

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

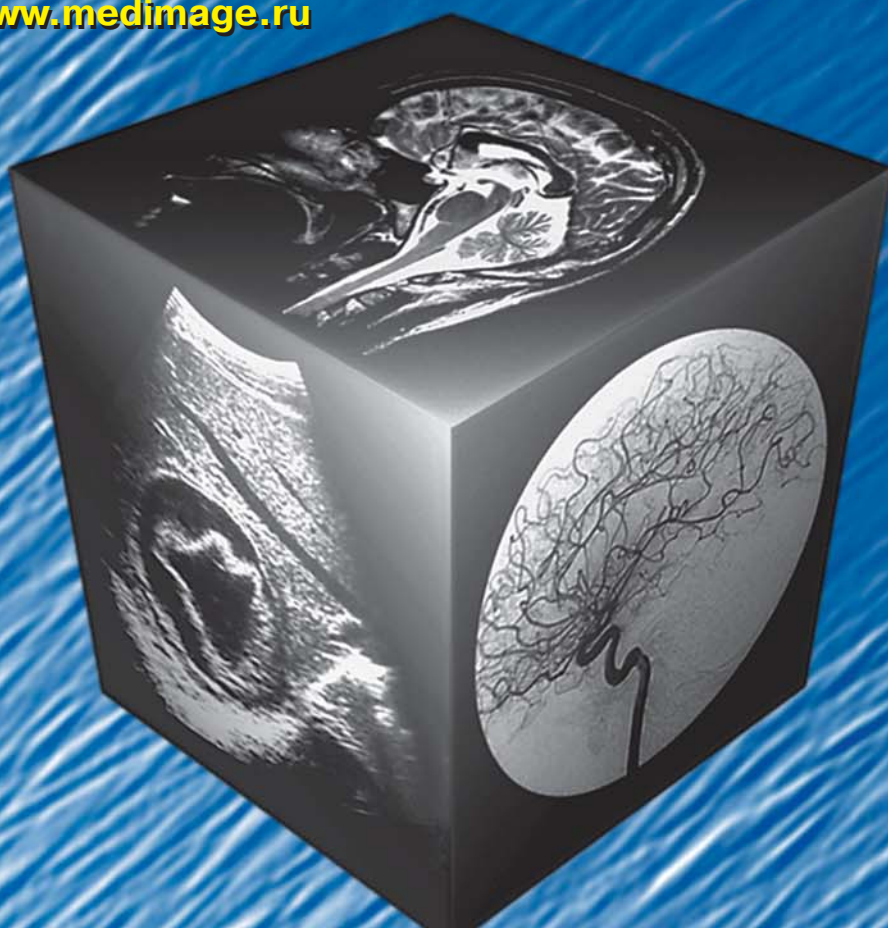
МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Medical Visualization

Том 25 №1
Vol 25 N1

2021

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



ВИДАР

- COVID-19: сравнение динамики КТ-семиотики легких и биохимических показателей у пациентов в группах с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР
- Метастазы в поджелудочной железе: лучевые методы оценки криодеструкции
- Основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах
- Предикторы возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий
- Феномен "несоответствия" режимов T2 и T2-FLAIR как нейро-визуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитов

