. Assoc. Physicians India.* 2018; 66: 78–80. PMID: 30341878.
31. Зотиков А.Е., Адырхаев З.А., Теплов А.А., Грицкевич А.А., Ивандаев А.С., Цыганков В.Н., Тимина И.Е., Степанова Ю.А., Аскерова А.Н., Швыдко В.С., Кармазановский Г.Г., Покровский А.В. Использование техники *ex vivo* у пациента с артериовенозной мальформацией почек при осложнении эндоваскулярного лечения. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2017; 23 (2): 118–125.
32. Hermans B., Uvin P., Vanhoucke J.-L., Goeman L., Verhamme L., Boel K., Van Der Eecken H., Ryckaert T., Marrannes J., Joniau S., Marchand W. Incidentally detected renal arteriovenous malformation: a case report and review of literature. *Eur. Med. J. Urol.* 2017; 5 (1): 71–75.



References

1. Abdel-Gawad E.A., Housseini A.M., Cherry K.J., Bonatti H., Maged I.M., Norton P.T., Hagspiel K.D. CT angiography of renal arteriovenous fistulae: a report of two cases. *Vasc. Endovascular Surg.* 2009; 43: 416–420. DOI: 10.1177/1538574409340588.
2. Glybochko P.V., Aliyev Yu.G., Kondrashin S.A., Grigoryev N.A., Akopyan G.N., Shpot' Ye.V., Martirosyan G.A., Sorokin N.I. Endovascular diagnosis and management methods of congenital renal arteriovenous fistulas. *Meditinskiy Bulletin Bashkortostana.* 2011; 6 (2): 224–227. (In Russian)
3. Chimpiri A.R., Natarajan B. Renal Vascular Lesions: Diagnosis and Endovascular Management. *Semin. Intervent. Radiol.* 2009; 26 (3): 253–261. DOI: 10.1055/s-0029-1225665.
4. Vukicevic A.M., Velicki L.U., Jovicic G.R., Jovicic N., Stojadinovic M.M., Filipovic N.D. Finite element analysis of uncommonly large renal arteriovenous malformation – Adjacent renal cyst complex. *Computers in Biology and Medicine.* 2015; 59: 35–41. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2015.01.016.
5. Varela M.E. Aneurisma arteriovenoso de los vasos renales y asistolia consecutiva. *Rev. Med. Latino. Am.* 1928; 14: 32–44.
6. McAlhany J.C. Jr., Black H.C. Jr., Hanback L.D. Jr., Yarbrough D.R. 3rd. Renal arteriovenous fistula as a cause of hypertension. *Am. J. Surg.* 1971; 122: 117–120.
7. Maruno M., Kiyosue H., Tanoue S., Hongo N., Matsumoto S., Mori H., Sagara Y., Kashiwagi J. Renal Arteriovenous Shunts: Clinical Features, Imaging Appearance, and Transcatheter Embolization Based on Angioarchitecture. *Radiographics.* 2016; 36 (2): 580–595. DOI: 10.1148/rg.2016150124.
8. Cho K.J., Stanley J.C. Non-neoplastic Congenital and Acquired Renal Arteriovenous Malformations and Fistulas. *Radiology.* 1978; 129: 333–343. DOI: 10.1148/129.2.333.
9. Tabei T., Tajirika H., Yoshigi J., Kobayashi K. Extensive Renal Arteriovenous Malformations Treated by Transcatheter Arterial Embolization. *Case Rep. Urol.* Vol. 2017, Article ID 2376034, 4 p. DOI: 10.1155/2017/2376034.
10. Benamran D., de Clippele B., Hammer F., Tombal B. Intraparenchymal Renal Artery Pseudoaneurysm and Arteriovenous Fistula on a Solitary Kidney Occurring 38 Years after Blunt Trauma. *Case Rep. Urol.* Vol. 2017, Article ID 3017501, 4 p. DOI: 10.1155/2017/3017501.
11. Wajid H., Herts B.R. Renal Arteriovenous Malformation. *J. Urol.* 2014; 191 (4): 1128–1129. DOI: 10.1016/j.juro.2014.01.003.
12. Chen Y., Liu F., Xing J., Liu R. Treatment of hematuria caused by renal arteriovenous malformation in pregnant patients. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (2): 3027–3029.
13. Takeuchi N., Nomura Y. Ruptured renal arteriovenous malformation successfully treated by catheter embolization: a case report. *BMC Res. Notes.* 2014; 7: 19. DOI: 10.1186/1756-0500-7-19.
14. Wakefield M.R., Riley J.M., Johans C.E. Renal Arteriovenous Malformation Treatment & Management. <http://emedicine.medscape.com/article/462885-treatment#a1128>. Updated: Feb 27, 2016. (дата обращения 15.03.2018 г.)
15. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Kondrashin S.A., Grigoriev N.A., Shpot E.V., Chinenov D.V., Sorokin N.I., Martirosyan G.A. Modern aspects of emergency occlusion of the congenital and iatrogenic renal arteriovenous fistulas. *Meditinskiy Bulletin Bashkortostana.* 2013; 8 (2): 276–284. (In Russian)
16. Kawashima A., Sandler C.M., Ernst R.D., Tamm E.P., Goldman S.M., Fishman E.K. CT Evaluation of Renovascular Disease. *Radiographics.* 2000; 20 (5): 1321–1340. DOI: 10.1148/radiographics.20.5.g00se141321.
17. Cimsit N.C., Baltacioglu F., Cengic I., Akpinar I.N., Ilker Y., Turkeri L. Transarterial glue embolization in iatrogenic renovascular Injuries. *Int. Urol. Nephrol.* 2008; 40 (4): 875–879. DOI: 10.1007/s11255-008-9380-5.
18. Cura M., Elmerhi F., Suri R., Bugnone A., Dalsaso T. Vascular malformations and arteriovenous fistulas of the kidney. *Acta Radiol.* 2010; 51 (2): 144–139. DOI: 10.3109/02841850903463646.
19. Cho S.K., Do Y.S., Shin S.W., Kim D.I., Kim Y.W., Park K.B., Kim E.J., Ahn H.J., Choo S.W., Choo I.W. Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J. Endovasc. Ther.* 2006; 13 (4): 527–538. DOI: 10.1583/05-1769.1.
20. Morimoto A., Nakatani A., Matsui K., Hashimoto T., Maeda M., Uchida H., Dohi K. A Unique case of renovascular hypertension caused by combined renal artery disease. *Hypertens. Res.* 1995; 18 (3): 255–257.
21. Hatzidakis A., Rossi M., Mamoulakis C., Kehagias E., Orgera G., Krokidis M., Karantanis A. Management of renal arteriovenous malformations: A pictorial review. *Insights Imaging.* 2014; 5 (4): 523–530.
22. Ulusoy S., Ozkan G., Dinç H., Kaynar K., Oztürk M.H., Gül S., Kaplan S.T. Improvement of renal functions after embolization of renal AVF in a patient who had been on dialysis for 5 years. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2011; 34, Suppl. 2: S106-8. DOI: 10.1007/s00270-010-9970-3.
23. Thayaparan A., Amer T., Mahdi E., Aboumarzouk O., Hughes O. Complete Renal Artery Embolization in a Comorbid Patient with an Arteriovenous Malformation. *Case Rep. Urol.* 2014, Article ID 856059, 3 p. DOI: 10.1155/2014/856059.
24. Hatzidakis A., Rossi M., Mamoulakis C., Kehagias E., Orgera G., Krokidis M., Karantanis A. Management of renal arteriovenous malformations: A pictorial review. *Insights Imaging.* 2014; 5: 523–530. DOI: 10.1007/s13244-014-0342-4.
25. Liu S.-Z., Ho T.-L., Hsu S.-M., Zhan H.-L., Chou C.-P. Diagnosis of Renal Arteriovenous Malformation using 64-row Multiple Detector Computed Tomography and Computed Tomography Angiography. *Chin. J. Radiol.* 2010; 35: 221–225.
26. Kenny D., Petrucci N., Egizi T., Camp R. Cirroid renal arteriovenous malformation. *Appl. Radiol.* 2016; 45 (6): 35–37.
27. Mello Júnior C.F., Araujo Neto S.A., Carvalho Junior A.M., Rebouças R.B., Negromonte G.R.P., Oliveira C.D. Multi-detector computed tomography angiography of the renal arteries: normal anatomy and variations. *Radiol. Bras.* 2016; 49 (3): 190–195. DOI: 10.1590/0100-3984.2014.0048.
28. Yu-Cheng Hong, Chen-Te, Chou Kwa-Whei Lee. Magnetic Resonance Imaging of Renal Arteriovenous Malformation: a case report. *Chin J. Radiol.* 2007; 32: 51–55.
29. Jin W.T., Zhang G.F., Liu H.C., Zhang H., Li B., Zhu X.Q. Non-contrast-enhanced MR angiography for detecting



- arteriovenous fistula dysfunction in haemodialysis patients. *Clin. Radiol.* 2015; 70 (8): 852–857. DOI: 10.1016/j.crad.2015.04.005.
30. Varyanit N., Mathew C., Mammen K.J., Calton R. Massive Hematuria Due to Congenital Renal Arteriovenous Malformation Successfully Treated by Renal Artery Embolization. *J. Assoc. Physicians India.* 2018; 66: 78–80. PMID: 30341878.
 31. Zotikov A.E., Adyrkhaev Z.A., Teplov A.A., Gritskevich A.A., Ivandaev A.S., Tsygankov V.N., Timina I.E., Stepanova Yu.A., Askerova A.N., Shvydko V.S., Karmazanovsky G.G., Pokrovsky A.V. Use of an ex vivo technique in a patient with renal arteriovenous malformation in complication endovascular treatment. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya.* 2017; 23 (2): 118–125. (In Russian)
 32. Hermans B., Uvin P., Vanhoucke J.-L., Goeman L., Verhamme L., Boel K., Van Der Eecken H., Ryckaert T., Marrannes J., Joniau S., Marchand W. Incidentally detected renal arteriovenous malformation: a case report and review of literature. *Eur. Med. J. Urol.* 2017; 5 (1): 71–75.

Для корреспонденции*: Аскерова Айнур Нураддиновна – 119997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27. НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого. Тел.: 8-963-632-36-16. E-mail: aynur_92@mail.ru

Аскерова Айнур Нураддиновна – аспирант отдела лучевой диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва.

Степанова Юлия Александровна – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва.

Зотиков Андрей Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва.

Ивандаев Александр Сергеевич – аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва.

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневого” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва.

Contact*: Aynur N. Askerova – 119997 Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Phone: +7-963-632-36-16. E-mail: aynur_92@mail.ru

Aynur N. Askerova – resident of Radiology Department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow.

Yulia A. Stepanova – doct. of med. sci., the senior researcher of radiology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of radiology department of IPE of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow.

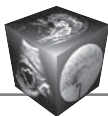
Andrey E. Zotikov – doct. of med. sci., Professor, leading researcher of Cardio-Vascular surgery Department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow.

Alexander S. Ivandaev – resident of Cardio-Vascular surgery Department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow.

Grigory G. Karmazanovsky – Corresponding Member of RAS, doct. of med. sci., Professor, head of radiology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of radiology department of IPE of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow.

Поступила в редакцию 03.12.2018.
Принята к печати 24.12.2018.

Received on 03.12.2018.
Accepted for publication on 24.12.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-84-93

Стандартизация ультразвукового исследования органов малого таза у женщин

Озерская И.А.*

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Standartization of ultrasound examination of the pelvic organs in women

Ozerskaya I.A.*

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Введение. В России не проводилось исследований по сопоставлению данных, получаемых на ультразвуковых сканерах разных фирм, при комплексной оценке органов малого таза у женщин.

Цель исследования: сравнить показатели исследования внутренних половых органов здоровых женщин, полученных на приборах фирм Philips и GE Healthcare.

Материал и методы. Проведено сравнение результатов ультразвукового исследования органов малого таза у практически здоровых пациенток репродуктивного возраста (18–45 лет), полученных на приборах экспертного уровня фирм GE Healthcare (Австрия) и Philips (Нидерланды) одним и тем же врачом. В каждой группе было по 30 человек (по 15 женщин в I и II фазе цикла). Возраст достоверных отличий не имел ($p > 0,05$). Оценивались органометрия (объем матки, толщина эндометрия, объем яичников), доплерометрические показатели кровотока в маточных артериях, таких как максимальная систолическая и средняя скорость кровотока (V_{max} , V_{mean}), диаметр маточных артерий, рассчитывали индекс артериальной перфузии (ИАП), при 3D-доплерометрии получали васкуляризационный индекс (VI), потоковый индекс (FI) и васкуляризационно-потоковый индекс (VFI) матки и эндометрия.

Результаты. Выявлено, что показатели VI, FI и VFI, рассчитанные на приборе GE достоверно выше, чем на приборе Philips ($p < 0,05$). Разницы органометрии, доплерометрии маточных артерий и ИАП не получено ($p > 0,05$).

Выводы. При внедрении новых методик следует изучить информацию о данном методе и опираться на нормативные параметры, полученные на приборах аналогичных фирм.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, доплерометрия маточных артерий, васкуляризационный индекс, потоковый индекс, васкуляризационно-потоковый индекс.

Ссылка для цитирования: Озерская И.А. Стандартизация ультразвукового исследования органов малого таза у женщин. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 84–93. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-84-93.

Introduction. In Russia, there has been no research comparing data obtained by ultrasound scanners of different firms, with a comprehensive assessment of pelvic organs in women.

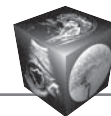
Purpose of the study. Compare the results of the study of the internal genitalia of healthy women, obtained on devices from Philips and GE Healthcare.

Materials and methods. A comparison of the results of pelvic ultrasound examination in healthy patients of reproductive age (18–45 years), conducted on the expert level devices of GE Healthcare (Austria) and Philips (Netherlands) by the same doctor. Each group consisted of 30 people (15 women in the first and second phase of the cycle). Age did not have significant differences ($p > 0.05$). Organometry (uterine volume, endometrial thickness, ovarian volume), dopplerometric parameters of blood flow in uterine arteries, such as maximum systolic and average blood flow rate (V_{max} , V_{mean}), uterine artery diameter, arterial perfusion index (API) was calculated, vascularization index (VI), flow index (FI) and vascularization-flow index (VFI) of the uterus and endometrium were obtained in 3D Doppler.

Summary. When implementing new techniques should study the information about this method and rely on the regulatory parameters obtained on the devices of similar firms.

Key words: ultrasound, doppler ultrasound, vascularization index, flow index, vascularization-flow index.

Recommended citation: Ozerskaya I.A. Standartization of ultrasound examination of the pelvic organs in women. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 84–93. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-84-93.



Введение

К вопросу стандартизации ультразвуковых исследований привлечено достаточно большое внимание. Разрабатываются протоколы по разным направлениям, в которые входят обязательные пункты количественных параметров [1–3]. Для повышения качества ультразвуковых исследований в акушерстве на сайте Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) размещены переводы рекомендаций Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) [4].

Эхография – метод операторозависимый; оценка структуры, эхогенности, различных акустических эффектов связана с опытом и психофизиологическими особенностями врача, его профессиональной подготовкой, в том числе клинической. Нарушение методики исследования может отразиться на измерении органа или его части, в том числе и патологических образований.

Эхография – метод не только операторо-, но и аппаратозависимый. И дело не только в том, что приборы разных фирм и разные приборы одной и той же фирмы могут быть укомплектованы разными опциями, но и одна и та же методика может иметь различные параметры, свидетельствующие как о патологии, так и норме. Например, эластография сдвиговой волной, активно развивающаяся в настоящее время, в приборах разных фирм имеет существенно отличающиеся показатели, требующие разработки нормативных параметров для каждой фирмы-производителя. Большую помощь врачам-практикам оказывают рекомендации по использованию эластографии сдвиговой волной при патологии печени, опубликованные на сайте РАСУДМ [5]. Эти особенности объясняют необходимость стандартизации ультразвуковых исследований.

При внедрении новых методик оценивается их информативность с общеизвестными способами верификации, однако в нашей стране не проводилось исследований по сопоставления данных, получаемых на ультразвуковых сканерах разных фирм.

Цель исследования

Сравнить показатели исследования внутренних половых органов здоровых женщин, полученные на приборах фирм Philips и GE Healthcare.

Материал и методы

Проведено ультразвуковое исследование органов малого таза у 60 практически здоровых пациенток репродуктивного возраста (18–45 лет). Жалоб гинекологического характера женщины не

предъявляли. Менструальный цикл был от 26 до 30 ($28,1 \pm 0,8$) дней, продолжительностью 3–6 ($4,2 \pm 0,7$) дней, умеренно обильным, безболезненным. Роды произошли у 37 (61,7%), аборт – у 22 (36,7%), выкидыши – у 9 (15,0%). При бимануальном клиническом исследовании патологии органов малого таза не выявлено. Лабораторное исследование отделяемого цервикального канала и влагалища было в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проведено на приборах экспертного уровня Voluson E8 (GE Healthcare, Австрия) и IU22 (Philips, Нидерланды) одним и тем же врачом.

Применялось обзорное трансабдоминальное сканирование и последующее трансвагинальное исследование мультисекторными датчиками. Измеряли объем тела матки, толщину эндометрия и объем яичников. Объем матки и яичников рассчитывали по формуле:

$$A \times B \times C \times 0,523,$$

где A – длина, B – толщина, C – ширина, 0,523 – коэффициент. Эта формула заложена в программное обеспечение обоих приборов и автоматически попадает в отчет, который выводится на экран монитора для заполнения протокола исследования.

Количественная оценка степени васкуляризации заключалась в получении индекса васкуляризации (VI), характеризующего процентное отношение цветовых вокселей в объеме матки и эндометрия; индекса потока (FI), или интенсивности кровотока, показывающего медиану яркости цветовых вокселей, которая зависит от скорости кровотока в заданном трехмерном объеме; васкуляризационно-поточкового индекса (VFI), являющегося произведением индекса васкуляризации и индекса потока, разделенным на 100 [6]. Для получения перечисленных индексов необходима прикладная программа, работающая при 3D-реконструкции в ангиорежиме, QLab (Philips) или VOCAL (GE). Программа QLab работает в стандартном красно-синем режиме ЦДК, а VOCAL – в режиме энергетического доплера. Увеличение регулировали таким образом, чтобы матка занимала практически весь экран монитора, а для эндометрия – наружный контур матки выходил за пределы экрана. Шкалу скорости устанавливали на 3 см/с (QLab) или PRF 0,6 кГц (VOCAL), а мощность цветового картирования – на максимальное значение, но до появления акустических помех. Угол построения 3D-объекта задавали в 85° (QLab) или 120° (VOCAL) с тем, чтобы вся матка вошла в исследуемую область.

Ручная обводка контура матки в программе QLab проводилась по 10 плоскостям. Получение

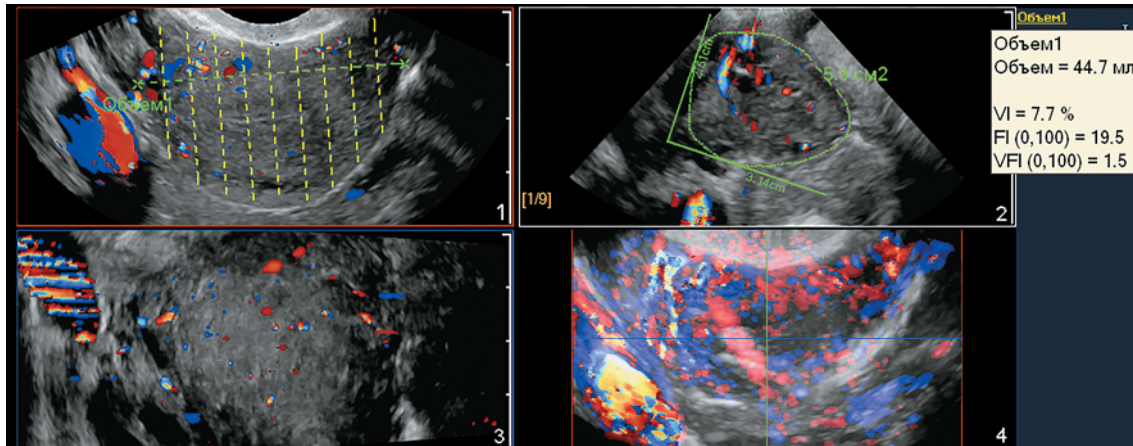


Рис. 1. Опция QLab для получения VI, FI и VFI матки.