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

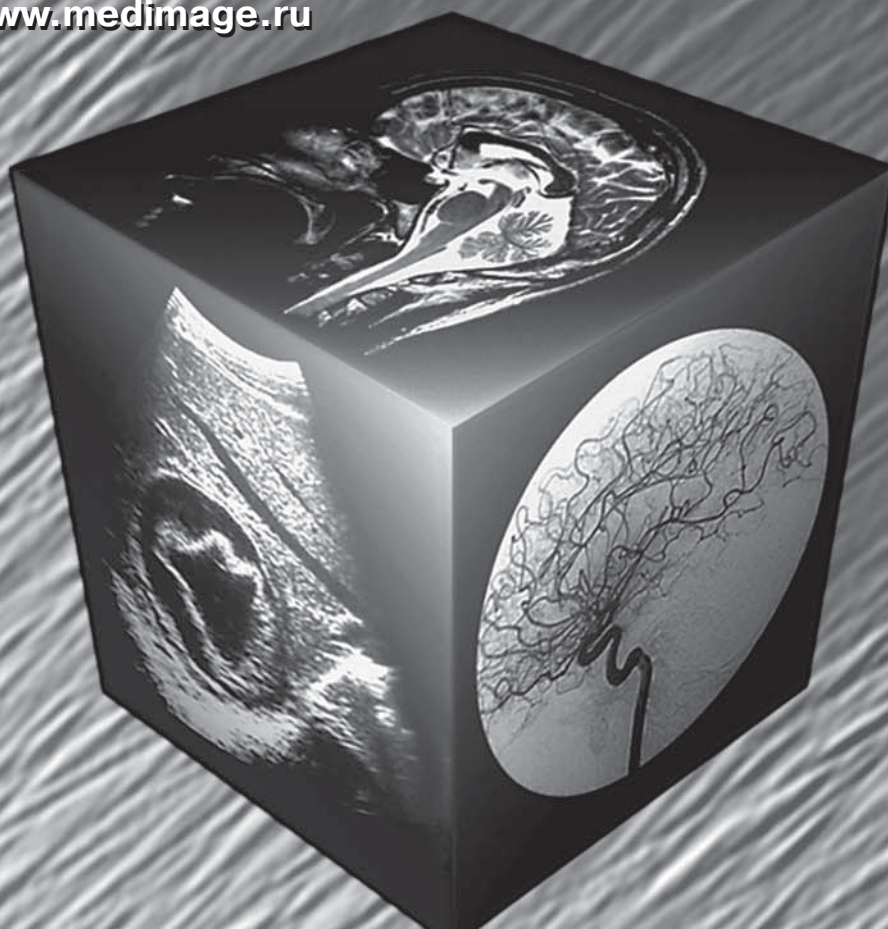
МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Medical Visualization

Том 25 №1
Vol 25 N1

2021

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



ВИДАР

- COVID-19: сравнение динамики КТ-семиотики легких и биохимических показателей у пациентов в группах с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР
- Метастазы в поджелудочной железе: лучевые методы оценки криодеструкции
- Основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах
- Предикторы возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий
- Феномен "несоответствия" режимов T2 и T2-FLAIR как нейро-визуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитов

МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ



Medical Visualization

Medicsinskaya vizualizatsiya

2021 Том 25 №1

Научно-практический журнал. Основан в 1997 г.

Выходит 4 раза в год

**Официальный
печатный орган**

Российского общества рентгенологов и радиологов (129344, Москва, ул. Верхоянская, д. 18, корп. 2)
Общества специалистов по лучевой диагностике (119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6)
**Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов
и радиологов** (125040, Москва, ул. Расковой, д. 16/26, стр. 1)

Издатель

ООО “Видар” (109028, Москва, а/я 16)

Главный редактор

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России; Заслуженный деятель науки РФ, Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, Лауреат премии города Москвы в области медицины, Лауреат премии Ленинского комсомола, вице-президент Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, Россия.

E-mail: karmazanovsky@yandex.ru, karmazanovsky@ixv.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. Scopus Author ID: 55944296600

Первый заместитель главного редактора

Нуднов Николай Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заместитель директора по научной работе ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: nudnov@rncrr.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>. Scopus Author ID: 7004927053

Заместитель главного редактора

Громов Александр Игоревич – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики Клинической больницы №2 МЕДСИ, Москва, Россия. E-mail: gai8@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9014-9022>. Scopus Author ID: 7102053957

Научные консультанты

Пронин Игорь Николаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГАУ “Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, профессор Научно-образовательного центра, Москва, Россия. Scopus Author ID: 7006011755

Ревивили Амиран Шотаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России; заведующий кафедрой ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Президент Всероссийского научного общества аритмологов, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. Scopus Author ID: 7003940753

Schima Wolfgang – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела диагностики и интервенционной радиологии Клиники Krankenhaus Gottlicher Heiland, Вена, Австрия. <https://orcid.org/0000-0001-6054-4737>. Scopus Author ID: 22956493100

Зав. редакцией

Юматова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: yumatova_ea@mail.ru.
<https://orcid.org/0000-0002-6020-9434>

Груздев Иван Сергеевич – научный редактор переводов.

Редакционная коллегия

Араблинский Андрей Владимирович – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ “Городская клиническая больница имени С.П. Боткина” Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000000308543598>

Ахадов Толибджон Абдуллаевич – доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, руководитель отдела лучевых методов диагностики НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-0854-3598>

Борсуков Алексей Васильевич – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО “Смоленский государственный медицинский университет” Минздрава России; заведующий городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий, руководитель Проблемной научно-исследовательской лаборатории “Диагностические исследования и малоинвазивные технологии” ОГБУЗ “Клиническая больница №1” г. Смоленска, Смоленск, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

Ветшева Наталья Николаевна – доктор мед. наук, заместитель директора по медицинской части, заведующая отделом ГБУЗ города Москвы “НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы”, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-9017-9432>. Scopus Author ID: 6176616600

Вишнякова Мария Валентиновна – доктор мед. наук, профессор, руководитель рентгенологического отдела, заведующая кафедрой лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей ГБУЗ Московской области “Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского”, главный специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-3838-636X>

Гажонова Вероника Евгеньевна – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” Управления делами Президента РФ, заведующая кабинетом ультразвуковой ангиографии, врач ультразвуковой диагностики ФГБУ “Объединенная больница с поликлиникой” Управления делами Президента РФ, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-4742-9157>. Scopus Author ID: 8364969000

Зубарев Александр Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-9318-5010>. Scopus Author ID: 39561660700

Игнатъев Юрий Тимофеевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО “Омская государственная медицинская академия” Минздрава России, Омск, Россия. Scopus Author ID: 57203357735

Котляров Петр Михайлович – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевой рентгеновской диагностики ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>. Scopus Author ID: 7003497625

Кротенкова Марина Викторовна – доктор мед. наук, руководитель отделения лучевой диагностики ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Лукьянченко Александр Борисович – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-7021-6419>

Мищенко Андрей Владимирович – доктор мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова” Минздрава России, профессор научно-клинического и образовательного центра “Лучевая диагностика и ядерная медицина” Института высоких медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”, Санкт-Петербург, Россия. Scopus Author ID: 55791087500

Морозов Сергей Павлович – доктор мед. наук, профессор, директор ГБУЗ города Москвы “НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>. Scopus Author ID: 7102189637

Петрайкин Алексей Владимирович – канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела разработки средств контроля и технического мониторинга, врач-рентгенолог, эксперт учебно-консультативного отдела ГБУЗ города Москвы “НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>. Scopus Author ID: 7801330975

Прокопенко Сергей Павлович – канд. мед. наук, заведующий отделением комплексной и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов ФГБУ “Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена” – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России; заведующий кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики, лучевой терапии факультета непрерывного медицинского образования РУДН, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-0369-5755>. Scopus Author ID: 7004120546

Ростовцев Михаил Владиславович – доктор мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ “Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-5032-4164>

Рубцова Наталья Алефтиновна – доктор мед. наук, руководитель отдела лучевой диагностики ФГБУ “Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена” – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России, Москва, Россия. Scopus Author ID: 15844343600

Синицын Валентин Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, руководитель курса лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Президент Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>. Scopus Author ID: 7102735724

Степанова Юлия Александровна – доктор мед. наук, Ученый секретарь ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Президент РОО “Общество рентгенологов, радиологов и специалистов ультразвуковой диагностики города Москвы”, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Терновой Сергей Константинович – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, лауреат премии РФ в области образования, руководитель отдела томографии Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России; заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>. Scopus Author ID: 7005882661

Тимина Ирина Евгеньевна – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия. Scopus Author ID: 24333032000

Троян Владимир Николаевич – доктор мед. наук, профессор, начальник центра лучевой диагностики ФГБУ “Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко” Минобороны России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8008-9660>

Усов Владимир Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской Академии наук, Томск, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-7352-6068>. Scopus Author ID: 16937595600

Фисенко Елена Полиектовна – доктор мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории ультразвуковой диагностики отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”; профессор кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4503-950X>

Хохлов Александр Леонидович – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ИПДО ФГБОУ ВО “Ярославский государственный медицинский университет” Минздрава России, Ярославль, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>. Scopus Author ID: 7201745706

Шейх Жанна Владимировна – доктор мед. наук, профессор, врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики ГБУЗ “Городская клиническая больница имени С.П. Боткина” Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1334-6652>

Щеголев Александр Иванович – доктор мед. наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-2111-1530>. Scopus Author ID: 7003338835

Юдин Андрей Леонидович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-0310-0889>

Редакционный совет

Ахметов Еркем Абибуллаевич – доктор мед. наук, доцент, проректор по научной и клинической деятельности АО “Медицинский университет Астана”, Астана, Казахстан.