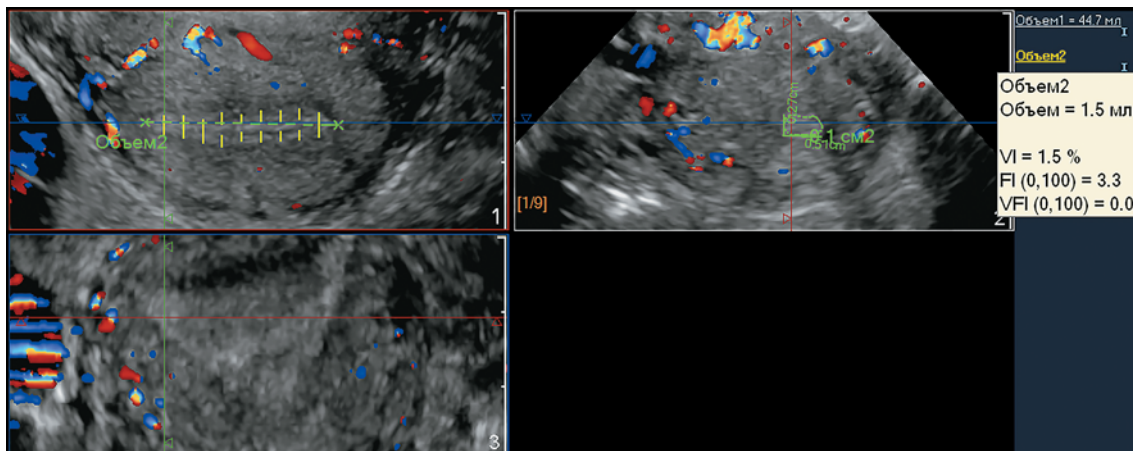


Рис. 2. Опция QLab для получения VI, FI и VFI эндометрия.

VI, FI и VFI происходит автоматически с помощью программного обеспечения, что отражается на экране монитора (рис. 1). Аналогичным образом получали показатели этих индексов в эндометрии (рис. 2).

В программе VOCAL также проводили ручную обводку контура матки и эндометрия с шагом 30° для матки и 15° для эндометрия относительно оси, проходящей через центр органа. Цифровые значения VI, FI и VFI появляются на экране монитора после окончания процедуры обводки (рис. 3, 4).

Следующим этапом оценивали гемодинамику матки по показателям обеих маточных артерий. Диаметр маточных артерий, обнаруживаемых по боковым поверхностям матки от перешейка до трубного угла, измеряли в наиболее прямоли-

нейном участке при большом увеличении интересующей области по цветовому контуру перпендикулярно оси сосуда (рис. 5). Учитывали не только целые, но и десятые доли миллиметра.

При импульсно-волновой доплерографии маточной артерии исследовали такие показатели, как максимальная скорость кровотока (V_{max} , см/с), усредненная по времени средняя скорость кровотока (V_{mean} , см/с), пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI), появляющиеся на экране монитора при автоматической трассировке спектра. При получении угловых зависимых скоростных параметров соблюдали адекватный угол инсонации с его коррекцией (рис. 6).

В дальнейшем определяли индекс артериальной перфузии (ИАП), который отражает перфузию

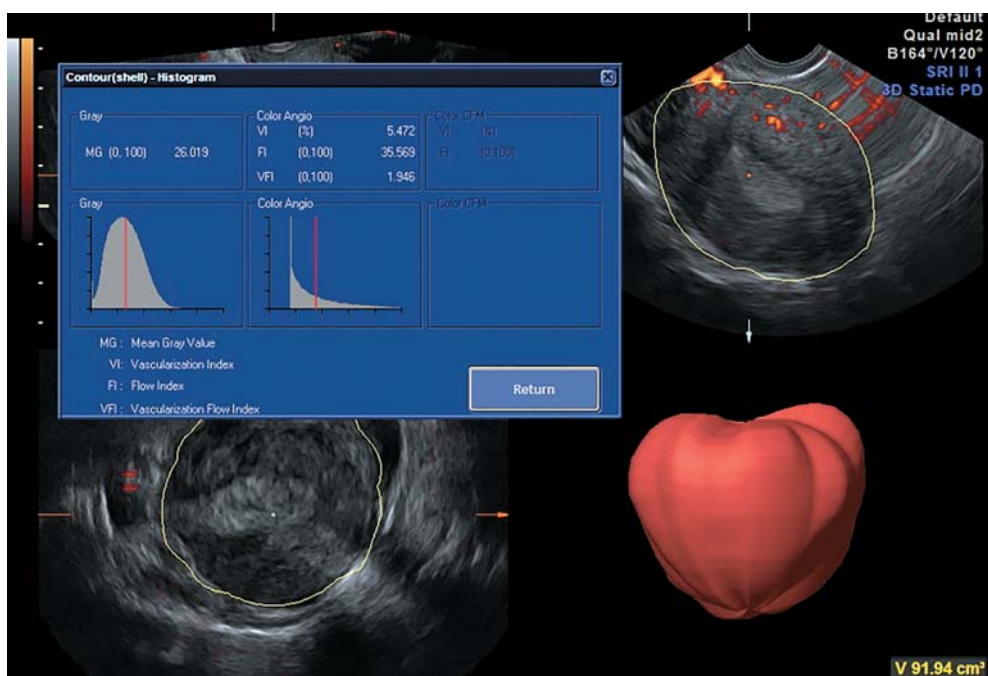


Рис. 3. Опция VOCAL для получения VI, FI и VFI матки.

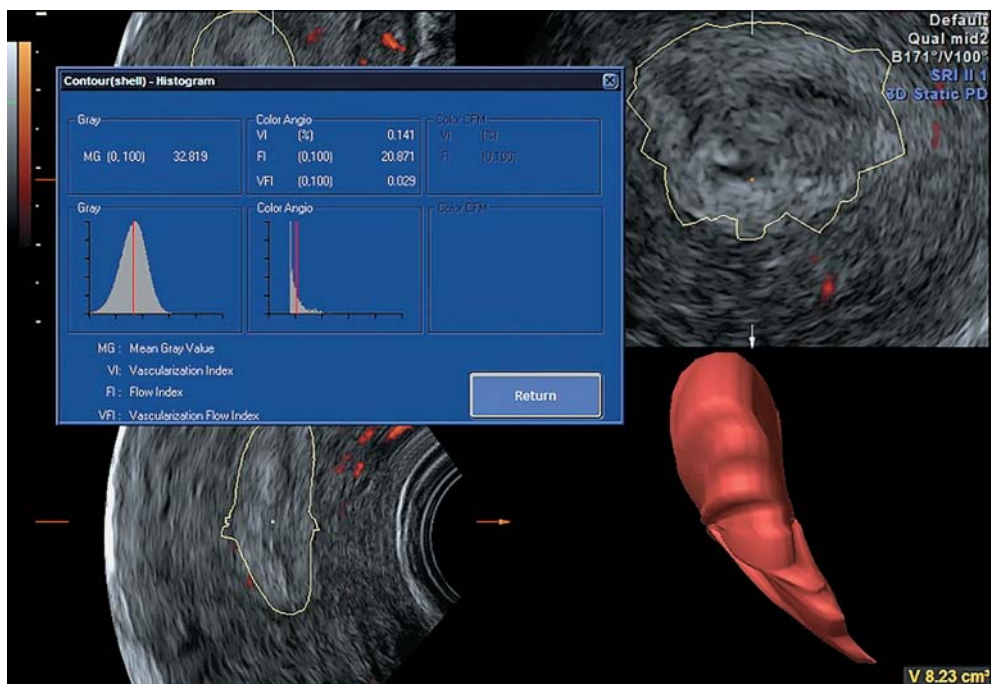


Рис. 4. Опция VOCAL для получения VI, FI и VFI эндометрия.

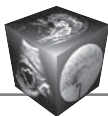


Рис. 5. Измерение диаметра маточной артерии.

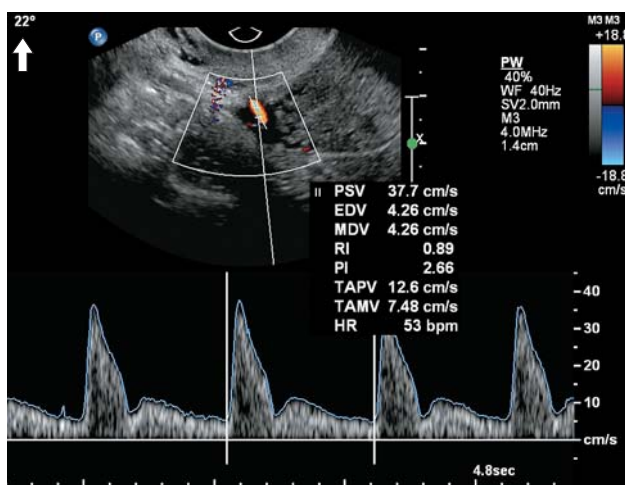


Рис. 6. Получение скоростных показателей в маточной артерии с коррекцией угла инсонации, который составляет 22° (стрелка).

1 см³ тела матки кровью, поступающей по обеим маточным артериям, выраженный в процентах. Для этого вычисляли объемный кровоток (1 см³ за один сердечный цикл) в каждой из маточных артерий по следующей формуле:

$$V_{\text{vol}} = V_{\text{mean}} \cdot S,$$

где S – площадь маточной артерии (см²).

Площадь сосуда рассчитывали по стандартной формуле круга:

$$S = 1/4 \pi d^2,$$

где d – диаметр артерии (см).

Таким образом, формула расчета объемного кровотока в каждой из маточных артерий приобретает следующий вид:

$$V_{\text{vol}} = 0,785 \cdot V_{\text{mean}} \cdot d^2.$$

ИАП является суммарным объемным кровотоком обеих маточных артерий на 1 см³ тела матки,

выраженный в процентах, и рассчитывается по формуле:

$$\text{ИАП (\%)} = (V_{\text{vol МАправая}} + V_{\text{vol МАлевая}}) / V_{\text{матки}} \cdot 100,$$

где $V_{\text{vol МАправая}}$ – объемный кровоток по правой маточной артерии (1 см³ за один сердечный цикл); $V_{\text{vol МАлевая}}$ – объемный кровоток по левой маточной артерии (1 см³ за один сердечный цикл); $V_{\text{матки}}$ – объем матки (см³).

В связи с тем что на васкуляризацию яичников существенное влияние оказывает наличие или отсутствие желтого тела или доминантного (преовуляторного) фолликула, сравнение показателей VI, FI и VFI не проводилось.

Полученные результаты обрабатывались стандартными статистическими методами. Учитывая, что часть данных не подчинялась нормальному распределению, все результаты представлены как медиана (50-й процентиль), 5–95-й процентиля и минимальное–максимальное значение. Гипотезу о равенстве средних проверяли с помощью U-теста Манна–Уитни. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от использованной аппаратуры, в каждой группе было по 30 человек (по 15 женщин в I и II фазе цикла), возраст которых был аналогичным ($p > 0,05$) (табл. 1).

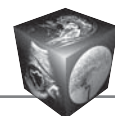
Объем матки, толщина эндометрия и объемы яичников в обеих группах достоверных отличий не имели ($p > 0,05$) (табл. 2, 3).

При исследовании доплерографических показателей кровотока в маточных артериях, диаметра этих сосудов и ИАП достоверных различий как между сторонами измерений, так и между группами не получено ($p > 0,05$) (табл. 4–6).

Таблица 1. Возраст обследованных пациенток в соответствии с фазой менструального цикла

Фаза менструального цикла	UI22 (Philips)		Voluson E8 (GE)	
	n	возраст, годы	n	возраст, годы
I	15	32,0 23,9–41,0 20–42	15	31,5 23,9–41,0 22–43
II	15	31,0 23,0–40,6 20–41	15	29,5 21,0–38,6 20–40

Примечание. Здесь и в табл. 2–8: количественные параметры представлены в виде медианы (первая строка ячейки), 5–95-го процентиля (вторая строка ячейки) и минимального–максимального значения (третья строка ячейки).

**Таблица 2.** Объем матки и толщина эндометрия в соответствии с фазой менструального цикла

Фаза цикла	UI22 (Philips)		Voluson E8 (GE)	
	объем матки, см ³	толщина эндометрия, мм	объем матки, см ³	толщина эндометрия, мм
I	42,3	5,7	44,0	5,2
	26,4–72,2	3,8–9,0	27,9–72,1	3,3–8,7
	26,1–73,4	3,0–9,6	26,5–74,6	2,8–9,1
II	46,7	9,0	49,1	9,0
	27,5–70,5	4,7–12,8	28,3–72,6	6,5–12,9
	26,8–72,5	4,5–14,0	26,8–73,9	5,5–14,0

Таблица 3. Объем яичников в соответствии с фазой менструального цикла

Фаза цикла	UI22 (Philips)		Voluson E8 (GE)	
	объем правого яичника, см ³	объем левого яичника, см ³	объем правого яичника, см ³	объем левого яичника, см ³
I	6,6	7,1	6,4	6,6
	3,2–10,9	2,9–11,5	3,9–14,1	4,0–11,4
	2,8–12,5	2,4–12,5	3,6–15,7	3,2–12,0
II	6,6	5,6	8,0	6,3
	2,7–14,1	3,6–12,4	4,1–12,6	3,8–14,2
	2,2–15,9	3,2–14,4	3,2–13,6	3,0–16,1

Таблица 4. Максимальная (V_{max}) и средняя (V_{mean}) скорость кровотока в маточных артериях в соответствии с фазой менструального цикла

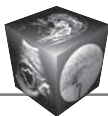
Фаза цикла	UI22 (Philips)		Voluson E8 (GE)	
	V_{max} , см/с	V_{mean} , см/с	V_{max} , см/с	V_{mean} , см/с
I	38,5	6,5	37,9	6,0
	26,7–44,2	4,8–7,9	30,3–42,7	3,8–8,7
	25,3–48,6	4,3–9,4	27,9–44,0	3,4–9,5
II	41,7	7,4	38,8	6,0
	33,1–46,7	5,0–10,8	26,6–45,9	4,4–12,1
	30,1–50,0	4,7–12,8	23,6–48,1	3,6–13,0

Таблица 5. Пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI) в маточных артериях в соответствии с фазой менструального цикла

Фаза цикла	UI22 (Philips)		Voluson E8 (GE)	
	PI	RI	PI	RI
I	2,15	0,84	2,20	0,86
	1,77–3,58	0,80–0,90	1,58–3,30	0,80–0,90
	1,53–3,69	0,76–0,94	1,56–3,38	0,76–0,93
II	2,34	0,85	2,35	0,83
	1,75–4,21	0,76–0,88	1,50–3,76	0,78–0,88
	1,64–4,33	0,74–0,90	1,43–3,81	0,76–0,91

Таблица 6. Диаметр маточных артерий (d) и индекс артериальной перфузии (ИАП) в соответствии с фазой менструального цикла

Фаза цикла	UI22 (Philips)		Voluson E8 (GE)	
	d, мм	ИАП, %	d, мм	ИАП, %
I	2,2	1,2	2,3	1,2
	2,0–2,6	1,0–1,7	2,0–2,6	0,9–1,9
	1,9–2,7	0,9–1,9	1,9–2,7	0,8–2,0
II	2,3	1,3	2,6	1,5
	2,0–2,9	1,1–2,1	2,2–2,8	1,0–2,2
	1,8–3,0	0,9–2,3	2,1–2,9	0,9–2,4

**Таблица 7.** Показатели VI, FI и VFI матки в соответствии с фазой менструального цикла

Фаза цикла	UI22 (Philips)			Voluson E8 (GE)		
	VI, %	FI	VFI	VI, %	FI	VFI
I	4,9	16,8	0,8	12,0*	32,8*	3,9*
	2,4–7,8	12,8–23,0	0,5–1,8	6,9–24,7	22,3–38,5	2,7–8,1
	2,2–8,7	12,6–23,2	0,3–2,2	6,3–26,0	21,1–40,1	2,1–9,6
II	6,0	17,2	1,1	13,5*	33,7*	4,5*
	2,5–9,8	12,4–24,0	0,7–1,8	7,7–20,8	29,3–38,7	2,6–8,6
	2,4–10,2	12,1–24,5	0,4–2,0	6,1–22,3	28,4–40,0	2,0–8,9

Примечание. * – достоверное различие при $p < 0,05$ между группами сравнения.

Таблица 8. Показатели VI, FI и VFI эндометрия в соответствии с фазой менструального цикла

Фаза цикла	UI22 (Philips)			Voluson E8 (GE)		
	VI, %	FI	VFI	VI, %	FI	VFI
I	0,8	3,6	0	3,6*	14,2*	0,3*
	0,2–3,1	0,7–8,2	0–0,2	0,8–7,2	6,6–20,3	0,1–1,5
	0–3,9	0–9,4	0–0,3	0,5–8,0	5,4–22,1	0,1–1,8
II	1,0	4,4	0,1	3,6*	24,6*	0,8*
	0,3–4,0	0,6–9,7	0–0,3	1,0–11,6	6,5–23,5	0,1–3,1
	0,2–4,4	0,4–10,7	0–0,3	0,5–13,5	4,8–34,2	0,1–4,0

Примечание. * – достоверное различие при $p < 0,05$ между группами сравнения.

Сравнение показателей васкуляризации матки и эндометрия, полученных на приборах разных фирм, выявило достоверную ($p < 0,05$) разницу VI, FI и VFI (табл. 7, 8).

Обсуждение

Сравнение результатов, полученных при работе на приборах разных фирм-производителей, выявило отсутствие достоверной разницы в точности измерений линейных размеров и соответственно объемов, скоростных показателей кровотока при соблюдении угла инсонации и угленезависимых индексов. Это способствует тому, что результаты исследований пациенток в разных лечебных учреждениях и соответственно на разных сканерах будут сопоставимы, что особенно важно для оценки динамических изменений.

Данные ИАП также оказались аналогичными в связи с тем, что в расчетную формулу входили диаметр маточных артерий, средняя скорость кровотока в маточных артериях и объем тела матки, и каждый критерий, а также ИАП достоверных различий не имели ($p > 0,05$).

При сопоставлении показателей, полученных с использованием 3D-реконструкции в ангиорежиме, зарегистрировано достоверное отличие ($p < 0,05$). Отчасти это может быть связано с различными режимами картирования: в приборе IU22 (Philips) применяется стандартная красно-синяя шкала, а в приборе Voluson E8 (GE) – энергетический доплер, позволяющий выявлять низко-

скоростные потоки. Основная причина различий, вероятно, кроется в различном программном обеспечении, которое разрабатывают специалисты фирм-производителей ультразвуковой аппаратуры. Такой вывод связан с тем, что не только значение VI опции VOCAL оказалось значительно выше, чем в QLab, но и FI, зависящий от скорости кровотока в трехмерном объеме, также был достоверно выше. Отличие в показателях VI, FI и VFI в практической работе существенно затрудняет интерпретацию полученных результатов, что может привести к ошибкам диагностики, несвоевременному вмешательству или необоснованному лечению.

Исследование кровотока в структурно неизменной матке применяется при обследовании и лечении женщин, страдающих бесплодием [7, 8]. Если имеется гинекологическая патология, также используют различные методики оценки гемодинамики, которые включают не только угленезависимые индексы, но и VI, FI и VFI, которые в настоящее время являются наиболее значимыми [9, 10].

В последние годы были опубликованы результаты кропотливой работы международных групп специалистов по стандартизации обследований пациенток с заболеваниями миометрия (MUSA), эндометрия (IETA) и придатков (IOTA) [11–13]. В предлагаемых стандартах обследований оценка степени васкуляризации проводится субъективно и оценивается в баллах: от 1 до 4, где 0 – аваскуляризация и 4 – обильная васкуляризация. В связи

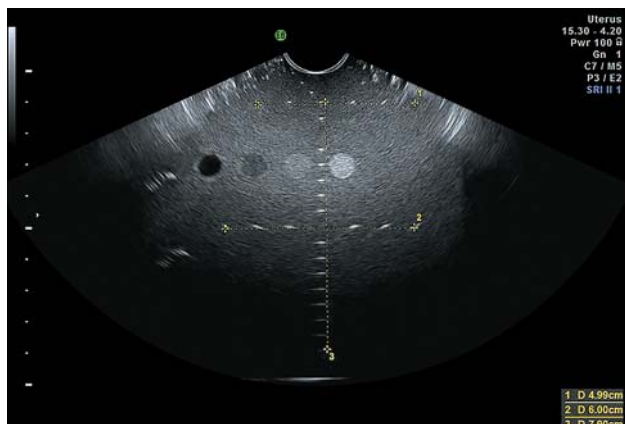


Рис. 7. Тестирование ультразвукового сканера на точность линейных измерений.

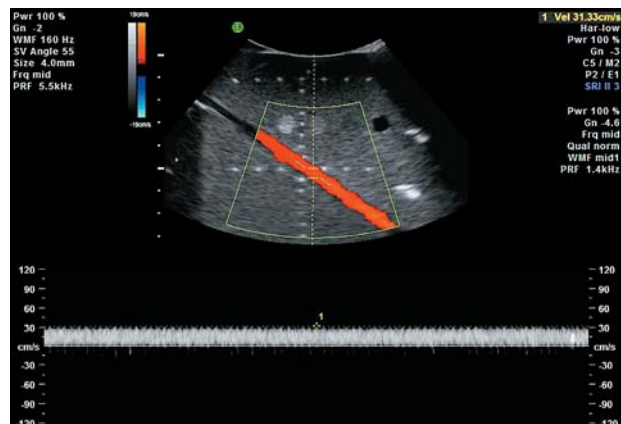


Рис. 8. Тестирование ультразвукового сканера на точность доплерометрических измерений.