Ашрафян Левон Андреевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Минздрава России, директор Института онкогинекологии и маммологии, Москва, Россия. Scopus Author ID: 57194173388

Nicholas C. Gourtsoyiannis – доктор мед. наук, профессор, заслуженный профессор в отставке Университета Крита; директор по научным исследованиям Европейской школы радиологии (ESOR), Афины, Греция. Scopus Author ID: 24369117700

Долгушин Борис Иванович – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования” Минздрава России, Москва, Россия. Scopus Author ID: 6604000392

Икрамов Адхам Ильхамович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской радиологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан. Scopus Author ID: 6603001286

Caseiro Alves Filipe – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры визуализации на медицинском факультете г. Коимбра, руководитель отдела медицинской визуализации в университетской клинике г. Коимбра, Португалия. <http://orcid.org/0000-0001-9397-6149>. Scopus Author ID: 6602827278

Gabriel P. Krestin – доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения и кафедры радиологии Erasmus MC Университетского медицинского центра г. Роттердам, Нидерланды. Scopus Author ID: 7007072461

Рахимжанова Раушан Ибжановна – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой радиологии №1 АО “Медицинский университет Астана”, главный специалист по лучевой диагностике Минздрава Республики Казахстан, заслуженный деятель Республики Казахстан, академик Академии профилактической медицины Республики Казахстан, Астана, Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>. Scopus Author ID: 55776205100

Rienmüller Rainer – иностранный член РАН, доктор мед. наук, профессор, профессор отделения общей радиологии Медицинского университета Грац, Грац, Австрия. Scopus Author ID: 7003654650

Рожкова Надежда Ивановна – доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета Министров СССР, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ имени П.А.Герцена – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России, профессор кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики, лучевой терапии факультета непрерывного медицинского образования РУДН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>. Scopus Author ID: 7006577356

Трофимова Татьяна Николаевна – доктор мед. наук, профессор, директор научно-клинического и образовательного центра “Лучевая диагностика и ядерная медицина” Института высоких медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”; ведущий научный сотрудник отдела экологической физиологии ФГБНУ “Институт экспериментальной медицины”, Санкт-Петербург, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-4871-2341>. Scopus Author ID: 7006098439

Тюрин Игорь Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>. Scopus Author ID: 6602519408

Ходжибеков Марат Худайкулович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан.

Цвиркун Виктор Викторович – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС-77-21017 от 12.05.05 г.

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

Журнал включен в библиографическую и реферативную базу данных **Scopus**.

Адрес для корреспонденции: 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского (Григорий Григорьевич Кармазановский) karmazanovsky@ixv.ru. Тел.: 8-499-237-37-64, 237-04-54.

<https://medvis.vidar.ru/jour/index>

ООО “Видар” 109028, Москва, а/я 16. Контакты: (495) 768-04-34, (495) 589-86-60, <http://www.vidar.ru>

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”

© ООО “Видар”, 2021.

Все права сохраняются.

MEDICAL VISUALIZATION

Медицинская визуализация
Meditsinskaya vizualizatsiya

2021 V. 25 N1



Quarterly Scientific and Practical Journal
Est. 1997

Official press organ of the

Russian Society of Roentgenologists and Radiologists (18-2, Verkhoyanskaya str., 129344, Moscow, Russian Federation)

Society of specialists in X-ray diagnostics (6, Bo'shaya Pirogovskaya str., 119435, Moscow, Russian Federation)

Moscow regional department of of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists

(16 / 26, bld.1, Raskovoi str., 125040, Moscow, Russian Federation)

Is published by Vidar Ltd. (p/b 16, 109028, Moscow, Russian Federation)

Editor-in-Chief

Grigory G. Karmazanovsky – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Diagnostic Radiology department “A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of radiology department N.I. Pirogov Russian national research medical university. Honored Scientist of Russian Federation, Laureate of the RF Government Prize in the field of science and technology, Laureate of the Moscow City Prize in the field of medicine, Lenin Komsomol Prize Laureate, Vice President of the Russian Society of Radiologists and Radiologists. Moscow, Russian Federation. E-mail: karmazanovsky@yandex.ru, karmazanovsky@ixv.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>.
Scopus Author ID: 55944296600