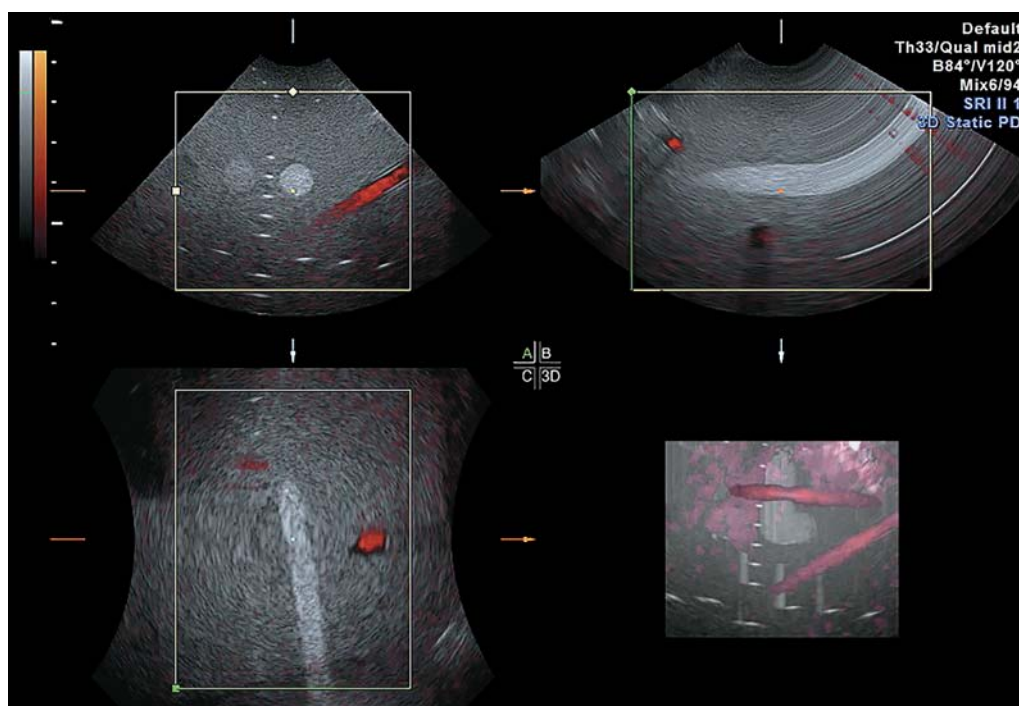


Рис. 9. Тестирование ультразвукового сканера на точность 3D-построения.

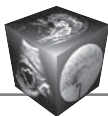
с возможностью объективной оценки с помощью определения VI, FI и VFI было бы логичным продолжение начатой работы с целью введения этих показателей в протокол исследования. Однако встает вопрос о пороговых величинах, которые при работе на приборах ведущих производителей оказываются разными, что требует разработки отдельных нормативных параметров.

На точность измерений оказывает влияние своевременная поверка ультразвуковой аппаратуры. Тесты включают В-режим, доплерографи-

ческие скоростные показатели и корректную 3D-реконструкцию (рис. 7–9).

Заключение

Таким образом, при внедрении новых методик следует изучить информацию о данном методе, опираться на нормативные параметры, полученные на приборах аналогичных фирм, а также провести клинко-эхографическое сопоставление собственных результатов для исключения неверной интерпретации данных.



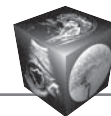
Список литературы

1. Ветшева Н.Н. Стандартизация методик проведения ультразвуковых исследований. http://event.medradiology.moscow/d/1387577/d/standartizatsiya_metodik_provedeniya_uz_issledovaniy_vetshevann.pdf
2. Зубарев А.Р. Стандарты ультразвуковой флебологии. <https://mks.ru/library/conf/angiodop/2000/angiol/zub2.html>
3. Габлия М.Ю. Унификация протоколов ультразвуковых исследований предстательной железы. <https://www.youtube.com/watch?v=Zw6k-Kuer3M>
4. <http://www.rasudm.org/recomendation/>
5. Рекомендации по проведению эластографии сдвиговой волной для ультразвуковых аппаратов компании Филипс. <http://www.rasudm.org/recomendation/details.htm?id=15>
6. Raine-Fenning N.J., Nordin N.M., Ramnarine K.V., Campbell B.K., Clewes J.S., Perkins A., Johnson I.R. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 32 (4): 551–559. DOI: 10.1002/uog.6138.
7. Omran E., El-Sharkawy M., El-Mazny A., Hammam M., Ramadan W., Latif D., Samir D., Sobh S. Effect of clomiphene citrate on uterine hemodynamics in women with unexplained infertility. *Int. J. Womens Health.* 2018; 10: 147–152. DOI: 10.2147/IJWH.S155335.
8. Dong Y., Cai Y., Zhang Y., Xing Y., Sun Y. The effect of fertility stress on endometrial and subendometrial blood flow among infertile women. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017; 15: 15–26.
9. El-Mazny A., Kamel A., Ramadan W., Gad-Allah S., Abdelaziz S., Hussein A.M. Effect of ovarian endometrioma on uterine and ovarian blood flow in infertile women. *Int. J. Womens Health.* 2016; 8: 677–682. DOI: 10.2147/IJWH.S124229.
10. El-Mazny A., Ramadan W., Kamel A., Gad-Allah S. Effect of hydrosalpinx on uterine and ovarian hemodynamics in women with tubal factor infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 199: 55–59. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.046.
11. Vanden Bosch T., Dueholm M., Valentin L., Rasmussen C.K., Votino A., Van Schoubroeck D., Landolfo C., Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C., Gordts S., Benacerraf B., D'Hooghe T., De Moor B., Brölmann H., Goldstein S., Epstein E., Bourne T., Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46 (3): 284–298. DOI: 10.1002/uog.14806.
12. Leone F. P., Timmerman D., Bourne T., Valentin L., Epstein E., Goldstein S.R., Marret H., Parsons A.K., Gull B., Istre O., Sepulveda W., Ferrazzi E., Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 35 (1): 103–112. DOI: 10.1002/uog.7487.
13. Timmerman D., Valentin L., Bourne T., Collins W.P., Verrelst H., Vergote I.; International Ovarian Tumor Analysis

(IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of adnexal tumor: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000; 16 (c): 500–505. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x

References

1. Vetsheva N.N. Standardization of methods for conducting ultrasound research. http://event.medradiology.moscow/d/1387577/d/standartizatsiya_metodik_provedeniya_uz_issledovaniy_vetshevann.pdf (In Russian)
2. Zubarev A.R. Standards of ultrasonic phlebology. <https://mks.ru/library/conf/angiodop/2000/angiol/zub2.html> (In Russian)
3. Gabliya M.Yu. Unification of ultrasound protocols of the prostate gland. <https://www.youtube.com/watch?v=Zw6k-Kuer3M> (In Russian)
4. <http://www.rasudm.org/recomendation/> (In Russian)
5. Recommendations for the shear wave elastography ultrasound machines for Phillips Company// <http://www.rasudm.org/recomendation/details.htm?id=15> (In Russian)
6. Raine-Fenning N.J., Nordin N.M., Ramnarine K.V., Campbell B.K., Clewes J.S., Perkins A., Johnson I.R. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 32 (4): 551–559. DOI: 10.1002/uog.6138.
7. Omran E., El-Sharkawy M., El-Mazny A., Hammam M., Ramadan W., Latif D., Samir D., Sobh S. Effect of clomiphene citrate on uterine hemodynamics in women with unexplained infertility. *Int. J. Womens Health.* 2018; 10: 147–152. DOI: 10.2147/IJWH.S155335.
8. Dong Y., Cai Y., Zhang Y., Xing Y., Sun Y. The effect of fertility stress on endometrial and subendometrial blood flow among infertile women. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017; 15: 15–26.
9. El-Mazny A., Kamel A., Ramadan W., Gad-Allah S., Abdelaziz S., Hussein A.M. Effect of ovarian endometrioma on uterine and ovarian blood flow in infertile women. *Int. J. Womens Health.* 2016; 8: 677–682. DOI: 10.2147/IJWH.S124229.
10. El-Mazny A., Ramadan W., Kamel A., Gad-Allah S. Effect of hydrosalpinx on uterine and ovarian hemodynamics in women with tubal factor infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 199: 55–59. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.046.
11. Vanden Bosch T., Dueholm M., Valentin L., Rasmussen C.K., Votino A., Van Schoubroeck D., Landolfo C., Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C., Gordts S., Benacerraf B., D'Hooghe T., De Moor B., Brölmann H., Goldstein S., Epstein E., Bourne T., Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46 (3): 284–298. DOI: 10.1002/uog.14806.
12. Leone F. P., Timmerman D., Bourne T., Valentin L., Epstein E., Goldstein S.R., Marret H., Parsons A.K., Gull B., Istre O., Sepulveda W., Ferrazzi E., Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 35 (1): 103–112. DOI: 10.1002/uog.7487.
13. Timmerman D., Valentin L., Bourne T., Collins W.P., Verrelst H., Vergote I.; International Ovarian Tumor Analysis



intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 35 (1): 103–112. DOI: 10.1002/uog.7487.

13. Timmerman D., Valentin L., Bourne T., Collins W.P., Verrelst H., Vergote I.; International Ovarian Tumor Analysis

(IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of adnexal tumor: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000; 16 (c): 500–505. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x

Для корреспонденции*: Озерская Ирина Аркадиевна – 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3, РУДН, ФПК МР, кафедра ультразвуковой диагностики и хирургии. Тел.: 8-926-606-09-05. E-mail: ozerskaya_usd@mail.ru

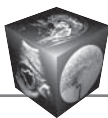
Озерская Ирина Аркадиевна – доктор мед. наук, профессор кафедры ультразвуковой диагностики и хирургии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО “Российский университет дружбы народов”, Москва.

Contact*: Irina A. Ozerskaya – Miklukho-Maklay str., 21, bldg. 3, Moscow, Russia, 117198. People's Friendship University, Department of ultrasound diagnostics and surgery. Phone: +7-926-606-09-05. E-mail: ozerskaya_usd@mail.ru

Irina A. Ozerskaya – doct. of med. sci., Professor, Department of ultrasound diagnostics and surgery of the Faculty training of health workers of Russian Peoples' Friendship University, Moscow.

Поступила в редакцию 03.09.2018.
Принята к печати 13.12.2018.

Received on 03.09.2018.
Accepted for publication on 13.12.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-94-105

Рентгеноконтрастные вещества: фокус на безопасность

Хохлов А.Л., Кабанов А.В. *, Козлова О.Г.

ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России, Ярославль, Россия

X-ray contrast media: focus on safety

Khokhlov A.L., Kabanov A.V. *, Kozlova O.G.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

В статье представлена современная классификация рентгеноконтрастных средств, обсуждаются преимущества и недостатки йодсодержащих контрастов. Рассмотрены основные, наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции, возникающие в ответ на введение рентгеноконтрастного препарата, – реакции гиперчувствительности, поражение щитовидной железы, нефропатия.

Ключевые слова: рентгеноконтрастные средства, нежелательные реакции, реакции гиперчувствительности, поражение щитовидной железы, нефропатия.

Ссылка для цитирования: Хохлов А.Л., Кабанов А.В., Козлова О.Г. Рентгеноконтрастные вещества: фокус на безопасность. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 94–105.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-94-105.

The article presents a modern classification of contrast media, the advantages and disadvantages of radiographic contrast media. The most important adverse events of contrast media such as hypersensitivity reactions, thyroid dysfunction and contrast-induced nephropathy are discussed.

Key words: X-ray contrast media, adverse events, hypersensitivity reactions, thyroid dysfunction, nephropathy.

Recommended citation: Khokhlov A.L., Kabanov A.V., Kozlova O.G. X-ray contrast media: focus on safety. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 94–105.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-94-105.

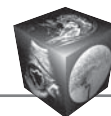
Лучевая диагностика берет свои истоки с 1895 г., когда Вильгельм Конрад Рентген открыл особый вид излучения, которому практически "неведомы" преграды, и впоследствии назвал его своим именем. Именно тогда началась новая эпоха развития медицинской науки, появилось направление "рент-

генодиагностика". С течением времени расширилась область применения лучевой диагностики при различных заболеваниях внутренних органов, чему в немалой степени способствовали поиск и создание средств для искусственного контрастирования. Использование данного метода при проведении рентгеновских исследований позволило получать более детальные сведения о патологии внутренних органов и выбирать оптимальный метод лечения пациента. Практически все виды лучевых исследований, связанные с использованием метода искусственного контрастирования, предусматривают необходимость соблюдения принципов безопасности применения рентгеноконтрастных средств (РКС) для снижения риска возникновения побочных реакций и осложнений [1].

Согласно современной классификации, РКС подразделяют на рентгенопозитивные (тяжелые) и рентгенонегативные (газообразные). К рентгенопозитивным относятся вещества с высокой молекулярной массой, поглощающие рентгеновское излучение в значительно большей степени, чем ткани организма [2].

Для целей контрастирования предпринимались попытки использования препаратов, содержащих барий, бром, висмут, йод, стронций, тантал, фтор и др. Из них наиболее безопасными и эффективными оказались соединения йода и бария. Сульфат бария применяется исключительно для проведения рентгенографии желудочно-кишечного тракта. Используется в виде суспензии.

Йод очень хорошо поглощает рентгеновские лучи, почти не метаболизируется в организме



и оказался достаточно безопасным для использования в живых организмах. Он образует стабильные соединения с бензойной кислотой и способен связываться с ароматическим кольцом в положениях 2, 4 и 6. Соответственно выделяют одно-, дву- и трийодзамещенные соединения. Таким образом, содержание йода может достигать больших концентраций в одной молекуле, что обеспечивает высокую контрастирующую способность препаратов. С помощью замещения атомов в положениях 1, 3 и 5 ароматического кольца можно получить препараты с различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами и токсичностью.

Российские ученые Г.Г. Кармазановский и Н.Л. Шимановский [3] предлагают следующую классификацию йодсодержащих РКС:

I. Ионные трийодзамещенные РКС.

1. Мономерные ароматические соединения:

- производные трийодированных алкановых кислот;
- производные йодированной бензойной кислоты (амидотризоат натрия и меглюмина, йокситаламатмеглюмина).

2. Димерные ароматические соединения:

- производные ариламиноацетиламинйодбензойной кислоты (йоксаглат),
- полиметиленовые димеры трийодбензойной кислоты (йодипамид, йодоксамат, йотроксат).

II. Неионные.

1. Мономерные ароматические соединения (йопамидол, йопромид, йогексол).

2. Димерные ароматические соединения (йотролан, йодиксанол).

Кроме того, выделяют РКС на водной и жировой основах. Йодированные РКС на водной основе предназначены для контрастирования преимущественно артериальных и венозных сосудов. Из органических соединений йода на водной основе в качестве РКС применяют производные некоторых ароматических кислот (бензойной, фенилпропионовой, адипиновой и др.), содержащие атомы йода [2].

РКС для внутрисосудистых исследований подразделяются на ионные (соли натрия и меглюмина) и неионные, растворимость которых обусловлена включением в структуру гидроксильных групп, а также мономерные и димерные.

В основе мономерных соединений лежит 1 бензойное кольцо с 3 атомами йода, в основе димерных – 2 кольца с 6 атомами йода. Концентрация йода в препаратах для внутривенного введения составляет 140–370 мг на 1 мл.

Значительного повышения безопасности РКС удалось добиться в результате создания неионных препаратов. Многочисленные клинические исследования неопровержимо доказали превосходство неионных контрастных средств перед ионными по переносимости, что выражается прежде всего в уменьшении болевых ощущений у пациентов при их введении и минимизации повреждения эндотелия сосудов [3].

Неионные препараты используются при необходимости болюсного внутриаартериального и венозного введения, при пиелографии, а также для исследования лиц с признаками аллергизации организма, при бронхиальной астме, гиперфункции щитовидной железы, почечной недостаточности, сахарном диабете и др. [2].

Йодированные РКС на жировой основе применяют для бронхографии, лимфографии, метросальпингографии, фистулографии, для выявления врожденных пороков пищевода у новорожденных и др. К ним относятся: йодолипол, липиодол, йодатол, сверхжидкий липиодол и др. [2].

Все йодсодержащие контрасты характеризуются вязкостью и осмоляльностью. Ионные высокоосмоляльные РКС имеют осмоляльность 1500–1800 мосм/кг, что в 5–8 раз превышает осмоляльность плазмы. Неионные низкоосмоляльные РКС имеют осмоляльность 600–850 мосм/кг, что в 2–3 раза превышает осмоляльность плазмы. Неионные изоосмоляльные РКС характеризуются осмоляльностью примерно 290 мосм/кг, то есть соответствующей осмоляльности плазмы [4–7].

В течение последних нескольких лет предпринимаются попытки поиска новых РКС, содержащих другие элементы и обладающих высокой плотностью и низкой токсичностью для организма. Большой интерес исследователи проявили к группе редкоземельных элементов, в частности танталу, лантану, иттрию, ниобию, цирконию, гафнию [8, 9].

Поскольку рентгеноконтрастные исследования в последние годы все шире применяются в клинической практике для диагностики заболеваний почек, легких, сердца и других внутренних органов, достаточно остро встает вопрос о развитии побочных эффектов при применении контрастных агентов.

Наиболее частыми побочными реакциями РКС являются: реакции гиперчувствительности, нарушение функции щитовидной железы и контраст-индуцированная нефропатия (КИН).

Легкие реакции гиперчувствительности (частота <3%) проявляются в виде кожной сыпи, гиперемии, крапивницы, ринореи, тошноты, кратковре-



менной рвоты, повышенного потоотделения, кашля и головокружения [10].

Побочные эффекты средней тяжести и тяжелые встречаются гораздо реже ($<0,04\%$) и выражаются в форме упорной рвоты, отека лица и гортани, бронхоспазма, тахикардии или брадикардии, повышения артериального давления, различных видов аритмий, судорог, отека легких. Смертность составляет 1 на 1 000 000 пациентов [10]. Реакции гиперчувствительности включают оба типа: IgE-зависимый и IgE-независимый.

По времени проявления выделяют острые и отсроченные побочные реакции. Острые возникают почти сразу после введения препаратов, отсроченные – через час и позже (обычно через 6–12 ч). Отсроченные (наиболее часто кожные: сыпь, гиперемия, отек, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, головокружением), как правило, не ярко выражены, не представляют угрозы для жизни. Поскольку пациенты к этому времени уже покидают рентгенологическое отделение, то очень часто эти реакции ускользают от внимания рентгенолога, поскольку объясняются другими причинами [11]. Отсроченные кожные реакции отмечаются значительно ($<0,05$) чаще при использовании димерных неионных соединений (16,4%), чем мономерных (9,7%) [12].

Нарушение функции щитовидной железы может выражаться в форме гипо- и гипертиреоза. Это связано с наличием ионов йода в РКС. Имеется гипотеза, что длительное хранение и воздействие света приводит к фотолитическому разложению РКС и повышению свободного йода в растворе [13]. Доза свободного йода, поступающего в организм при стандартной рентгеноконтрастной процедуре, составляет 13,5 мг [14], а связанного йода – 15–60 г [14, 15]. Это в сотни тысяч раз превышает ежедневное необходимое поступление йода в организм (150 мкг) [16]. Реакция на нагрузку йодом проявляется в быстром подавлении синтеза и высвобождения собственных гормонов щитовидной железы (феномен Вольфа–Чайкова). В течение нескольких дней после процедуры происходит восстановление уровня гормонов за счет уменьшения активности переносчика йода в щитовидную железу. Если феномен Вольфа–Чайкова не развивается, возникает йодиндуцированный гипертиреоз [17–19]. Если же феномен Вольфа–Чайкова с течением времени не исчезает, то развивается гипотиреоз.

У пациентов с болезнью Грейвса и многоузловым зобом имеется повышенный риск развития осложнений со стороны щитовидной железы. Пациенты с тиреотоксикозом должны получать контраст только под строгим наблюдением, по-

скольку может развиваться грозное осложнение – тиреотоксический криз. Лица с зобом Хашимото или другими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, а также с резекцией щитовидной железы, наоборот, подвержены риску развития йодиндуцированного гипотиреоза [6].

КИН, несмотря на использование новых изоосмолярных агентов и применение превентивных мер, является одним из основных осложнений, возникающих после проведения контрастного радиологического исследования [20].

КИН определяется как ятрогенное острое повреждение почек (ОПП), возникающее после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКС, при исключении других альтернативных причин, провоцирующих подобное состояние, и характеризуется повышением уровня сывороточного креатинина $\geq 0,5$ мг/дл или на 25% по сравнению с исходным, появившимся в течение 48–72 ч после проведения рентгеноконтрастного исследования [21–23].

Согласно современным позициям, для диагностики КИН наиболее целесообразно использовать международную систему классификации ОПП (KDIGO) с оценкой стадии тяжести [24].

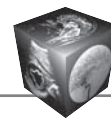
КИН диагностируется при наличии одного из критериев:

- повышение креатинина сыворотки (SCr) на $\geq 26,5$ мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 ч или
- повышение SCr в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования.

Если значения SCr в течение недели до исследования не известны, то используется наименьшее его значение в течение 3 мес.

Клинически КИН проявляется развитием острой почечной недостаточности (ОПН) или ОПП и характеризуется внезапным и устойчивым снижением гломерулярной фильтрации и/или объема мочи. При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 мес, может рассматриваться как острая. Обычно развитие ОПН происходит в течение 1–7 сут. Критерием устойчивости дисфункции является ее регистрация в течение 24 ч и более [25, 26]. Однако зачастую КИН протекает малосимптомно или бессимптомно, несмотря на токсическое повреждение клеток канальцев [22].