First Deputy Editor

Nikolay V. Nudnov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Director for the scientific work of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. E-mail: nudnov@rncrr.ru <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>. Scopus Author ID: 7004927053

Deputy Chief Editor

Alexander I. Gromov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Radiology Department of Clinical hospital No.2 of “Medsi group” Joint Stock Company, Moscow, Russian Federation. E-mail: gai8@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9014-9022>. Scopus Author ID: 7102053957

Scientific consultants

Igor N. Pronin – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for the scientific work of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID: 7006011755

Amiran Sh. Revishvili – Academician of the Russian Academy of Science, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Head of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology Department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Health of Russia; President of the All-Russian Scientific Society of Arrhythmologists Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. Scopus Author ID: 7003940753

Schima Wolfgang – Ph.D. in Medicine, Professor, Head of the Riagnostics and interventional radiology Department at Clinic Krankenhaus Gottlicher Heiland, Vienna, Austria. <https://orcid.org/0000-0001-6054-4737>. Scopus Author ID: 22956493100

Chief of office

Elena A. Yumatova – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Radiology department, N.I.Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russian Federation. E-mail: yumatova_ea@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6020-9434>

Ivan S. Gruzdev – scientific translation editor.

Editorial board

Andrey V. Arablinskiy – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology department, S.P. Botkin City Clinical Hospital; Professor, Department of Radiology, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0854-3598>

Tolibdzhon A. Akhadov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of radiology department, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>

Alexey V. Borsukov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor Chair of Intermediate Level Therapy of Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Head of the municipal diagnostic and minimally invasive technologies department, Head of the Problem Research Laboratory “Diagnostic and minimally invasive technologies” Smolensk Clinical Hospital №1. Smolensk, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

Natalia N. Vetsheva – Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Medical, Head of the Department, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-9017-9432>. Scopus Author ID: 6176616600

Mariya V. Vishnyakova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI), Chief specialist in radiological diagnostics, Ministry of Health of Moscow Region, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3838-636X>

Veronika E. Gazhonova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Radiology department of postgraduate professional education “Central State Medical Academy” management department of the President of Russian Federation; Head of US-angiography of “United hospital and polyclinic” Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-4742-9157>. Scopus Author ID: 8364969000

Aleksandr V. Zubarev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology Department of the Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-9318-5010>. Scopus Author ID: 39561660700

Yury T. Ignat'ev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology Department, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russian Federation. Scopus Author ID: 57203357735

Peter M. Kotlyarov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the radiation X-ray diagnostics Department of the Federal state budgetary institution “Russian Scientific Center of Roentgenoradiology”, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>. Scopus Author ID: 7003497625

Marina V. Krotenkova – Dr. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department of the Scientific Center of Neurology, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Alexander B. Lukianchenko – Dr. of Sci. (Med.), Professor, leading researcher of the diagnostic radiology department, National medical research center of oncology of N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-7021-6419>

Andrei V. Mishchenko – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, leading researcher, N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Saint Petersburg, Russian Federation. Scopus Author ID: 55791087500

Sergey P. Morozov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>. Scopus Author ID: 7102189637

Alexey V. Petraikin – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher of the Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>. Scopus Author ID: 7801330975

Sergey P. Prokopenko – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Comprehensive and Interventional Radiology in Mammology, National Center for Reproductive Organs Oncology, FSBI “P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute of Oncology” branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Clinical Mammology, Radiological Diagnostics, Radiological Therapy, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-0369-5755>. Scopus Author ID: 7004120546

Mikhail V. Rostovtsev – Dr. of Sci. (Med.), Head of Radiology department of the City clinical hospital them M.E. Zhadkevich (GKB № 71), Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5032-4164>

Natalia A. Rubtsova – Dr. of Sci. (Med.), Head of Radiology department of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID: 15844343600

Valentin E. Sinitsyn – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the radiology center of the FSU “Medical rehabilitation center of the Ministry of health of Russia”, President Of the Russian Society of Radiology, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>. Scopus Author ID: 7102735724