Критерии ОПП KDIGO являются более жесткими и позволяют диагностировать первую стадию ОПП при повышении SCr на 26 мкмоль/л. В случае КИН определение ОПП основывается на изменении уровня SCr, так как критерий олигурии (диурез менее 0,5 мл/ч/кг массы тела в течение >6 ч) не



распространяется на многие случаи КИН, потому как проведение инфузионной терапии с профилактической целью до и после процедуры увеличивает объем мочи [27].

Быстрота развития КИН, а также выраженность клинических проявлений зависят от исходной функции почек, степени гидратации и других факторов риска. Обычное течение КИН проявляется преходящим бессимптомным повышением SCr в течение 24–48 ч после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКС, достигает максимума через 3–5 дней, возвращается к исходному уровню через 7–10 дней, но может сохраняться до 3 нед. Для диагноза КИН необходимо исключение других причин ОПП, так как небольшое увеличение SCr выявляется у 8–35% госпитализированных пациентов и в отсутствие контрастного исследования [28, 29].

Еще до недавнего времени концентрация SCr крови являлась наиболее распространенным и объективным показателем функции почек. Однако уровень SCr варьирует в зависимости от пола, мышечной массы, особенностей питания, возраста больного и наличия в крови так называемых креатининоподобных субстанций. Нарушение функции почек может иметь место и при нормальном уровне креатинина. Более точным показателем является оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью специальных формул [1].

Патогенетические механизмы развития КИН до конца не изучены, однако существует ряд гипотез. В литературе показано, что возникновение КИН определяется сочетанием нескольких факторов. Полагают, что одним из них, имеющих существенное значение, является гипоксия и ишемия тубулярных клеток наружной медулы, которая возникает вследствие снижения активности вазодилататоров (оксида азота, простагландинов) и повышения активности вазоконстрикторных веществ, в частности аденозина, вазопрессина, эндотелина. Само по себе рентгеновское излучение приводит к образованию свободных радикалов и провоцирует оксидативный стресс, которые обладают повреждающим действием на ткань почки. Немаловажную роль играют и медиаторы воспаления, высвобождающиеся вследствие контраст-индуцированной активации системы комплемента, которые повышают способность к тромбообразованию [30]. Кроме того, активируется механизм тубулогломерулярной обратной связи, когда за счет повышения гидростатического давления в почечных канальцах возникает спазм сосудов клубочкового вещества почек, который приводит к снижению почечной фильтрации и повышению сосудистого сопротивления. Определенный

вклад в развитие КИН привносит и прямое повреждающее действие на клетки почечных канальцев РКС, которые индуцируют вакуолизацию, изменение функции митохондрий и даже апоптоз клеток [26, 31–33]. Помимо вышеперечисленных факторов, ряд ученых рассматривают вопрос о том, что само по себе рентгеноконтрастное исследование повышает осмолярность мочи, что замедляет ее отток, способствует формированию камней, которые в свою очередь также нарушают отток мочи и усугубляют почечное повреждение [30].

Полагают, что существенную роль в развитии КИН играет осмолярность РКС, поскольку контрастные средства свободно фильтруются в почечных клубочках и не реабсорбируются канальцами, их концентрация в моче в 50–100 раз превышает концентрацию в плазме крови [34, 35].

М.С. Heinrich и соавт. сравнивали цитотоксические эффекты димерных и мономерных йодированных контрастных веществ на тубулярные клетки почек *in vitro*. Результаты этого исследования показали, что высокоосмолярные контрасты имеют большее цитотоксическое влияние на проксимальные тубулярные клетки, чем низко- и изоосмолярные контрастные средства. Было продемонстрировано предпочтительное использование низкоосмолярных контрастов в снижении рисков развития КИН у пациентов с предшествующим нарушением функции почек и факторами риска развития КИН при наличии исходно повышенного уровня креатинина до процедуры [36–38].

Результаты метаанализа и крупные исследования не показали существенной разницы в скорости возникновения КИН при применении низкоосмолярных и изоосмолярных контрастов [39–42], однако низкоосмолярные контрасты показали свою большую нефротоксичность по сравнению с изоосмолярными. R.J. Bruce и соавт. [39, 43, 44] отметили, что риск возникновения КИН у пациентов в группе низкоосмолярного контраста был сопоставим с контрольной группой при уровне SCr 1,8 мг/дл, однако при повышении уровня креатинина вероятность возникновения КИН в контрольной группе была существенно ниже, тогда как в группе изоосмолярного контраста частота развития КИН достоверно не отличалась по сравнению с группой контроля.

КИН встречается у 1–2% пациентов из общей популяции. Однако ряд состояний усугубляет риск развития данного осложнения.

Факторы, способствующие развитию КИН, принято разделять на 2 группы: ассоциированные с пациентом и с самой лучевой процедурой [45]. Среди факторов, связанных с особенностями пациента, сахарный диабет (типы 1 и 2), а также



хроническую болезнь почек рассматривают как основные предикторы возникновения КИН. К другим факторам этой группы относятся возраст старше 75 лет; неконтролируемая гипертензия; гипотензия, требующая поддержки инотропными препаратами; застойная сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA; использование внутриаортальной баллонной контрпульсации; острый инфаркт миокарда; анемия; множественная миелома; гипоальбуминемия; метаболические нарушения (гиперурикемия); сепсис; цирроз печени. Факторы, связанные непосредственно с лучевой процедурой, включают в себя применение большого объема контраста, высокую его осмолярность и вязкость, повторное проведение исследования с использованием контрастного вещества в течение 24 ч, ранее возникающие аллергические реакции при применении контрастного средства. Кроме того, риск возникновения КИН могут повышать конкурентное применение диуретиков (особенно фуросемида), а также нефротоксичных препаратов, в частности НПВП, аминогликозидов и др. [46–50].

Вероятность развития КИН пропорциональна СКФ [20]. При этом наименьший риск развития повреждения почек ассоциируется с СКФ более 60 мл/мин и составляет всего лишь 2%, за исключением пациентов с диабетом, у которых имеется эндотелиальная дисфункция, в результате которой снижается влияние оксида азота и риск возникновения КИН повышается, а наибольший риск связан с СКФ менее 30 мл/мин [21, 36]. У пациентов с СКФ около 10–15 мл/мин частота развития КИН может превысить 50% [20].

Преддиабет и гиперурикемия в составе метаболического синдрома, по мнению ряда авторов, рассматриваются как факторы риска развития КИН. Увеличение системного оксидативного стресса и повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также высокий уровень эндотелина 1 также повышают риск развития и прогрессирования КИН [51–54].

Возможность развития КИН является относительным, но не абсолютным противопоказанием к внутрисосудистому введению йодсодержащего РКС у пациентов из группы риска [55–57].

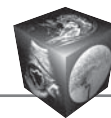
С целью предотвращения развития КИН рекомендован ряд мер. Во-первых, всем пациентам до проведения рентгенологического исследования с контрастом, а также один раз в день в течение 5 дней после процедуры надлежит оценить функцию почек [58]. Необходимо помнить, что КИН чаще возникает у пациентов с нарушенной функцией почек, которую отражает повышенный уровень креатинина или сниженная СКФ [4]. Пациенты

с хронической болезнью почек имеют дефекты в антиоксидантной системе [59], вследствие этого начинает превалировать окислительный стресс, ассоциированный с воспалением и эндотелиальной дисфункцией [4, 60].

Вторая мера предосторожности заключается в ограничении применения нефротоксичных препаратов (аминогликозидов, ванкомицина, амфотерицина В, дипиридамола, метформина и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств). Особое внимание следует обратить на применение метформина. Этот пероральный сахараснижающий препарат для лечения диабета 2 типа стимулирует выработку молочной кислоты в кишечнике. Кроме того, он практически полностью выводится в неизменном виде почками, в случаях накопления препарата в организме он может вызывать лактоацидоз, который может быть фатальным для пациента с КИН. Таким образом, прием этого препарата должен быть прекращен за 12 ч до введения контрастного агента и может быть возобновлен не ранее чем 36 ч после проведения процедуры или позднее, если уровень креатинина не вернулся к исходному [4, 10].

Третья мера предосторожности – достаточная гидратация пациента [61, 62]. Увеличение объема жидкости снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вазоконстрикторных гормонов, повышает натрийурез, уменьшает тубуло-гломерулярную обратную связь, предупреждает обструкцию канальцев и высвобождение свободных радикалов, снижает концентрацию контрастного вещества в канальцах, тем самым уменьшая нефротоксическое действие [54, 63]. Рядом авторов предложено потреблять пациенту 500 мл воды перед и 2500 мл в течение 24 ч после введения контраста для обеспечения диуреза не менее 1 мл/мин [64]. У пациентов высокого риска целесообразно проводить внутривенную инфузию 0,9% физиологического раствора со скоростью около 1 мл/кг в час начиная за 6–12 ч до процедуры и продолжая до 12–24 ч после рентгенологического исследования при условии адекватного диуреза и сохраненной функции сердца [58, 61]. Увеличение диуреза, которое закономерно следует за гидратацией, ограничивает продолжительность контакта контрастного средства с клетками эпителия почечных канальцев и, следовательно, его цитотоксичность [65, 66].

Некоторые исследователи получили лучшие результаты при использовании бикарбоната натрия вместо хлорида натрия [67–69]. Рекомендовано внутривенное болюсное и капельное введение бикарбоната натрия за 1 ч до назначения контраста и в течение 6 ч после проведения про-



цедуры [68]. Повышение экскреции бикарбоната натрия снижает кислотность мочи, таким образом уменьшая выработку и нивелируя действие свободных радикалов кислорода [68, 70]. Другие исследователи не нашли никакого преимущества гидрокарбоната натрия против натрия хлорида [71, 72]. European Renal Best Practice [28] рекомендуют проведение гидратации любым из растворов (изотоническим раствором натрия хлорида или натрия бикарбоната) у пациентов с повышенным риском развития КИН.

Четвертая мера предосторожности – выбор наименее нефротоксичных контрастных веществ. В частности, иодиксанол (изоосмолярный контраст) и йопамидол (низкоосмолярный контраст) являются предпочтительными для снижения риска КИН [40].

Пятая мера предосторожности – по возможности использование контрастного вещества в низкой дозировке и в течение более короткого времени [4]. Кроме того, не рекомендуется повторное применение контрастного вещества в течение 72 ч с момента предыдущего использования, поскольку это значительно повышает риск развития КИН [73].

Поскольку высвобождение свободных радикалов кислорода и оксидативный стресс при применении йодсодержащих контрастов играют определенную роль в патогенезе КИН, то можно предположить, что использование антиоксидантов может быть целесообразно с целью ее профилактики. N-ацетилцистеин был первым испытанным антиоксидантом, применяемым для предотвращения КИН. Препарат имеет двойное действие: способен нейтрализовать свободные радикалы кислорода и усиливать сосудорасширяющее действие оксида азота [74].

Н.-С. Лее и соавт. [75] проводили исследование на почке эмбриона человека с 3 различными РКС: ионным высокоосмолярным (йокситаламат), неионным низкоосмолярным (йопромид) и изоосмолярным (йодиксанол). Было показано, что все 3 контрастных препарата значительно снижали жизнеспособность клеток в течение 24 ч ($<0,001$). При назначении N-ацетилцистеина до введения контрастных веществ было отмечено достоверное улучшение жизнеспособности клеток. Несмотря на спорные результаты, наблюдаемые у пациентов высокого риска [76–78], было предложено использовать N-ацетилцистеин у этой группы больных в дозе 600 мг 2 раза в день перорально накануне и в день выполнения процедуры [73]. Противоречивые результаты были получены с использованием в качестве антиоксиданта аскорбиновой кислоты. Ряд авторов продемонстрировали,

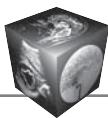
что профилактическое назначение аскорбиновой кислоты в дозе 3 г внутрь за 2 ч до процедуры и 2 г вечером в день исследования и утром после не может снижать вероятность развития КИН [79]. Результаты наблюдений других ученых показали отсутствие нефропротективного действия аскорбиновой кислоты [80].

В настоящее время наблюдается снижение частоты развития КИН, однако в качестве профилактики рекомендовано соблюдать все перечисленные меры.

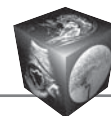
Несомненно, проблема разработки новых более безопасных РКС на сегодняшний день остро стоит перед учеными всего мира. Рентгенодиагностика с применением контрастов – широко востребованная область рентгенологии, без которой невозможно себе представить диагностику многих заболеваний внутренних органов. Однако ввиду проведения процедуры с препаратами, имеющими тяжелые побочные эффекты, а также принимая во внимание воздействие самого рентгеновского излучения, следует скрупулезно относиться к показаниям к выполнению процедуры, выбору контрастного вещества, объема его введения, учитывая индивидуальные особенности пациента, взаимодействие лекарственных препаратов.

Список литературы

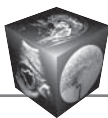
1. Применение контрастных препаратов при проведении рентгенологических исследований. Методические рекомендации. А.И. Громов, С.К. Терновой, А.Ю. Васильев, В.Ю. Босин, В.Е. Синицин, Г.Г. Кармазановский, И.В. Сидоренко, С.П. Морозов, Е.А. Евдокимов, Я.А. Лубашев, А.А. Михайлов, И.В. Кренина. М., 2013. 15 с.
2. Основы и принципы лучевой диагностики: Учебно-методическое пособие. А.И. Алешкевич, В.В. Рожковская, И.И. Сергеева, Т.Ф. Тихомирова, Г.А. Алесина. Минск: БГМУ, 2015. 86 с.
3. Контрастные средства для лучевой диагностики: Руководство. Г.Г. Кармазановский, Н.Л. Шимановский. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. 560 с.
4. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Sabbatini M., Russo D., Michael M. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy through a Knowledge of Its Pathogenesis and Risk Factors. *Scientific Wld J.* 2014; 2014: 1–16. DOI: 10.1155/2014/823169.
5. Katzberg R.W. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997; 204 (2): 297–312. DOI: 10.1148/radiology.204.2.9240511.
6. Andreucci M., Solomon R., Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 1–20. DOI: 10.1155/2014/741018.
7. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Sabbatini M., Michael A. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *BioMed. Res. Int.* 2014; 1 (1): 1–6. DOI: 10.1155/2014/362725.



8. Стрекалов И.М., Козлов В.А., Ларионов Л.П., Кернесюк Н.Л., Зуев М.Г. Экспериментальная оценка танталовых рентгеноконтрастных средств. Екатеринбург: УрОПАН, 2006: 24–40.
9. Стрекалов И.М., Ларионов Л.П., Зуев М.Г., Крохина Н.Б. Перспективы использования нейодистых рентгеноконтрастных средств. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2007; 1: 45–54.
10. Thomson K.R., Varma D.K. Safe use of radiographic contrast media. *Australian Prescriber*. 2010; 33 (1): 19–22. DOI: 10.18773/austprescr.2010.006.
11. Loh S., Bagheri S., Katzberg R.W., Fung M.A., Li C. Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: a prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology*. 2010; 255 (3): 764–771. DOI: 10.1148/radiol.10091848.
12. Schild H.H., Kuhl C.K., Hubner-Steiner U., Bohm I., Speck U. Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: a prospective randomized controlled trial. *Radiology*. 2006; 240 (1): 56–64. DOI: 10.1148/radiol.2393050560.
13. Sendeski M.M. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2011; 38 (5): 292–299. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05503.x.
14. Molen A.J., Thomsen H.S., Morcos S.K. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur. Radiol*. 2004; 14 (5): 902–907. DOI: 10.1007/s00330-004-2238-z.
15. Katzberg R.W., Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int. Suppl*. 2006; 69: 3–7. DOI: 10.1038/sj.ki.5000366.
16. Trumbo P., Yates A.A., Schlicker S., Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J. Am. Dietetic Assoc*. 2001; 101 (3): 294–301. DOI: 10.1016/S0002-8223(01)00078-5.
17. Martins M.C., Lima N., Knobel M., Medeiros-Neto G. Natural course of iodine-induced thyrotoxicosis (Jodbasedow) in endemic goiter area: a 5 year follow-up. *J. Endocrinol. Invest*. 1989; 12 (4): 239–244. DOI.org/10.1007/BF03349973.
18. Burgi H. Iodine excess. Best Practice and Research: *Clin. Endocrinol. Metabolism*. 2010; 24 (1): 107–115. DOI: 10.1016/j.beem.2009.08.010.
19. Rhee C.M., Bhan I., Alexander E.K., Brunelli S.M. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Archives Int. Med*. 2012; 172 (2): 153–159. DOI 10.1001/archinternmed.2011.677.
20. Heyman S.N., Rosenberger C., Rosen S., Khamaisi M. Why Is Diabetes Mellitus a Risk Factor for Contrast-Induced Nephropathy? Hindawi Publishing Corporation. *BioMed Res. Int*. 2013; 2013: 1–8. DOI:10.1155/2013/123589.
21. Schilp J., de Blok C., Langelaan M., Spreeuwenberg P., Wagner C. Guideline adherence for identification and hydration of high-risk hospital patients for contrast-induced nephropathy. *BMC Nephrol*. 2014; 15 (1): 2. DOI: 10.1186/1471-2369-15-2.
22. Barrett B.J., Parfrey P.S. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354 (4): 379–386. DOI: 10.1056/NEJMc050801.
23. Harjai K.J., Raizada A., Shenoy C., Sattur S., Orshaw P., Yeager K., Boura J., Aboufares A., Sporn D., Stapleton D. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am. J. Cardiol*. 2008; 101 (6): 812–819. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.10.051.
24. KIDGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 116–121. DOI: 10.1038/kisup.2012.1.
25. Каюков И.Г. Рентгеноконтрастная нефропатия. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. 720 с.
26. Контраст-индуцированные нефропатии (Фармакология рентгеноконтрастных средств). В.А. Раптанова, А.А. Сперанская, С.Н. Прошин. М.: ПЕДИАТР, 2016; 7 (1): 97–105.
27. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. Г.В. Волгина, Н.Л. Козловская, Д.Ю. Щекочихин. М., 2014.
28. Fliser D., Laville M., Covic A., Fouque D., Vanholder R., Juillard L., Biesenet W.V. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. The ad-hoc working group of ERBP: *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (12): 4263–4272. DOI:10.1093/ndt/gfs375.
29. Newhouse J.H., Kho D., Rao Q.A., Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am. J. Roentgenol*. 2008; 191 (2): 376–382. DOI:10.2214/AJR.07.3280.
30. Kwasa E.A., Inayak S., Armstrong R. The role of inflammation in contrast-induced nephropathy. *Br. J. Radiol*. 2014; 87: 2–5. DOI:10.1259/bjr.20130738.
31. Aurelio A., Durante A. Contrast-Induced Nephropathy in Percutaneous Coronary Interventions: Pathogenesis, Risk Factors, Outcome, Prevention and Treatment. *Cardiology*. 2014; 128 (1): 62–72. DOI:10.1159/000358042.
32. Persson P.B., Hansell P., Liss P. Pathophysiology of contrast medium induced nephropathy. *Kidney Int*. 2005; 68: 14–22. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x.
33. Thomsen H.S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Br. J Radiol*. 2003; 76 (908): 513–518. DOI: 10.1259/bjr/26964464.
34. Kappel J. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *Nephrology*. 2002; 166: 473–477.
35. Heinrich M.C., Kuhlmann M.K., Grgic A., Heckmann M., Kramann B., Uder M. Cytotoxic effects of ionic high osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology*. 2005; 235 (3): 843–849. DOI: 10.1148/radiol.2353040726.
36. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.-G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *New Engl. J. Med*. 2003; 348 (6): 491–499. DOI: 10.1056/NEJMoa021833.
37. Taliere C.P., Vlietstra R.E., Ilstrup D.M., Burnett, J.C., Menke K.K., Stensrud S.L., Holmes, D.R. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac



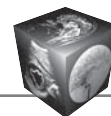
- angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17 (2): 384–390. DOI.org/10.1016/S0735-1097(10)80103-2.
38. Barrett B.J., Carlisle E.J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993; 188 (1): 171–178. DOI: 10.1148/radiology.188.1.8511292.
39. Heinrich M.C., Haberle L., Muller V., Bautz W., Uder M. Nephrotoxicity of isoosmolariodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2009; 250 (1): 68–86. DOI: 10.1148/radiol.2501080833.
40. Solomon R.J., Natarajan M.K., Doucet S., Sharma S.K., Staniloae C.S., Katholi R.E., Gelormini J.L., Labinaz M., Moreyra A.E. Cardiac angiography in renally impaired patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007; 115 (25): 3189–3196. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671644.
41. Reed M., Meier P., Tamhane U.U., Welch K.B., Moscucci M., Gurm H.S. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC: Cardiovasc. Interv.* 2009; 2 (7): 645–654. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.05.002.
42. Bolognese L., Falsini G., Schwenke C., Grotti S., Limbruno U., Liistro F., Carrera A., Angioli P., Picchi A., Ducci K., Pierli C. Impact of isoosmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] trial). *Am. J. Cardiol.* 2012; 109 (1): 67–74. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.08.006.
43. Dong M., Jiao Z., Liu T., Guo F., Li G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Nephrol.* 2012; 25 (3): 290–301. DOI: 10.5301/jn.5000067.
44. Bruce R.J., Djamali A., Shinki K., Michel S.J., Fine J.P., Pozniak M.A. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (3): 711–718. DOI: 10.2214/AJR.08.1413.
45. Solomon R., Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int.* 2006; 100: 51–53. DOI: 10.1038/sj.ki.5000375.
46. Hou S.H., Bushinsky D.A., Wish J.B., Cohen J.J., Harrington J.T. Hospital acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am. J. Med.* 1983; 74: 243–248. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90618-6.
47. Katholi R.E., Woods W.T. Jr, Taylor G.J., Deitrick C.L., Womack K.A., Katholi C.R., McCann W.P. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 64–71. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669426.
48. Mehran R., Nikolsky E. Contrast induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int. Suppl.* 2006; 11–15. DOI: 10.1038/sj.ki.5000368.
49. McCullough P.A., Adam A., Becker C.R., Davidson C., Lameire N., Stacul F., Tumlin J. CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 27–36. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.022.
50. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M., Mintz G.S., Lansky A.J., Moses J.W., Stone G.W., Leon M.B., Dangas G.A. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1393–1399. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
51. Toprak O., Cirit M., Yesil M., Byrne D.W., Postaci N., Bayata S., Majchrzak K.M., Esi E. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney Blood Press. Res.* 2006; 29: 2–9. DOI: 10.1159/000092481.
52. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast-induced nephropathy. *J. Urol.* 2007; 178 (6): 2277–2283. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.054.
53. Toprak O., Cirit M., Yesil M., Bayata S., Tanrisev M., Varol U., Ersoy R., Esi E. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 819. DOI: 10.1093/ndt/gfl636.
54. Chang C.F., Lin C.C. Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review. *J. Chine. Med. Assoc.* 2013; 76: 673–681. DOI: 10.1016/j.jcma.2013.08.011.
55. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989; 36: 730–740.
56. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 261–262. DOI: 10.2215/CJN.04951107.
57. Lameire N., Adam A., Becker C.R., Davidson C., McCullough P.A., Stacul F., Tumlin J. Baseline Renal Function Screening. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (6A): 21–26. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.021.
58. Gleeson T.G., Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1673–1689. DOI: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
59. Yarbeygi H., Farrokhi F.R., Rezaee R., Sahebkar A. Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways. *J. Cell. Biochem.* 2018; 119 (4): 2990–2998. DOI: 10.1002/jcb.26450.
60. Okamura D.M., Pennathur S., Pasichnyk K., López-Guisa J.M., Collins S., Febbraio M., Heinecke J., Eddy A.A. CD36 regulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (3): 495–505. DOI: 10.1681/ASN.2008010009.
61. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int.* 2006; 69: 16–19. DOI: 10.1001/jama.291.19.2328.
62. Balemans C.E., Reichert L.J., van Schelven B.I., van den Brand J.A., Wetzels J.F. Epidemiology of contrast material-induced nephropathy in the era of hydration. *Radiology.* 2012; 263 (3): 706–713. DOI: 10.1148/radiol.12111667.
63. Andersen K.J., Christensen E. I., Vik H. Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest. Radiol.* 1994; 29: 955–962.
64. Thomsen H.S. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (6): 1463–1471. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328011c96f.
65. Ellis J.H., Cohan R.H. Prevention of contrast-induced nephropathy: an overview. *Radiol. Clin. N. Am.* 2009; 47 (5): 801–811. DOI: 10.1016/j.rcl.2009.06.003.
66. Solomon R., Dauerman H.L. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010; 122 (23): 2451–2455. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953851.



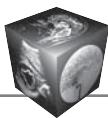
67. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V., Holleman J.H., Roush T.S., Kowalchuk G.J., Bersin R.M., Van Moore A., Simonton C.A. 3rd, Rittase R.A., Norton H.J., Kennedy T.P. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2004; 291 (19): 2328–2334. DOI: 10.1001/jama.291.19.2328.
68. Masuda M., Yamada T., Mine T., Morita T., Tamaki S., Tsukamoto Y., Okuda K., Iwasaki Y., Hori M., Fukunami M. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100 (5): 781–786. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.098.
69. Jang J.S., Jin H.Y., Seo J.S., Yang T.H., Kim D.K., Kim T.H., Urm S.H., Kim D.S., Kim D.K., Seol S.H., Kim D.I., Cho K.I., Kim B.H., Park Y.H., Je H.G., Ahn J.M., Kim W.J., Lee J.Y., Lee S.W. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis. *Circulation J.* 2012; 76 (9): 2255–2265. DOI:10.1253/circj.CJ-12-0096.
70. Tamura A., Goto Y., Miyamoto K., Naono S., Kawano Y., Kotoku M., Watanabe T., Kadota J. Efficacy of single-bolus administration of sodium bicarbonate to prevent contrast induced nephropathy in patients with mild renal insufficiency undergoing an elective coronary procedure. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104 (7): 921–925. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.05.034.
71. Brar S.S., Hiremath S., Dangas G., Mehran R., Brar S.K., Leon M.B. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (10): 1584–1592. DOI: 10.2215/CJN.03120509.
72. Vasheghani-Farahani A., Sadigh G., Kassaian S.E., Khatami S.M., Fotouhi A., Razavi S.A., Mansournia M.A., Yamini-Sharif A., Amirzadegan A., Salarifar M., Sadeghian S., Davoodi G., Borumand M.A., Esfehiani F.A., Darabian S. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54 (4): 610–618. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.05.016.
73. Gleeson T.G., Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1673–1689. DOI: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
74. Heyman S.N., Rosen S., Khamaisi M., Idee J.-M., Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiographic contrast-induced nephropathy. *Invest. Radiology.* 2010; 45 (4): 188–195. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181d2eed8.
75. Lee H.-C., Sheu S.-H., Liu I.-H., Lee C.-C., Hsieh C.-C., Yen H.-W., Lai W.-T., Chang J.-G. Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity. *J. Nephrol.* 2012; 25 (1): 56–62. DOI: 10.5301/JN.2011.7741.
76. Briguori C., Colombo A., Violante A., Balestrieri P., Manganelli F., Elia P.P., Golia B., Lepore S., Riviezzo G., Pierfranco R., Scarpato P., Focaccio A., Libreria M., Bonizzoni E., Ricciardelli B. Standard vs. double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (3): 206–211. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.11.016.
77. Tepel M., Giet M., Schwarzfeld C., Laufer U., Liermann D., Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *New Engl. J. Med.* 2000; 343 (3): 180–184. DOI:10.1056/NEJM200007203430304.
78. Ferrario F., Barone M.T., Landoni G., Genderini A., Heidemperger M., Trezzi M., Piccaluga E., Danna P., Scorza D. Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy – a randomized controlled study. *Nephrol. Dialysis Transplant.* 2009; 24 (10): 3103–3107. DOI: 10.1093/ndt/gfp306.
79. Alexopoulos E., Spargias K., Kyzopoulos S., Manginas A., Pavlides G., Voudris V., Lerakis S., McLean D.S., Cokkinos D.V. Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic low-osmolar versus iso-osmolar contrast media. *Am. J. Med. Scie.* 2010; 339 (1): 25–30. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181c06e70.
80. Boscheri A., Weinbrenner C., Botzek B., Reynen K., Kuhlisch E., Strasser R.H. Failure of ascorbic acid to prevent contrast media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin. Nephrol.* 2007; 68 (5): 279–286.

References

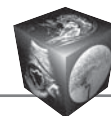
1. The use of contrast media in x-ray studies. Guidelines. A.I. Gromov, S.K. Ternovoy, A.Y. Vasilev, V.Y. Boshin, V.E. Sinitsyn, G.G. Karmazanovsky, I.V. Sidorenko, S.P. Morozov, E.A. Evdokimov, J.A. Lobachev, A.A. Mikhailov, I.V. Grinina. M., 2013. 15 p. (In Russian)
2. The foundations and principles of X-ray diagnostic: guidance manual. A.I. Aleshkevich, V.V. Rozhkovskaya, I.I. Sergeeva, T.F. Tikhomirova, G.A. Alesina. Minsk: BGMU, 2015. 86 p. (In Russian)
3. Contrast media for X-ray imaging. Guide. G.G. Karmazanovsky, N.L. Shimanovsky. M.: GEOTAR Media, 2013. 560 p. (In Russian)
4. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Sabbatini M., Russo D., Michael M. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy through a Knowledge of Its Pathogenesis and Risk Factors. *Scientific Wld J.* 2014; 2014: 1–16. DOI: 10.1155/2014/823169.
5. Katzberg R.W. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* 1997; 204 (2): 297–312. DOI: 10.1148/radiology.204.2.9240511.
6. Andreucci M., Solomon R., Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 1–20. DOI:10.1155/2014/741018.
7. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Sabbatini M., Michael A. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *BioMed. Res. Int.* 2014; 1 (1): 1–6. DOI: 10.1155/2014/362725.
8. Strekalov I.M., Kozlov V.A., Larionov L.P., Karasuk N.L., Zuev M.G. Experimental evaluation of tantalum contrast media. Yekaterinburg: UrORAN, 2006: 24–40. (In Russian)
9. Strekalov I.M., Larionov L.P., Zuev G.M., Krokhina N.B. Prospects for use of noniodinated contrast media. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2007; 1: 45–54. (In Russian)
10. Thomson K.R., Varma D.K. Safe use of radiographic contrast media. *Australian Prescriber.* 2010; 33 (1): 19–22. DOI: 10.18773/austprescr.2010.006.
11. Loh S., Bagheri S., Katzberg R.W., Fung M.A., Li C. Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT:



- a prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology*. 2010; 255 (3): 764–771. DOI: 10.1148/radiol.10091848.
12. Schild H.H., Kuhl C.K., Hubner-Steiner U., Bohm I., Speck U. Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: a prospective randomized controlled trial. *Radiology*. 2006; 240 (1): 56–64. DOI: 10.1148/radiol.2393050560.
 13. Sendeski M.M. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2011; 38 (5): 292–299. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05503.x.
 14. Molen A.J., Thomsen H.S., Morcos S.K. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur. Radiol*. 2004; 14 (5): 902–907. DOI: 10.1007/s00330-004-2238-z.
 15. Katzberg R.W., Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int. Suppl*. 2006; 69: 3–7. DOI: 10.1038/sj.ki.5000366.
 16. Trumbo P., Yates A.A., Schlicker S., Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J. Am. Dietetic Assoc*. 2001; 101 (3): 294–301. DOI: 10.1016/S0002-8223(01)00078-5.
 17. Martins M.C., Lima N., Knobel M., Medeiros-Neto G. Natural course of iodine-induced thyrotoxicosis (Jodbasedow) in endemic goiter area: a 5 year follow-up. *J. Endocrinol. Invest*. 1989; 12 (4): 239–244. DOI.org/10.1007/BF03349973.
 18. Burgi H. Iodine excess. Best Practice and Research: *Clin. Endocrinol. Metabolism*. 2010; 24 (1): 107–115. DOI: 10.1016/j.beem.2009.08.010.
 19. Rhee C.M., Bhan I., Alexander E.K., Brunelli S.M. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism. *Archives Int. Med*. 2012; 172 (2): 153–159. DOI 10.1001/archinternmed.2011.677.
 20. Heyman S.N., Rosenberger C., Rosen S., Khamaisi M. Why Is Diabetes Mellitus a Risk Factor for Contrast-Induced Nephropathy? Hindawi Publishing Corporation. *BioMed Res. Int*. 2013; 2013: 1–8. DOI:10.1155/2013/123589.
 21. Schilp J., de Blok C., Langelaan M., Spreeuwenberg P., Wagner C. Guideline adherence for identification and hydration of high-risk hospital patients for contrast-induced nephropathy. *BMC Nephrol*. 2014; 15 (1): 2. DOI: 10.1186/1471-2369-15-2.
 22. Barrett B.J., Parfrey P.S. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354 (4): 379–386. DOI: 10.1056/NEJMcp050801.
 23. Harjai K.J., Raizada A., Shenoy C., Sattur S., Orshaw P., Yaeger K., Boura J., Aboufares A., Sporn D., Stapleton D. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am. J. Cardiol*. 2008; 101 (6): 812–819. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.10.051.
 24. KIDGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 116–121. DOI: 10.1038/kisup.2012.1.
 25. Kauykov I.G. Contrast-induced nephropathy. M.: GOETAR-Media, 2009. 720 p. (In Russian)
 26. Contrast-induced nephropathy (Pharmacology of X-ray contrast agents). V.A. Raptanova, A.A. Speranckaya, S.N. Proshin. M.: PEDIATR, 2016; 7 (1): 97–105. (In Russian)
 27. Clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of contrast-induced nephropathy. G.V. Volgina, N.L. Kozlovskaya, D.Y. Shchekochikhin. M., 2014. (In Russian)
 28. Fliser D., Laville M., Covic A., Fouque D., Vanholder R., Juillard L., Biesenet W.V. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. The ad-hoc working group of ERBP: *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (12): 4263–4272. DOI:10.1093/ndt/gfs375.
 29. Newhouse J.H., Kho D., Rao Q.A., Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am. J. Roentgenol*. 2008; 191 (2): 376–382. DOI:10.2214/AJR.07.3280.
 30. Kwasa E.A., Inayak S., Armstrong R. The role of inflammation in contrast-induced nephropathy. *Br. J. Radiol*. 2014; 87: 2–5. DOI:10.1259/bjr.20130738.
 31. Aurelio A., Durante A. Contrast-Induced Nephropathy in Percutaneous Coronary Interventions: Pathogenesis, Risk Factors, Outcome, Prevention and Treatment. *Cardiology*. 2014; 128 (1): 62–72. DOI:10.1159/000358042.
 32. Persson P.B., Hansell P., Liss P. Pathophysiology of contrast medium induced nephropathy. *Kidney Int*. 2005; 68: 14–22. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x.
 33. Thomsen H.S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Br. J Radiol*. 2003; 76 (908): 513–518. DOI: 10.1259/bjr/26964464.
 34. Kappel J. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *Nephrology*. 2002; 166: 473–477.
 35. Heinrich M.C., Kuhlmann M.K., Grgic A., Heckmann M., Kramann B., Uder M. Cytotoxic effects of ionic high osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology*. 2005; 235 (3): 843–849. DOI: 10.1148/radiol.2353040726.
 36. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.-G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *New Engl. J. Med*. 2003; 348 (6): 491–499. DOI: 10.1056/NEJMoa021833.
 37. Taliere C.P., Vlietstra R.E., Ilstrup D.M., Burnett, J.C., Menke K.K., Stensrud S.L., Holmes, D.R. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1991; 17 (2): 384–390. DOI.org/10.1016/S0735-1097(10)80103-2.
 38. Barrett B.J., Carlisle E.J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993; 188 (1): 171–178. DOI: 10.1148/radiology.188.1.8511292.
 39. Heinrich M.C., Haberle L., Muller V., Bautz W., Uder M. Nephrotoxicity of isoosmolariodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2009; 250 (1): 68–86. DOI: 10.1148/radiol.2501080833.



40. Solomon R.J., Natarajan M.K., Doucet S., Sharma S.K., Staniloae C.S., Katholi R.E., Gelormini J.L., Labinaz M., Moreyra A.E. Cardiac angiography in renallyimpaired patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2007; 115 (25): 3189–3196. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671644.
41. Reed M., Meier P., Tamhane U.U., Welch K.B., Moscucci M., Gurm H.S. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC: Cardiovasc. Interv.* 2009; 2 (7): 645–654. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.05.002.
42. Bolognese L., Falsini G., Schwenke C., Grotti S., Limbruno U., Liistro F., Carrera A., Angioli P., Picchi A., Ducci K., Pierli C. Impact of isoosmolar versus low-osmolar contrast agents on contrast-induced nephropathy and tissue reperfusion in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Contrast Media and Nephrotoxicity Following primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] trial). *Am. J. Cardiol.* 2012; 109 (1): 67–74. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.08.006.
43. Dong M., Jiao Z., Liu T., Guo F., Li G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Nephrol.* 2012; 25 (3): 290–301. DOI: 10.5301/jn.5000067.
44. Bruce R.J., Djamali A., Shinki K., Michel S.J., Fine J.P., Pozniak M.A. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (3): 711–718. DOI: 10.2214/AJR.08.1413.
45. Solomon R., Dery G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int.* 2006; 100: 51–53. DOI: 10.1038/sj.ki.5000375.
46. Hou S.H., Bushinsky D.A., Wish J.B., Cohen J.J., Harrington J.T. Hospital acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am. J. Med.* 1983; 74: 243–248. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90618-6.
47. Katholi R.E., Woods W.T. Jr, Taylor G.J., Deitrick C.L., Womack K.A., Katholi C.R., McCann W.P. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 64–71. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669426.
48. Mehran R., Nikolsky E. Contrast induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int. Suppl.* 2006; 11–15. DOI: 10.1038/sj.ki.5000368.
49. McCullough P.A., Adam A., Becker C.R., Davidson C., Lameire N., Stacul F., Tumlin J. CIN Consensus Working Panel. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 27–36. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.022.
50. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M., Mintz G.S., Lansky A.J., Moses J.W., Stone G.W., Leon M.B., Dangas G.A. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1393–1399. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
51. Toprak O., Cirit M., Yesil M., Byrne D.W., Postaci N., Bayata S., Majchrzak K.M., Esi E. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney Blood Press. Res.* 2006; 29: 2–9. DOI: 10.1159/000092481.
52. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast-induced nephropathy. *J. Urol.* 2007; 178 (6): 2277–2283. DOI: 10.1016/j.juro.2007.08.054.
53. Toprak O., Cirit M., Yesil M., Bayata S., Tanrisev M., Varol U., Ersoy R., Esi E. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 819. DOI: 10.1093/ndt/gfl636.
54. Chang C.F., Lin C.C. Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review. *J. Chine. Med. Assoc.* 2013; 76: 673–681. DOI: 10.1016/j.jcma.2013.08.011.
55. Berns A.S. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989; 36: 730–740.
56. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 261–262. DOI: 10.2215/CJN.04951107.
57. Lameire N., Adam A., Becker C.R., Davidson C., McCullough P.A., Stacul F., Tumlin J. Baseline Renal Function Screening. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (6A): 21–26. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.021.
58. Gleeson T.G., Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1673–1689. DOI: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
59. Yari beygi H., Farrokhi F.R., Rezaee R., Sahebkar A. Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways. *J. Cell. Biochem.* 2018; 119 (4): 2990–2998. DOI: 10.1002/jcb.26450.
60. Okamura D.M., Pennathur S., Pasichnyk K., López-Guisa J.M., Collins S., Febbraio M., Heinecke J., Eddy A.A. CD36 regulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (3): 495–505. DOI: 10.1681/ASN.2008010009.
61. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int.* 2006; 69: 16–19. DOI: 10.1001/jama.291.19.2328.
62. Balemans C.E., Reichert L.J., van Schelven B.I., van den Brand J.A., Wetzels J.F. Epidemiology of contrast material-induced nephropathy in the era of hydration. *Radiology*. 2012; 263 (3): 706–713. DOI: 10.1148/radiol.12111667.
63. Andersen K.J., Christensen E. I., Vik H. Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest. Radiol.* 1994; 29: 955–962.
64. Thomsen H.S. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (6): 1463–1471. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328011c96f.
65. Ellis J.H., Cohan R.H. Prevention of contrast-induced nephropathy: an overview. *Radiol. Clin. N. Am.* 2009; 47 (5): 801–811. DOI: 10.1016/j.rcl.2009.06.003.
66. Solomon R., Dauerman H.L. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010; 122 (23): 2451–2455. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953851.
67. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V., Holleman J.H., Roush T.S., Kowalchuk G.J., Bersin R.M., Van Moore A., Simonton C.A. 3rd, Rittase R.A., Norton H.J., Kennedy T.P. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2004; 291 (19): 2328–2334. DOI: 10.1001/jama.291.19.2328.
68. Masuda M., Yamada T., Mine T., Morita T., Tamaki S., Tsukamoto Y., Okuda K., Iwasaki Y., Hori M., Fukunami M. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy



- in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100 (5): 781–786. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.098.
69. Jang J.S., Jin H.Y., Seo J.S., Yang T.H., Kim D.K., Kim T.H., Urm S.H., Kim D.S., Kim D.K., Seol S.H., Kim D.I., Cho K.I., Kim B.H., Park Y.H., Je H.G., Ahn J.M., Kim W.J., Lee J.Y., Lee S.W. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis. *Circulation J.* 2012; 76 (9): 2255–2265. DOI:10.1253/circj.CJ-12-0096.
 70. Tamura A., Goto Y., Miyamoto K., Naono S., Kawano Y., Kotoku M., Watanabe T., Kadota J. Efficacy of single-bolus administration of sodium bicarbonate to prevent contrast induced nephropathy in patients with mild renal insufficiency undergoing an elective coronary procedure. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104 (7): 921–925. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.05.034.
 71. Brar S.S., Hiremath S., Dangas G., Mehran R., Brar S.K., Leon M.B. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (10): 1584–1592. DOI: 10.2215/CJN.03120509.
 72. Vasheghani-Farahani A., Sadigh G., Kassaian S.E., Khatami S.M., Fotouhi A., Razavi S.A., Mansournia M.A., Yamini-Sharif A., Amirzadegan A., Salarifar M., Sadeghian S., Davoodi G., Borumand M.A., Esfehiani F.A., Darabian S. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54 (4): 610–618. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.05.016.
 73. Gleeson T.G., Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1673–1689. DOI: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
 74. Heyman S.N., Rosen S., Khamaisi M., Idee J.-M., Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest. Radiology.* 2010; 45 (4): 188–195. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181d2eed8.
 75. Lee H.-C., Sheu S.-H., Liu I.-H., Lee C.-C., Hsieh C.-C., Yen H.-W., Lai W.-T., Chang J.-G. Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity. *J. Nephrol.* 2012; 25 (1): 56–62. DOI: 10.5301/JN.2011.7741.
 76. Briguori C., Colombo A., Violante A., Balestrieri P., Manganelli F., Elia P.P., Golia B., Lepore S., Riviezzo G., Pierfranco R., Scarpato P., Focaccio A., Libreria M., Bonizzoni E., Ricciardelli B. Standard vs. double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (3): 206–211. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.11.016.
 77. Tepel M., Giet M., Schwarzfeld C., Laufer U., Liermann D., Zidek W. Prevention of radiographic-contrastagent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *New Engl. J. Med.* 2000; 343 (3): 180–184. DOI:10.1056/NEJM200007203430304.
 78. Ferrario F., Barone M.T., Landoni G., Genderini A., Heidemperger M., Trezzi M., Piccaluga E., Danna P., Scorza D. Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy – a randomized controlled study. *Nephrol. Dialysis Transplant.* 2009; 24 (10): 3103–3107. DOI: 10.1093/ndt/gfp306.
 79. Alexopoulos E., Spargias K., Kyrzopoulos S., Manginas A., Pavlides G., Voudris V., Lerakis S., McLean D.S., Cokkinos D.V. Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic lowosmolar versus iso-osmolar contrast media. *Am. J. Med. Scie.* 2010; 339 (1): 25–30. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181c06e70.
 80. Boscheri A., Weinbrenner C., Botzek B., Reynen K., Kuhlisch E., Strasser R.H. Failure of ascorbic acid to prevent contrast media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin. Nephrol.* 2007; 68 (5): 279–286.

Для корреспонденции*: Кабанов Андрей Викторович – 150063 Ярославль, ул. Труфанова, д. 21, кв. 16. Тел.: +7-903-691-22-81. E-mail: andkab@yandex.ru

Хохлов Александр Леонидович – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, Ярославль.

Кабанов Андрей Викторович – канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, Ярославль.

Козлова Ольга Георгиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии педиатрического факультета, Ярославль.

Contact*: Andrey V. Kabanov – 150063, Yaroslavl, Russia, Trufanova str., 21-16. Phone: +7-903-691-22-81. E-mail: andkab@yandex.ru

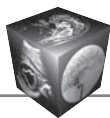
Khokhlov Alexander Leonidovich – corresponding-member of the Russian Academy of Sciences, doctor of med. sci., Professor, head of Clinical Pharmacology Department, Yaroslavl.

Kabanov Andrey Viktorovich – cand. of med. sci., assistant of Clinical Pharmacology Department, Yaroslavl.

Kozlova Olga Georgievna – cand. of med. sci., associate Professor of the Department of Therapy of Pediatric Faculty, Yaroslavl.

Поступила в редакцию 12.07.2018.
Принята к печати 15.08.2018.

Received on 12.07.2018.
Accepted for publication on 15.08.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-106-113

Денситометрия как метод мониторинга при лечении больных множественной миеломой

Крюков Е.В.¹, Троян В.Н.^{1*}, Рукавицын О.А.¹, Козырев С.В.¹,
Дараган-Сушков И.Г.¹, Поп В.П.¹, Алексеев С.А.¹, Сапельникова Э.Р.²

¹ ФГБУ "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко" МО РФ, Москва, Россия

² ФГКУ "ЦВКГ имени П.В. Мандрыка", Москва, Россия

Densitometry as a monitoring method in the treatment of patients with multiple myeloma

Kryukov E.V.¹, Troyan V.N.^{1*}, Rukavitsyn O.A.¹, Kozyrev S.V.¹,
Daragan-Sushchov I.G.¹, Pop V.P.¹, Alekseev S.A.¹, Sapelnikova E.R.²

¹ FGBU "Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko" of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

² "Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk" Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Статья посвящена изучению проблемы анализа степени остеопороза по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при множественной миеломе в процессе лечения. Рассматривается изменение минеральной плотности костной ткани у пациентов с множественной миеломой, которым проводилось лечение курсом стандартной химиотерапии и высокодозовой химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Метод рентгеноденситометрии может служить объективным критерием для оценки эффективности проводимого лечения у больных с множественной миеломой.

Ключевые слова: множественная миелома, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, химиотерапия, аутотрансплантация, стволовые клетки.

Ссылка для цитирования: Крюков Е.В., Троян В.Н., Рукавицын О.А., Козырев С.В., Дараган-Сушков И.Г., Поп В.П., Алексеев С.А., Сапельникова Э.Р. Денситометрия как метод мониторинга при лечении больных множественной миеломой. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 106–113.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-106-113.

The article is devoted to the study of the problem of the analysis of the degree of osteoporosis based on the results of dual-energy x-ray absorptiometry in multiple myeloma during treatment. The change in bone mineral density in patients with multiple myeloma treated with standard chemotherapy and high-dose chemotherapy with autotransplantation of hematopoietic stem cells is considered. The X-ray densitometry method can serve as an objective criterion

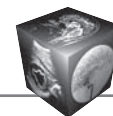
for evaluating the effectiveness of the treatment in patients with multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, dual-energy X-ray absorptiometry, osteoporosis, bone mineral density, chemotherapy, autotransplantation, stem cells.

Recommended citation: Kryukov E.V., Troyan V.N., Rukavitsyn O.A., Kozyrev S.V., Daragan-Sushchov I.G., Pop V.P., Alekseev S.A., Sapelnikova E.R. Densitometry as a monitoring method in the treatment of patients with multiple myeloma. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 106–113. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-106-113.

Введение

Множественная миелома – ММ (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого–Калера) – злокачественное онкологическое заболевание системы крови, исходящее из плазматических клеток, секретирующих патологический парапротеин. При ММ в костном мозге появляются аномальные плазматические клетки, которые препятствуют нормальному функционированию костного мозга, разрушают окружающие костные структуры и продуцируют избыточное количество моноклонального белка. Поражение скелета при ММ является основным клинко-рентгенологическим синдромом и наблюдается у всех больных. Чаще всего поражаются костные структуры черепа, позвоночника, таза, ребер [1–3]. До настоящего времени



механизмы разрушения костной ткани при ММ полностью не изучены, как и механизмы его восстановления при успешном лечении. Большинство исследователей считают, что специфическое для этого заболевания накопление клональных злокачественных клеток и их взаимодействие со стромальными элементами костного мозга приводит к активации и пролиферации остеокластов, а также стимулирует выработку различных цитокинов и факторов роста, включая интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), а также гетерогенного класса лимфокинов, усиливающих резорбцию костной ткани и нарушение процесса обмена кальция в организме [1, 4–8].

Клинически у 70% пациентов возникают спонтанные боли в костях, ребрах, грудине, позвоночнике, ключицах, плечевых, тазовых и бедренных костях, появляющиеся при движениях и пальпации. Возможны переломы конечностей, компрессионные переломы грудного и поясничного отделов позвоночника, приводящие к уменьшению роста, сдавлению спинного мозга, что сопровождается радикулярной болью, различными видами нарушений чувствительности, моторики кишечника, мочевого пузыря, параплегией. По мнению большинства исследователей, более чем у 27% больных при ММ обнаруживается остеопороз [3–5, 9, 10].

Считается, что выраженность остеопороза можно измерить *in vivo*, основываясь на определении минеральной плотности костной ткани (МПКТ). На сегодняшний день известно множество методик распознавания данной патологии при соматических заболеваниях. Существуют различные лучевые неинвазивные способы косвенной оценки МПКТ: рентгенография, КТ, МРТ, ультразвуковая денситометрия [11–13].

Рентгенография – один из первых методов, который позволил выявить изменения костных структур при развитии этого патологического состояния. При рентгенографии можно обнаружить такие типичные проявления, как лоозеровские зоны перестройки при остеомалиции, образование кист при гиперпаратиреозе или штампованные дефекты в своде черепа при плазмоцитоме.

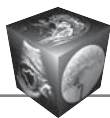
Врачи лучевой диагностики периодически отмечают повышенную рентгенопрозрачность костей с диагнозом остеопороза. Причинами диагностических трудностей являются субъективность врачебной оценки рентгенограмм, толщина мягких тканей, особенность укладки, фотообработки, качество и чувствительность пленки или матрицы при цифровых снимках, экспозиции и множество других факторов. Таким образом, традиционное

рентгенологическое исследование дает возможность визуально определить очаговые деструктивные изменения, но оценить снижение костной плотности возможно только при уменьшении костной массы на 25–40%, не говоря уже о возможности количественно оценить потерю кальция в кости [3, 6, 14]. В настоящее время рентгенодиагностика не является основным методом для выявления остеопороза, но ввиду отсутствия денситометрического оборудования, КТ и других необходимых исследований она может оказаться полезной [11, 12, 15].

Признаки остеопороза при МРТ определяются на основе трактовки интенсивности сигнала, который является разным у здоровой и плотной кости в отличие от патологически измененной кости, которая уже имеет губчатую структуру с многочисленными пустотами. Метод позволяет выявить мягкотканые и жидкостные компоненты патологических изменений костей, дифференцировать очаги при ММ, метастазы опухолей, при контрастировании диффузную миеломную инфильтрацию костей от остеопороза, но не позволяет количественно измерить плотность костной ткани [11, 14, 16].

Использование КТ при ММ дает возможность выявить очаги деструкции, которые не определялись на рентгенограммах, позволяет оценить архитектуру кости, патологические изменения окружающих тканей и количественно измерить минеральную плотность костной ткани в единицах Хаунсфилда [11, 17]. Этот метод можно считать дополнительным, уточняющим, имеющим неприемлемо большую суммарную лучевую нагрузку при динамических наблюдениях. Поэтому применение его для интенсивного мониторинга МПКТ в оценке результативности проводимой терапии считается не очень эффективным методом [3, 11, 17].

Основой метода ультразвукового денситометрического исследования является вычисление изменения скорости перемещения ультразвуковой волны через ткани, имеющие различную плотность. Более плотная, хорошо минерализованная кость пропускает ультразвук быстрее, чем разряженная, патологически измененная. Наиболее достоверные результаты при ультразвуковой денситометрии получают при исследовании костей, находящихся близко к поверхности тела: лучевой, локтевой, пястных, фаланг пальцев, плюсневых, большеберцовой, пяточной [10, 12, 13, 15]. Для оценки ультразвуковых результатов используются Т- и Z-критерии, но не установлено значение Т-критерия, которое следует считать “пороговым”. Данный метод имеет ряд существенных недостатков, ограничивающих возмож-



ность его применения в практических условиях. Возникают значительные отклонения получаемых данных при обследовании костей, глубоко расплывчатых в мягких тканях (проксимальный отдел бедренной кости, позвоночник, таз). В зависимости от частоты датчика ультразвуковые волны проникают только на глубину кортикального слоя, что позволяет делать лишь предварительные заключения. Тем не менее, поскольку это исследование дает информацию не только о содержании минералов, но и о других свойствах кости, определяющих ее “качество” (прочность), метод может иметь определенное клиническое значение [9, 15, 18].

Одним из наиболее простых и доступных способов для выявления изменения денситометрической плотности костной ткани является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Достоинствами метода являются неинвазивность, быстрое получение результатов измерения, относительная безопасность с минимальным риском для здоровья, высокая точность и воспроизводимость количественного анализа, в ходе обследования не требуется активное участие пациента. Измерение костной массы является одним из подходов к выявлению тяжести патологии у лиц, страдающих эндокринными нарушениями, онкологическими заболеваниями, при которых происходит нарушение обмена кальция в организме и развивается остеопороз [3, 10, 12, 14].

Нами предположено, что существует закономерность изменения МПКТ у больных ММ в зависимости от вида проводимой терапии.

Цель исследования

Оценить денситометрические показатели костной ткани у больных ММ, в программу лечения которых входит аутотрансплантация периферических стволовых клеток; ретроспективно оценить показатели денситометрической плотности тел позвонков в процессе лечения с помощью КТ в единицах Хаунсфилда в сопоставлении с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией.

Материал и методы

Всего было обследовано 68 пациентов. Денситометрическому исследованию были подвергнуты все пациенты с ММ, разделенные на 2 группы. 1-ю (контрольную) группу составили 37 человек, получавших стандартную программу химиотерапии (ХТ). Во 2-й группе (31 человек) был проведен курс высокодозовой химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ТГСК). Исследование проводилось на двухэнергетическом абсорбционном денситометре “Prodigy” фирмы GE. До начала лечения всем пациентам ($n = 68$) выполнена денситометрия поясничного отдела позвоночника в прямой проекции (рис. 1), правого и левого тазобедренных суставов (рис. 2) и контроль тех же областей через 7–12 мес ($n = 10$) после проведенных курсов терапии.

Диагностика МПКТ оценивалась по Т-критерию в значениях стандартных отклонений (SD): норма ($+2,5 \text{ SD} > -1 \text{ SD}$); остеопения ($<-1 \text{ SD} > -2,5 \text{ SD}$); остеопороз ($<-2,5 \text{ SD}$). Результаты выполненного

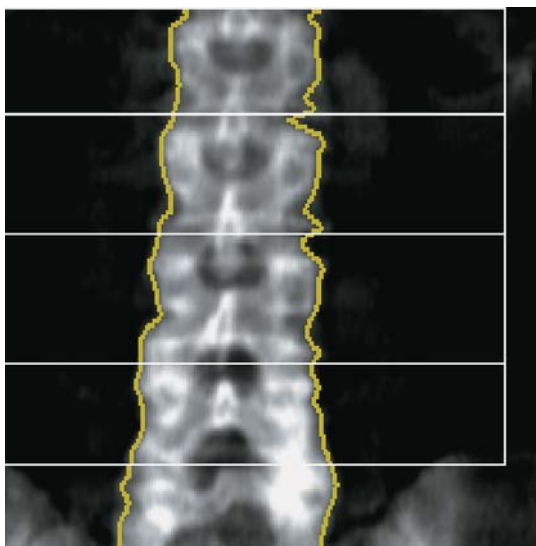


Рис. 1. Денситометрия поясничного отдела позвоночника в прямой проекции.

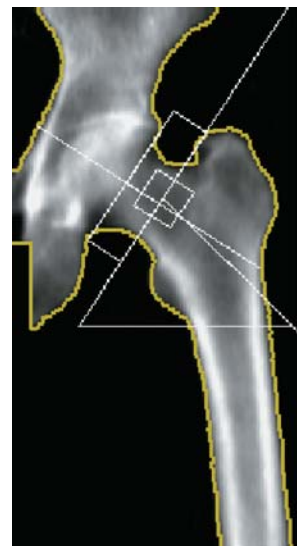
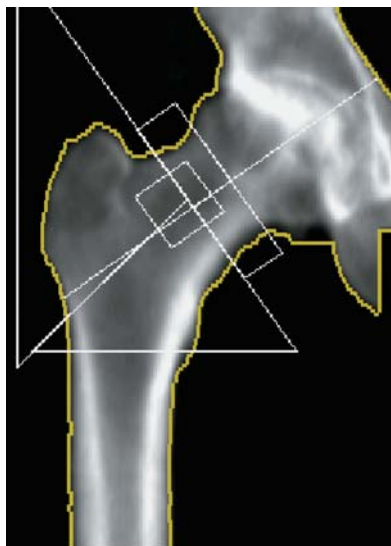
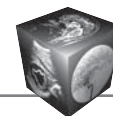


Рис. 2. Денситометрия правого и левого тазобедренных суставов.



исследования высчитывает программа денситометра и представляет в графическом виде зависимости МПК от возраста пациента (рис. 3).

Части пациентам, страдающим ММ, в процессе длительного лечения выполняли КТ органов брюшной полости. Нами проанализированы архивные данные КТ-исследований, совпавшие по срокам с денситометрическими наблюдениями. При этом было проведено измерение МПКТ тел позвонков в единицах Хаунсфилда (рис. 4).

Статистическую обработку осуществляли на персональном компьютере с использованием программы StatSoftInc (2001) Statistika v.6. Использовали методы вариационной статистики

с расчетом корреляции, средних показателей (М), их ошибок (m). Оценку достоверности проводили по критерию Стьюдента (t). Достоверность считали при $p \leq 0,05$.

Результаты

До лечения у пациентов в 1-й группе ХТ ($n = 37$) по критериям денситометрической плотности получены следующие данные: показатели стандартных отклонений SD в диапазоне “норма” у 13 (35,1%) больных, у 19 (51,3%) пациентов – остеопения, у 5 (13,6%) – остеопороз. После проведенного лечения отмечались изменения МПКТ с повышением плотностных показателей у всех пациентов на 0,1–0,3 SD. Увеличение пациентов с показателями SD “норма” до 15 (40,7%) больных за счет уменьшения количества пациентов в группе с остеопенией до 17 (45,7%) пациентов. Несмотря на увеличение плотностных показателей, количество пациентов с остеопорозом осталось прежним – 5 (13,6%) человек (рис. 5).

Во 2-й группе пациентов, получавших ВДХТ с ТГСК ($n = 31$), до лечения были следующие результаты: показатели SD “норма” – у 8 (28,8%) человек, остеопения – у 17 (54,8%), остеопороз – у 5 (16,4%). После лечения также наблюдалось увеличение МПКТ на 0,2–0,7 SD; число пациентов с показателями МПКТ в пределах нормы увеличилось до 12 (38,7%) за счет уменьшения количества пациентов с остеопенией до 13 (41,9%), количество больных с остеопорозом осталось прежним – 5 (16,4%) (рис. 6).

После проведенного лечения отмечались изменения МПКТ с повышением плотностных показателей на 0,1–0,3 SD у пациентов 1-й группы, получавших стандартную ХТ, на 0,2–0,7 SD у пациентов 2-й группы с ВДХТ с ТГСК. Проведен статистический анализ показателей Т-критерия плотности костной ткани в обеих группах до и после лечения. Среднее значение разности показателей плотности до и после лечения для 1-й группы (ХТ) прирост составил 1,8% (рис. 7), при этом во 2-й группе ВДХТ с ТГСК клеток прирост составил 10,8% (рис. 8).

При ретроспективном анализе КТ-исследований органов брюшной полости, выполненных у части пациентов 1-й и 2-й групп ($n = 15$) по клиническим показаниям для выявления другой патологии, совпавшие по времени с началом лечения и спустя 9–11 мес после курсов терапии, были проведены измерения денситометрической плотности в единицах Хаунсфилда (HU) (рис. 9). До лечения в 1-й группе ($n = 7$) минимальное значение плотности тел позвонков составило у 4 пациентов +65–+70 HU (–2,3––2,0 SD), у 3 пациентов – +71–+75 HU (–1,9––1,5 SD). После лечения плотност-

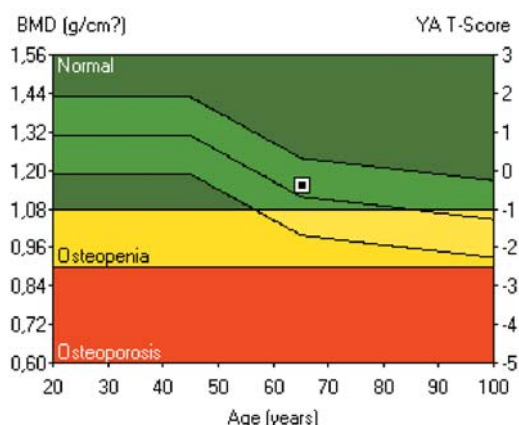


Рис. 3. График зависимости плотности костной ткани и возраста пациента.

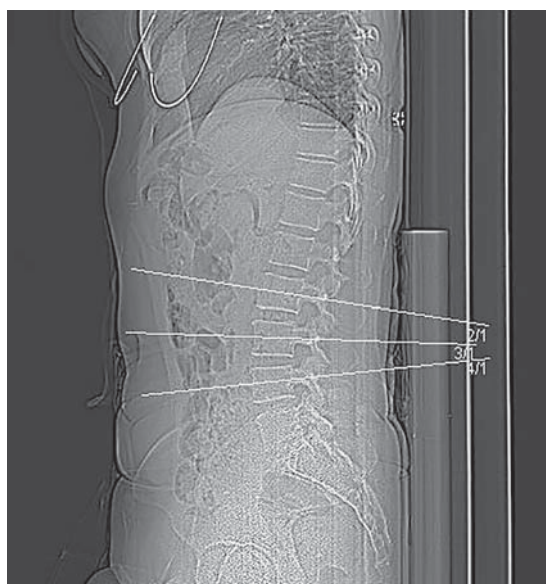
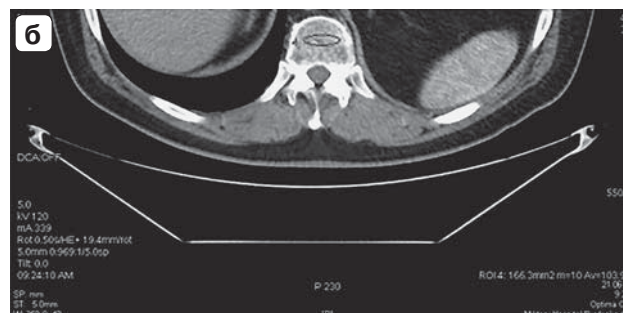
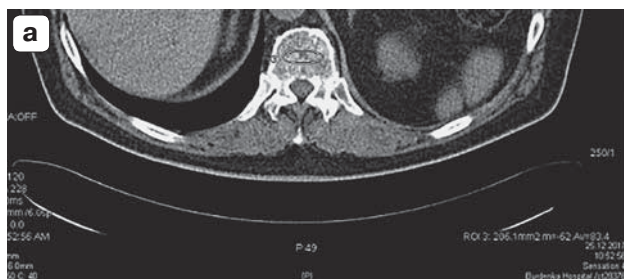
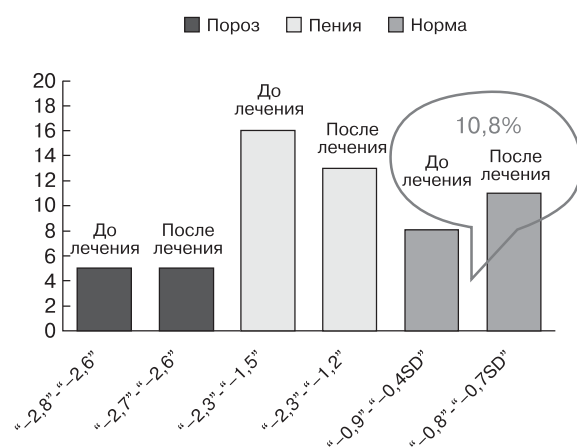
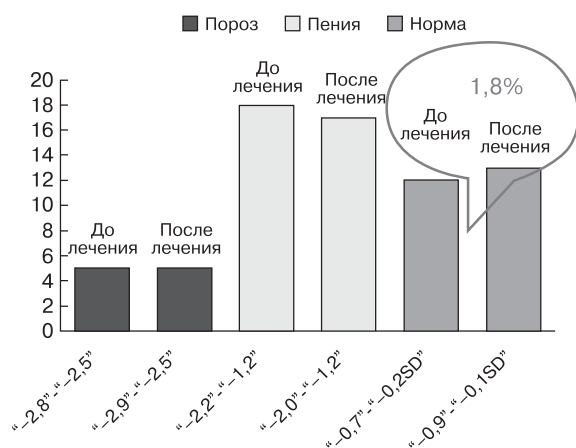
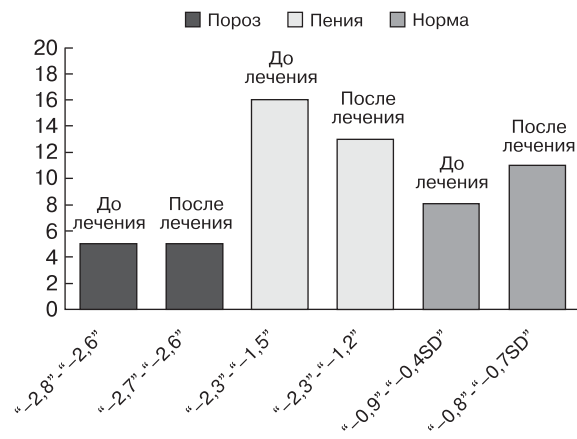
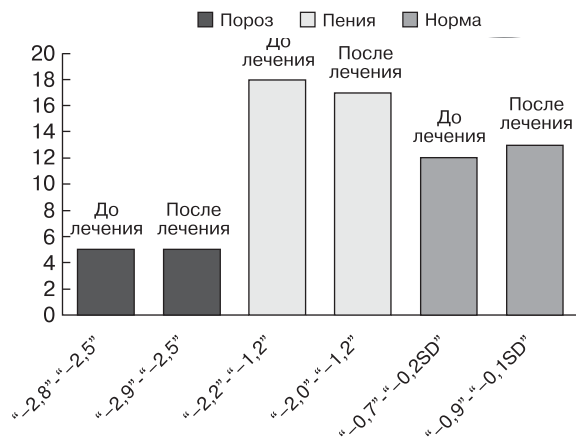
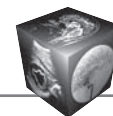


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов брюшной полости.





ные характеристик составляли у 2 пациентов +85–+90 HU (2,0–1,8 SD), у 5 – +100–+110 HU (–1,7––1,2 SD). Во 2-й группе (n = 8) до лечения плотностные показатели у 3 пациентов составили +65–+70 HU (–2,3––2,0 SD), у 5 пациентов – +72–+80 HU (–1,9––1,4 SD). После проведенного лечения были получены следующие результаты: у 2 – +100–+110 HU (–1,7––1,2 SD), у 6 – +112–+120 HU (–1,5––1,1 SD).

В итоге мы наблюдали изменения плотностных показателей в телах позвонков на 25–40% (с 65–70 до 100–120 HU). Судить о статистической достоверности не представляется возможным ввиду малой численности обследуемых пациентов (так как не всем пациентам выполнялась КТ в процессе лечения).

Обсуждение

Выявлены статистически достоверные различия в виде низких показателей МПКТ у больных ММ до начала лечения как в 1-й группе, получавшей стандартную программу ХТ, так и во 2-й группе (ВДХТ с ТГСК). В процессе лечения выявилась отчетливая тенденция в виде увеличения МПКТ по сравнению с показателями, полученными до начала лечения. По результатам проведенных нами наблюдений метод двухэнергетической абсорбционной рентгеноденситометрии дает возможность не только выявить остеопороз до лечения, но и оценить эффективность проведенной терапии у больных миеломной болезнью. Данный метод рентгеноденситометрии позволяет количественно определить степень поражения костной ткани при ММ.

Рентгеноденситометрические показатели плотности тел поясничных позвонков, бедренных костей наряду с лабораторными показателями могут служить объективными критериями динамики течения заболевания у пациентов с ММ.

Выборочный ретроспективный анализ показателей денситометрических измерений плотности тел позвонков в единицах Хаунсфилда в процессе лечения при КТ органов брюшной полости также подтверждает увеличение плотности костной ткани позвонков и, следовательно, эффективность терапевтических методик.

Таким образом, до начала лечения у пациентов с ММ отмечалось снижение МПКТ в виде остеопении и остеопороза как в 1-й группе стандартной программы ХТ, так и во 2-й группе ВДХТ с ТГСК. В процессе лечения наблюдается отчетливая тенденция к восстановлению плотности костной ткани в обеих группах, но более выражено значение увеличения показателей во 2-й группе, где проводилась ВДХТ с ТГСК.

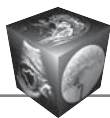
Заключение

Результаты проведенных нами наблюдений позволяют сделать вывод, что метод двухэнергетической абсорбционной рентгеноденситометрии дает возможность не только выявить остеопороз у больных ММ, но и отчетливо выявить признаки репарации костной ткани. Косвенно в дополнение к гематологическим методам исследования это позволяет подтвердить эффективность методики проведенной терапии.

Полученные предварительные данные позволяют предложить новый рентгенологический критерий эффективности лечения больных ММ. Эффективная репарация костной ткани, подтвержденная денситометрией, может указывать на отсутствие активности основного заболевания.

Список литературы

1. Вотякова О.М. Множественная миелома: достижения лекарственного лечения XX–XXI веков. VII Российская онкологическая конференция. М.: РОНЦ, 2003: 108–110.
2. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов С.Т., Родионова С.С. Роль и место проточной цитометрии в диагностике и мониторинге минимальной остаточной болезни при множественной миеломе. *Онкогематология*. 2017; 12 (2): 80–94.
3. Зацепин С.Т., Родионова С.С., Божеков Н.В., Лесняк А.Т. Дифференциальная диагностика системного остеопороза и миеломной болезни. *Ортопедия*. 1987; 11: 46–49.
4. Бессмельцев С.С. Лечение костной болезни при множественной миеломе. *Вестник гематологии*. 2016; 12 (1): 5–23.
5. Гельцер Б.И., Жилкова Н.Н., Ануфриева Н.Д., Кочеткова Е.А. Поражение костей при множественной миеломе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011; 3: 11–16.
6. Giuliani N., Colla S., Morandi F., Lazzaretti M., Sala R., Bonomini S., Grano M., Colucci S., Svaldi M., Rizzoli V. Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood*. 2005; 106 (7): 2472–2254. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4986
7. Chow C.W., Rincon M., Davis R.J. Requirement for transcription factor NFAT in interleukin-2 expression. *Molecular and cellular biology*. 1999; 19 (3): 2300–2307.
8. Morgan G.J., Kaiser M.F. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. *ASH Education Book*. 2012; 1: 342–349.
9. Поп В.П., Рукавицин О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2016. 224 с.
10. Benitez C.L., Schneider D.L., Barrett-Connor E., Sartoris D.J. Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. *Osteoporos. Int*. 2000; 11 (3): 203–210. DOI: 10.1007/s001980050282.
11. Маркина Ю.Ю. Сравнительные аспекты лучевой диагностики поражений скелета при миеломной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2010. 21 с.



12. Augat P., Fan B., Lane N.E., Lang T.F., LeHir P., Lu Y., Uffmann M., Genant H.K. Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur. *Bone*. 1998; 22: 395–402.
13. Bone ultrasonometry: is it equal or superior to DEXA? *Lunar News*. 2000; Winter: 3–6.
14. Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010; 8: 57.
15. Croucher P. Bisphosphonates in the treatment of myeloma bone disease. *Eur. J. Haematol.* 2003; 70 (4): 271–272.
16. Моисеев С.И., Салогуб Г.Н., Степанова Н.В. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы: Пособие. СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2006. 39 с.
17. Труфанов Е. Г. Рентгеновская компьютерная томография: Руководство для врачей; Под ред. проф. Г.Е. Труфанова, С.Д. Рудя. СПб: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2008. 1189 с.
18. Palumbo A., Cavallo F., Gay F., Di Raimondo F., Yehuda D.B., Petrucci M. T., Pezzatti S., Caravita T., Cerrato C., Ribakovsky E., Genuardi M., Cafro A., Marcatti M., Catalano L., Offidani M., Carella A. M., Zamagni E., Patriarca F., Musto P., Evangelista A., Ciccone G., Omedé P., Crippa C., Corradini P., Nagler A., Boccadoro M., Cavo M. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (10): 895–905. DOI: 10.1056/nejmoa1402888. PMID: 25184862.
- Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood*. 2005; 106 (7): 2472–2254. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4986
7. Chow C.W., Rincon M., Davis R.J. Requirement for transcription factor NFAT in interleukin-2 expression. *Molecular and cellular biology*. 1999; 19 (3): 2300–2307.
8. Morgan G.J., Kaiser M.F. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. *ASH Education Book*. 2012; 1: 342–349.
9. Pop V.P., Rukavitsin O.A. Multiple myeloma and related diseases. 3-rd ed. rev. and ext. M.: GOATER Media, 2016. 224. (In Russian)
10. Benitez C.L., Schneider D.L., Barrett-Connor E., Sartoris D.J. Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2000; 11 (3): 203–210. DOI: 10.1007/s001980050282.
11. Markina Y.Y. Comparative aspects of radiological diagnosis of lesions of the skeleton in multiple myeloma: Abstract. dis. ... cand. of med. scie. Tomsk, 2010. 21 p. (In Russian)
12. Augat P., Fan B., Lane N.E., Lang T.F., LeHir P., Lu Y., Uffmann M., Genant H.K. Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur. *Bone*. 1998; 22: 395–402.
13. Bone ultrasonometry: is it equal or superior to DEXA? *Lunar News*. 2000; Winter: 3–6.
14. Karelina N. A. Karmazanovsky G. G. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the whole body. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2010; 8: 57. (In Russian)
15. Croucher P. Bisphosphonates in the treatment of myeloma bone disease. *Eur. J. Haematol.* 2003; 70 (4): 271–272.
16. Moiseev S.I., Salogub G.N., Stepanova N.B. Modern principles of diagnosis and treatment of multiple myeloma: Benefit. SPb.: Medical University Publishing House, 2006. 39 p. (In Russian)
17. Trufanov G. E. X-ray computed tomography: a Guide for physicians; Eds Professor G.E. Trufanov, S.D. Rud. SPb: LLC "Publishing house FOLIANT", 2008. 1189 p. (In Russian)
18. Palumbo A., Cavallo F., Gay F., Di Raimondo F., Yehuda D.B., Petrucci M. T., Pezzatti S., Caravita T., Cerrato C., Ribakovsky E., Genuardi M., Cafro A., Marcatti M., Catalano L., Offidani M., Carella A. M., Zamagni E., Patriarca F., Musto P., Evangelista A., Ciccone G., Omedé P., Crippa C., Corradini P., Nagler A., Boccadoro M., Cavo M. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (10): 895–905. DOI: 10.1056/nejmoa1402888. PMID: 25184862.

References

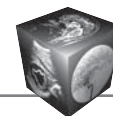
1. Votyakova O. M. Multiple myeloma: achievements of medical treatment of XX-XXI centuries. VII Russian cancer conference. M.: RONC, 2003: 108–110. (In Russian)
2. Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Kapranov S.T., Rodionova S.S. The role and place of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of minimal residual disease in multiple myeloma. *Oncohematology*. 2017; 12 (2): 80–94. (In Russian)
3. Zatsepin S.T., Rodionova S.S., Bozikov N.V., Lesnyak A.T. Differential diagnosis of systemic osteoporosis and multiple myeloma. *Orthopedics*. 1987; 11: 46–49. (In Russian)
4. Bessmeltsev S.S. The treatment of bone disease in multiple myeloma. *J. Hematol.* 2016; 12 (1): 5–23. (In Russian)
5. Geltser B.I., Zhilkova N.N., Anufrieva N.D., Kochetkova E.A. Lesions bone in multiple myeloma. *Pacific medical journal*. 2011; 3: 11–16. (In Russian)
6. Giuliani N., Colla S., Morandi F., Lazzaretti M., Sala R., Bonomini S., Grano M., Colucci S., Svaldi M., Rizzoli V.

Для корреспонденции*: Троян Владимир Николаевич – 105229 Москва, Госпитальная пл., д. 3. Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко. Тел. раб.: 8-499-263-11-46, 8-916-688-62-17. E-mail: vtroyan10@yahoo.com

Крюков Евгений Владимирович – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, начальник ФГБУ "ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко" МО РФ, Москва.

Троян Владимир Николаевич – доктор мед. наук, профессор, начальник центра лучевой диагностики ФГБУ "ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко" МО РФ, Москва.

Рукавицын Олег Анатольевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий гематологическим центром ФГБУ "ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко" МО РФ, Москва.



Козырев Сергей Владимирович – канд. мед. наук, начальник рентгеновского отделения ФГБУ “ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко” МО РФ, Москва.

Дараган-Суцов Илья Георгиевич – врач-рентгенолог рентгеновского отделения ФГБУ “ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко” МО РФ, Москва.

Поп Василий Петрович – канд. мед. наук, заведующий отделением высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых кроветворных клеток, гематологический центр ФГБУ “ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко” МО РФ, Москва.

Алексеев Сергей Анатольевич – врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии центра ПЭТ ФГБУ “ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко” МО РФ, Москва.

Сапельникова Эльмира Ринатовна – канд. мед. наук, заведующая эндокринологическим отделением ФГКУ “ЦВКГ имени П.В. Мандрыка”.

Contact*: Vladimir N. Troyan – 105229 Moscow, Gospitalnaya pl., 3, Russian Federation. Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. Phone: +7-499-263-11-46, +7-916-688-62-17. E-mail: vtroyan10@yahoo.com

Evgeniy V. Kryukov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, doct. of med. sci., Professor, Head of the FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Vladimir N. Troyan – doct. of med. sci., Professor, Head of the Radiology Department of the FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Oleg A. Rukavitsyn – doct. of med. sci., Professor, Head of the hematological center of the FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Sergey V. Kozyrev – cand. of med. sci., Head of the X-ray department FGBU “Main Military Hospital named after N.N. Burdenko” Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Ilya G. Daragan-Sushchov – radiologist of the X-ray department of the FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Moscow.

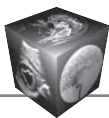
Vasily P. Pop – cand. of med. sci., Head of the Department of High-Dose Chemotherapy and Transplantation of Hemopoietic Stem Cells, Hematology Center of the “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia.

Sergey A. Alekseev – radiologist of the department of computer and magnetic resonance imaging of the PET Center FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Elmira R. Sapelnikova – cand. of med. sci., Head of the Department of Endocrinology, FGKU “Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk” Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Поступила в редакцию 03.10.2018.
Принята к печати 17.12.2018.

Received on 03.10.2018.
Accepted for publication on 17.12.2018.



DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-114-118

Вклад профессора С.А. Рейнберга (1897–1966) в отечественную медицину. К 120-летию со дня рождения

Моргошия Т.Ш.^{1*}, Сыроежин Н.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Contribution of professor S.A. Reinberg (1897–1966) in domestic medicine. On the 120th anniversary of birthday

Morgoshiia T.Sh.^{1*}, Syroezhin N.A.²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

² Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

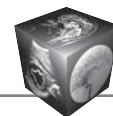
В статье представлены основные вехи жизни и творчества профессора Самуила Ароновича Рейнберга (1897–1966), который в 1930–1943 гг. заведовал кафедрой рентгенологии Ленинградского института усовершенствования врачей. Приведены малоизвестные факты из жизни ученого. В 1927 г. С.А. Рейнберг основал первую в мире кафедру детской рентгенологии в Ленинградском институте охраны материнства и младенчества и руководил ею до 1939 г. В 1943–1950 гг. он был директором Московского рентгенорадиологического института и одновременно заведовал кафедрой рентгенологии ЦИУ (до 1966 г.). С.А. Рейнберг – автор 410 работ, опубликованных на 13 языках, в том числе 25 руководств, учебников и монографий, главным образом по проблемам клинической рентгенологии. Основной труд С.А. Рейнберга – монография «Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов», выдержавшая 4 издания, удостоенная Ленинской премии. С.А. Рейнберг работал над проблемой нарушения бронхиальной проходимости. Ему принадлежит приоритет в изучении истории организации и развития рентгенологической службы в СССР, а также в разработке прижизненной рентгеноангиографии человека и в открытии сфинктерного аппарата маточных труб. Он был одним из основателей Всесоюзного и Всероссийского научных обществ рентгенологов и радиологов, председателем Московского научного общества рентгенологов и радиологов, программным докладчиком на всех всесоюзных съездах рентгенологов и радиологов начиная

со 2-го съезда в 1924 г. С.А. Рейнберг – редактор редакционного отдела «Рентгенология» 2-го издания БМЭ. Его педагогическая деятельность была направлена на подготовку не только практических врачей, но и научных кадров. Профессор С.А. Рейнберг награжден орденами Трудового Красного Знамени, Красной Звезды, «Знак Почета» и рядом медалей СССР.

Ключевые слова: С.А. Рейнберг, биография, кафедра детской рентгенологии, «Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов», нарушения бронхиальной проходимости, «рентгенологическая диспансеризация», журнал «Рентгенология».

Ссылка для цитирования: Моргошия Т.Ш., Сыроежин Н.А. Вклад профессора С.А. Рейнберга (1897–1966) в отечественную медицину (к 120-летию со дня рождения). *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 114–118. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-114-118.

The article presents the main milestones in the life and work of Professor Samuel Aronovich Reinberg (1897–1966). Little-known facts from the life of the scientist are noted. It is noted that in 1930–1943 he headed the Department of radiology of the Leningrad Institute of advanced medical training. In 1927, he founded the world's first Department of pediatric radiology at the Leningrad Institute of maternal and infant protection and led it until 1939. The article shows that in 1943–1950, the Director of the Moscow x-ray Institute and at the same time headed the Department of radiology of



CIU (until 1966). S.A. Reinberg is the author of 410 works published in 13 languages, including 25 manuals, textbooks and monographs, mainly on the problems of clinical radiology. The main work of S.A. Reinberg is analyzed – the monograph “X-ray Diagnostics of bone and joint diseases”, which was published in 4 editions, was awarded the Lenin prize. S.A. Reinberg developed the problem of violation of bronchial patency. He has a priority in the study of the history of the organization and development of radiological service in the USSR, as well as in the development of lifetime radiography in humans and the opening of the sphincter apparatus of the fallopian tubes. Noted that he was one of the founders of the all-Union and all-Russian scientific society of roentgenologists and radiologists, Chairman of the Moscow scientific society of roentgenologists and radiologists, program speaker at the all-Union Congress of roentgenologists and radiologists starting from the 2nd Congress in 1924 the Editor of the editorial Department of “Radiology” 2nd edition BME. Analyzes the pedagogical activity of Professor S.A. Reinberg. The work noted that he was awarded the order of the Red Banner of Labor, Red Star, “Badge of Honor” and a number of medals of the USSR.

Key words: S.A. Rheinberg, biography, Department of pediatric radiology, “X-Ray diagnostics of bone and joint diseases”, violation of bronchial patency.

Recommended citation: Morgoshiia T.Sh., Syroezhin N.A. Contribution of professor S.A. Reinberg (1897–1966) in domestic medicine (On the 120th anniversary of birthday). *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 114–118 DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-114-118.

10 апреля 2017 г. исполнилось 120 лет со дня рождения выдающегося советского рентгенолога-новатора и ученого, лауреата Ленинской премии, заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора Самуила Ароновича Рейнберга. Он принадлежит к тем людям, чей большой творческий потенциал достоин внимательного изучения и осмысления. Любовь к медицинской науке – отличительная черта его деятельности как ученого и мыслителя. Творчество великого рентгенолога, ученого и мыслителя, владеющего даром художественного откровения, оставило весомый след в мировой фундаментальной медицине.

Самуил Аронович родился в 1897 г. в Риге в семье ремесленника. Учился в рижской Александровской гимназии, а затем в гимназии им. Петра Великого в Петрограде, которую окончил с золотой медалью в 1916 г. В 1921 г., будучи выпускником Ленинградского медицинского института, поступил в Государственный рентгенорадиологический институт, в котором проработал около 10 лет в должности младшего, а потом и старшего научного сотрудника. Еще в студенческие годы он работал препаратором, позднее прозектором на кафедре нормальной анатомии, что позволило ему хорошо изучить анатомию человека и впоследствии облегчило освоение рентгенологии.

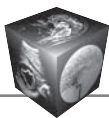


Профессор С.А. Рейнберг.

С.А. Рейнберг одним из первых (в 1923 г.) изучил на препаратах сосудистую систему почек [1].

С 1927 г. С.А. Рейнберг параллельно с работой в Государственном рентгенорадиологическом институте преподает рентгенологию в I Ленинградском медицинском институте в качестве доцента. В 1929 г. Академическое издательство в Ленинграде выпустило его книгу “Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов” [2], выдержавшую еще 3 издания. Это руководство сделало настольной книгой для многих рентгенологов, травматологов, хирургов и онкологов. В 1930 г. С.А. Рейнберг избирается заведующим кафедрой рентгенологии Института усовершенствования врачей в Ленинграде, который он возглавлял 13 лет; одновременно с 1931 по 1938 г. он заведует созданной им первой в стране кафедрой рентгенологии детского возраста. В 1930–1931 гг. С.А. Рейнберг пропагандировал “рентгенологическую диспансеризацию” здоровых и больных людей. В 1932 г. впервые были организованы круглосуточные дежурства рентгенологов по оказанию экстренной помощи [3].

В 1935 г. Самуил Аронович находился в научной командировке в Германии. Также изучал постановку рентгенологического дела в Англии, Франции, Швейцарии, Австрии. Он является организатором (1927) первой в мире кафедры детской рентгенологии в Ленинградском педиатрическом медицинском институте, которой заведовал до 1939 г. [1].



Осенью 1941 г. С.А. Рейнберг добровольно вступил в ряды Красной Армии и был назначен главным рентгенологом Ленинградского фронта. В трудных условиях войны и блокады Ленинграда он осуществлял подготовку рентгенологов для действующей армии на своей кафедре [4].

В мае 1943 г. Самуила Ароновича демобилизуют и назначают директором Государственного рентгенорадиологического института в Москве и заведующим кафедрой рентгенологии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ). В течение 7 лет он руководил этими двумя учреждениями, а с 1950 г. целиком перешел на академическую работу на кафедру в ЦИУВ.

С 1945 г. С.А. Рейнберг – участник советского атомного проекта в качестве привлеченного специалиста. Ему и группе ученых (А.И. Алиханов (председатель), Л.Д. Ландау, Ю.Б. Харитон, А.Б. Мигдал, М.А. Садовский, С.С. Васильев и А.П. Закощиков) было поручено проанализировать все имеющиеся материалы о последствиях применения атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки и определить эффективность факторов взрывной волны, теплового и радиоактивного излучения. С.А. Рейнберг (совместно с С.Г. Симонсом) занимался изучением музейных объектов в Ленинграде с помощью рентгеновских лучей, работал над применением рентгенологического метода в палеонтологии (совместно с А.Н. Гартман-Вейнберг).

Научное наследие С.А. Рейнберга обширно, многогранно, сохраняет свое значение на протяжении длительного времени и актуально в настоящее время. С.А. Рейнбергом и его учениками внесено много нового в учение о нарушениях бронхиальной проходимости, что способствовало улучшению диагностики опухолей и инородных тел бронхов у взрослых и детей. Ими изучена моторика бронхиальной системы, обнаружены и проанализированы сокращения циркулярной мускулатуры бронхов. Оригинальные экспериментальные исследования позволили уточнить механизм кашля и дренирования бронхов, выявить последовательность сокращения и раскрытия альвеол, альвеолярных мешков, синусов, бронхиол. Впервые в СССР Самуил Аронович Рейнберг применил бронхографию.

Наряду с исследованиями в области пульмонологии С.А. Рейнберг изучил и описал симптомы ряда заболеваний сердца и сосудов, выполнил первую экспериментальную ангиографию. Ряд его работ расширил представления о патологических процессах в желудке и кишечнике, матке и придатках, мочевых и желчных путях [5].

С.А. Рейнберг по праву считается основоположником отечественной детской рентгенологии.

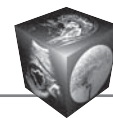
Исследования, проведенные им и его учениками, во многом способствовали выделению этого важного раздела рентгенологии в самостоятельную дисциплину.

Всю творческую жизнь Самуил Аронович изучал заболевания опорно-двигательного аппарата. Особенно ценны его исследования метаболических и эндокринных заболеваний костей, так называемых зон перестройки, асептических некрозов, туберкулеза, фиброзных остеодистрофии, травматических повреждений и их осложнений [6].

Самуил Аронович опубликовал более 400 научных работ. Среди важнейших его книг следует упомянуть «Очерки военной рентгенологии» [4], изданные в 1942 г. в блокадном Ленинграде, «Руководство по общей рентгенологии» и, наконец, главный труд его жизни – капитальное руководство «Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов», 3-е издание которого, вышедшее в 2-х томах, было удостоено Ленинской премии. Как уже отмечалось, «Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов» [2] до сих пор является настоящей книгой для многих рентгенологов. Ряд работ С.А. Рейнберга посвящен истории и организации рентгенологической службы, проблеме безопасности рентгенологических исследований, специальным диагностическим методикам. Нельзя не упомянуть и его многочисленные статьи и брошюры, адресованные широким кругам населения, в которых он талантливо популяризировал рентгенологию и ее возможности.

Большой заслугой С.А. Рейнберга является то, что он заложил основы последипломной подготовки рентгенологов в нашей стране. Тысячам врачей посчастливилось пройти специализацию и усовершенствование под руководством С.А. Рейнберга. Он запомнился всем как замечательный педагог, лекции которого были истинной школой клинической рентгенологии. Наряду с подготовкой практических врачей деятельность Самуила Ароновича была направлена на подготовку научных кадров. «Святая обязанность старых научных кадров ученых заключается в том, – писал он, – чтобы рассекретить «тайны» научного творчества, чтобы передать молодым ученым свой опыт в этом деле». И он щедро делился своими обширными знаниями с молодыми врачами [7]. Закономерно, что под руководством Самуила Ароновича и при его консультации было подготовлено свыше 100 диссертаций, в том числе более 40 докторских.

Многогранной и плодотворной была и общественная деятельность С.А. Рейнберга. Он избирался членом президиума Ученого совета Минздрава СССР и РСФСР, правлений Всесоюзного и Всероссийского научных обществ рентгенологов и ра-



диологов. В течение 10 лет он возглавлял Московское научное общество рентгенологов и радиологов. Долгое время был членом редколлегии журнала “Клиническая медицина”, руководил рентгенологическим отделом в Большой медицинской энциклопедии (2-е издание).

Самуил Аронович представлял отечественную науку на международных конгрессах рентгенологов и радиологов в Лондоне (1925 г.), Стокгольме (1928 г.), Цюрихе и Сент-Морице (1934 г.), где выступал с интересными сообщениями. Он был участником всех всесоюзных съездов рентгенологов и радиологов, проходивших при его жизни [1].

Самуила Ароновича отличали и незаурядные личные качества. Человек высокой общей культуры, широкого кругозора, он любил и понимал музыку, живопись, балет, литературу. Характеризуя личностные качества С.А. Рейнберга, необходимо отметить, что он был добрым и мягким человеком, но непреклонным, если речь шла о принципиальных вопросах. Всегда подтянутый, пунктуальный, организованный, он служил примером для всех, кто с ним общался, особенно для молодых коллег.

В свое время С.А. Рейнберг сумел привлечь к историческим исследованиям многих преподавателей и врачей. Под его редакцией в 1948 г. вышел сборник статей “Материалы по истории рентгенологии в СССР”. С.А. Рейнберг писал: “Факты и события первых лет и даже десятилетий нашей науки все более и более отодвигаются в прошлое, и живые созидатели и свидетели минувших дней уходят с врачебно-научной сцены” [3].

В годы Великой Отечественной войны рентгенологи выполнили гигантскую работу. Около 500 рентгенологов находились в рядах Вооруженных сил во время войны. Главным рентгенологом Советской армии был профессор М.И. Неменов, главным рентгенологом ВМФ – профессор Г.А. Зедгенидзе. Главными рентгенологами фронтов и распределительных эвакуационных пунктов были А.А. Косачевский, Д.С. Линденбратен, С.А. Рейнберг, Д.Г. Рохлин, Л.С. Розенштраух, А.Е. Рубашева, Ю.Н. Соколов, А.И. Рудерман, И.Л. Тагер. Своевременной оказалась монография С.А. Рейнберга “Очерки военной рентгенологии” (1942), написанная в осажденном Ленинграде. Автор полагал правильным дифференцированное применение различных видов рентгенологической диагностики инородных тел огнестрельного происхождения. Отечественные ученые создали в сущности новую главу остеопатологии – рентгенодиагностику профессиональных поражений костно-суставной системы. В.С. Майкова-Строганова, Д.Г. Рохлин, А.И. Кураченков и другие исследовали изменения скелета при физических перенапряжениях,

В.А. Дьяченко, С.А. Рейнберг, А.Б. Райхман – при повышенном атмосферном давлении.

Невозможно переоценить вклад отечественных ученых в рентгеноанатомию костно-суставной системы. Разрабатывая рентгеноостеологию, В.А. Дьяченко, Г.А. Зедгенидзе, И.Г. Лагунова, В.С. Майкова-Строганова, Д.Г. Рохлин, М.Г. Привес всегда ставили во главу угла интересы клинической медицины. Немалую роль в укреплении связи рентгеноостеологии и рентгеноостеопатологии сыграл профессор С.А. Рейнберг [7].

С.А. Рейнберг награжден орденами Трудового Красного Знамени, Красной Звезды, “Знак Почета” и рядом медалей СССР, он лауреат Ленинской премии (1966), заслуженный деятель науки РСФСР (1941).

Скончался ученый в Москве 28 марта 1966 г. в возрасте 69 лет.

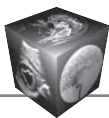
Идеи, высказанные С.А. Рейнбергом о роли лучевой диагностики в клинической медицине, не потеряли своего значения и в настоящее время. Как показали прошедшие десятилетия, основные теоретические положения и открытия Рейнберга до сих пор составляют фундамент наших знаний в рентгенологии. Кроме того, нам интересны те методологические принципы научного познания, которыми пользовался профессор и которые характеризуют его как великого исследователя и ученого-мыслителя. Личность Самуила Ароновича навсегда останется украшением рентгенорадиологии и фундаментальной медицины в целом, его имя стоит в ряду других выдающихся имен, которые, как драгоценные камни, украшают “венец славы” мировой медицинской науки. В наши дни ученые разных стран чтят память о талантливом враче – С.А. Рейнберге.

Список литературы

1. Лемберг А.А. Памяти профессора Самуила Ароновича Рейнберга (К 75-летию со дня рождения). *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1972; 4: 93–96.
2. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. 4-е изд. Книги 1–2. М., 1964.
3. Линденбратен Л.Д. Очерки истории российской рентгенологии. М.: Видар, 1995.
4. Рейнберг С.А. Очерки военной рентгенологии. Л., 1942.
5. Рейнберг С.А. Рентгенологическое распознавание рака желудка. М., 1952.
6. Рейнберг С.А. Курс медицинской рентгенологии. М., 1938.
7. Рейнберг С.А. Об интеграции в рентгенологии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1965; 4: 3–7.

References

1. Lemberg A.A. In memory of Professor Samuel Aronovich Reinberg (To the 75th anniversary of his birth). *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 1972; 4: 93–96. (In Russian)



2. Reinberg S.A. Radiodiagnosis of diseases of bones and joints. 4th ed. Book 1–2. M., 1964. (In Russian)
3. Lindenbraten L.D. Essays on the history of Russian radiology. M.: Vidar, 1995. (In Russian)
4. Reinberg S.A. Essays on military radiology. L., 1942. (In Russian)
5. Reinberg S.A. X-ray recognition of gastric cancer. M., 1952. (In Russian)
6. Reinberg S.A. The course of medical radiology. M., 1938. (In Russian)
7. Reinberg S.A. On the integration of radiology. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 1965; 4: 3–7. (In Russian)

Для корреспонденции*: Моргошия Темури Шакроевич – 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, Российская Федерация. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. Тел.: 8-905-207-05-38. E-mail: temom1972@mail.ru

Моргошия Темури Шакроевич – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” Минздрава России, Санкт-Петербург. Orsid.org/0000-0003-3838-177X

Сыроежин Николай Александрович – врач-рентгенолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

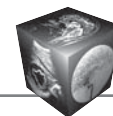
Contact*: Temuri Sh. Morgoshiia – 194100 Saint Petersburg, Lithuanian str., 2, Russian Federation. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Surgery named after Professor AA. Rusanov. Phone: +7-905-207-05-38. E-mail: temom1972@mail.ru

Temuri Sh. Morgoshiia – cand. of med. sci., Associate Professor of the Rusanov Chair of Faculty-Based Surgery, St. Petersburg State Medical University of Healthcare Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg. Orsid.org/0000-0003-3838-177X

Nikolai A. Syroezhin – radiologist of Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow.

Поступила в редакцию 13.09.2018.
Принята к печати 24.12.2018.

Received on 13.09.2018.
Accepted for publication on 24.12.2018.



Требования по оформлению рукописей в соответствии с требованиями ВАК*

* В соответствии с "Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы" <http://www.icmje.org/index.html>.

Редакция журнала "Медицинская визуализация" призывает авторов к активному сотрудничеству и просит соблюдать следующие правила.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Редакция убедительно просит оставлять текстовый материал на электронном носителе (CD_ROM, DVD_ROM). При этом необходимо придерживаться следующих параметров:

а) на электронных носителях текст представляется в текстовом редакторе Microsoft Word, версия 6,0 и более поздние;

б) текст статьи следует печатать через полтора интервала, все страницы рукописи должны быть пронумерованы;

в) текст на диске должен быть полностью идентичен прилагаемой к нему принтерной распечатке;

г) в текст не включаются иллюстрации или кадровые рамки для указания места размещения иллюстраций в тексте.

Без электронного варианта текста статья к рассмотрению не принимается.

Рукопись статьи должна быть подписана всеми авторами.

На первой странице – виза руководителя учреждения, заверенная печатью. К работе прилагается письмо-сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию, с указанием, что данный материал не был опубликован в других изданиях, и направление к публикации с экспертным заключением руководителя учреждения об отсутствии в материале сведений, не подлежащих опубликованию.

Схема построения статьи

Титульная страница: заглавие статьи; фамилия и инициалы автора/авторов; полное название учреждения, из которого вышла работа (фамилию руководителя этого учреждения приводить в выходных данных не нужно!).

Заглавие статьи, фамилия и инициалы автора/авторов, название учреждения, по-английски.

Контактная информация: ФИО полностью, почтовый адрес с индексом, название учреждения (если адрес рабочий), телефон, электронная почта (все позиции обязательны!);

контактная информация на английском языке (полный перевод).

Полные данные на каждого автора статьи (например: Иванов Иван Иванович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики Института рентгенодиагностики).

Полные данные на каждого автора статьи на английском языке (обращаем Ваше внимание: канд. мед. наук и докт. мед. наук переводятся как cand. of med. scie. и doct. of med. scie.)

Аннотация статьи (не менее 200 слов, для оригинальной статьи обязательно имеющая следующую рубрификацию: цель, материал и методы, резуль-

таты/основные идеи статьи, выводы/заключение) на русском и английском языках.

Ключевые слова (3–5) на русском и английском языках.

Содержание статьи: введение; материал и методы; результаты и их обсуждение; выводы.

Список литературы (на отдельной странице).

В списке литературы ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В тексте ссылки обозначаются порядковой цифрой в квадратных скобках. Ссылки должны быть пронумерованы строго **по порядку упоминания в тексте**. Если в одних скобках дается ссылка на несколько источников, то они должны быть расположены по мере возрастания годов издания (от наименьшего к наибольшему).

Русскоязычные источники литературы должны быть также представлены на английском языке (фамилии авторов – транслитерация, название статьи/книги – перевод, название книги – перевод, название журнала/издательства – транслитерация).

Фамилии авторов статей представляются в одной из принятых международных систем транслитерации. На сайте <http://www.translit.ru/> нужно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу, используя системы транслитерации.

Название цитируемого российского журнала должно быть написано в романском алфавите, например: Медицинская визуализация. 2008; 1: 72–76, перевод: Meditsinskaya vizualizatsia. 2008; 1: 72–76.

Следует указывать полные выходные данные журнала (год, том, номер) и страницы статьи (2012; 10 (4): 55–65).

При ссылке на книгу обязательны страницы или общее число страниц.

Образец оформления списка литературы (обратите внимание на знаки препинания)

Книги

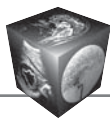
Рентгеновская компьютерная томография. Руководство для врачей. Под. ред. Г.Е. Труфанова и С.Д. Рудя. С.-Пб.: Фолиант, 2008; 918–928.

X-ray computer tomography. The management for doctors. Ed. G.E. Trufanov and S.D. Rud'. S-Pb.: Foliant, 2008; 918-928.

Балаболкин М. И. Эндокринология. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Универсум паблишинг, 1998; 416 с.

Balabolkin M.I. Endocrinology. Textbook. 2nd prod. reslave. and additional M.: Universum publishing, 1998; 416 p.

Block P.C., Palacios I.F. Aortic and mitral balloon valvuloplasty: The United States Experience. Textbook of interventional cardiology, 2nd ed. By Topol E. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990; общее число страниц или страницы.



Статьи

Сельчук В.Ю., Баронин А.А., Филимонюк А.В. Первичные и метастатические опухоли надпочечников. Русский медицинский журнал. 2005; 13: 2–14.

Selchuk V.Yu., Baronin A.A., Filimonyuk A.V. Primary and metastatic adrenal tumors. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2005; 13: 2–14.

Nicolaides K.H. Screening for fetal chromosomal abnormalities: need to change the rules. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1994; 4: 353–354.

Указываются все авторы статьи и ее DOI (при наличии).

Диссертации

Правосудов В.В. Дифференциальная лучевая диагностика первичных и вторичных опухолей надпочечников. Автореф. дис. канд. мед. наук. С-Пб., 2002; 28 с.

Pravosudov V.V. Differential radiology diagnosis of primary and secondary tumors of adrenal glands. Avtoref. diss. ... cand. med. scie. St.-Petersburg: 2002; 28 p.

Авторские свидетельства

Симонов Ю.М., Суворов Н.В. Название. 163514 СССР. Б.И. 1986.

Подписи к рисункам даются общим списком (если рисунок имеет несколько подрисунков (а, б ...), то в подписи сначала должно быть дано общее название, затем ставится двоеточие и даются отдельные подписи к каждой букве (рисунку).

Иллюстрации должны быть представлены отдельными файлами (одна иллюстрация – один файл). При подготовке иллюстративного материала (рисунки, фотографии) файл предоставляется с расширением TIFF, с разрешением 300 dpi, размер рисунка – не менее 80 x 80 мм.

Авторские обозначения на рисунках (стрелки, цифры, указатели и пр.) должны быть представлены В ОТДЕЛЬНОМ ФАЙЛЕ (*.jpg, *.doc или *.ppt). **Оригинал представляется БЕЗ АВТОРСКИХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.**

На рисунках не должно быть фамилий пациентов и врачей, выполнивших исследование. Каждый рисунок должен иметь подрисуючную подпись, позволяющую понять его суть без обращения к тексту. Подписи к рисункам предоставляются на отдельной странице.

Таблицы нумеруются и последовательно цитируются в тексте. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок, пропуски в строках (за отсутствием данных) обозначаются знаком тире. На данные из других источников необходима ссылка. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице.

Нельзя повторять одни и те же данные в тексте, таблицах и рисунках.

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ. Сокращения, используемые в статье, должны быть ограничены общепринятыми стандартами (ГОСТ 7.12–93 для русского и ГОСТ 7.11–78 для иностранных европейских языков), избегая новых без достаточных на то обоснований. Аббревиатуры расшифровываются при первом использовании терминов и остаются неизменными по всему тексту. Сокращения, аббревиатуры в таблице разъясняются в примечании.

Рукописи, оформленные не по правилам, к печати не принимаются.

Статьи, одобренные редакционной коллегией к публикации, выполненные аспирантами по теме диссертационного исследования, печатаются бесплатно.

Статьи направляйте по адресу:

109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.

Кармазановскому Григорию Григорьевичу

Тел.: (495) 237-37-64, 237-04-54.

E-mail: karmazanovsky@ixv.ru