Yulia A. Stepanova – Doct. of Sci. (Med.), Academic Secretary of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; President of RPO “Society of Radiologists and Ultrasound Diagnostic Specialists of Moscow”, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Sergey K. Ternovoy – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Laureate of the USSR Government Award, Laureate of the Russian Federation Government Award in the field of Education; Head of the Radiology department I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Tomography Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>. Scopus Author ID: 7005882661

Irina E. Thimina – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher of Diagnostic Radiology department of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID: 24333032000

Vladimir N. Troyan – Dr. of Sci. (Med.), 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, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8008-9660>

Wladimir Yu. Ussov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of X-ray and Tomographic Methods of Diagnosis, Research Institute of Cardiology of the Tomsk National medical Research Center, Tomsk, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-7352-6068>. Scopus Author ID: 16937595600

Elena P. Fisenko – Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of Ultrasound Diagnostics Department, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center; Professor, Diagnostic Ultrasound Division, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-4503-950X>

Aleksandr L. Khokhlov – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology with an Institute of Postgraduate Education course Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>. Scopus Author ID: 7201745706

Zhanna V. Sheikh – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Computed Tomography Department of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1334-6652>

Alexander I. Shchegolev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the anatomic pathology Department at the Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Russian Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-2111-1530>. Scopus Author ID: 7003338835

Andrey L. Yudin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Radiology department, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-0310-0889>

Editorial Council

Yermek A. Akhmetov – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Department of strategic development and international relations of JSC “Astana Medical University”, Astana, Kazakhstan.

Levon A. Ashrafian – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Deputy Director of the Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia. Scopus Author ID: 57194173388

Nicholas C. Gourtsoyannis – M.D., Ph.D., Professor, Division of Vascular Surgery, University Hospital of Heraklion, Medical School of Heraklion, Crete, Greece. Scopus Author ID: 24369117700

Boris I. Dolgushin – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor; Deputy director of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Radiology and Medical Physics Department of Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID: 6604000392

Adkham I. Ikramov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Medical Radiology Department of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan. Scopus Author ID: 6603001286

Caseiro Alves Filipe – Ph.D. in Medicine, Professor. Professor of the Imaging Department at the medical faculty of Coimbra. Head of medical imaging Department at the University Hospital of Coimbra., Coimbra, Portugal. <http://orcid.org/0000-0001-9397-6149>. Scopus Author ID: 6602827278

Gabriel P. Krestin – Ph.D. in Medicine, Professor. Head of the Radiology Department and Division, Erasmus MC, University Medical Center in Rotterdam, the Netherlands. Scopus Author ID: 7007072461

Raushan I. Rakhimzhanova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiology, Astana Medical University, chief specialist in radiological diagnostics of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Honored Worker of the Republic of Kazakhstan, Academician of the Academy of Preventive Medicine of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>. Scopus Author ID: 55776205100

Rainer Rienmüller – M.D., Ph.D., Professor, Ordinarius for Radiology, Head of the Department of General Diagnostic Radiology of the Medical University Graz, Graz, Austria. Scopus Author ID: 7003654650

Nadezhda I. Rozhkova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the Prize of the Council of Ministers of the USSR, Clinical Mammology and Radiology Department, Advanced Training Faculty, Peoples' Friendship University of Russia, Head of the National Reproductive organs Oncology Center, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>. Scopus Author ID: 7006577356

Tat'yana N. Trofimova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Institute of the Human Brain n.a. N.P. Behtereva RAS, Professor-consultant in St. Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Head of the Medical imaging educational course, Saint Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-4871-2341>. Scopus Author ID: 7006098439

Igor E. Tyurin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology and Medical Physics Department of Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Senior researcher at Department of Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>. Scopus Author ID: 6602519408

Marat Kh. Khodzhibekov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology and Radiology, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.

Viktor V. Tsvirkun – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Reg. № ПИ № ФС-77-21017, 12.05.05.

The Journal is included in the “List of leading peer-reviewed editions, recommended for publication of Candidate's and Doctor's degree theses main results” approved by Higher Attestation Commission (VAK) RF.

The Journal is included in the **Scopus** bibliographic and abstract database.

For inquiries relating to the publication, please contact: **karmazanovsky@ixv.ru**

27, Bol'shaya Serpukhovskaya str., 117997, Moscow, Russian Federation.

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Grigory G. Karmazanovsky

Phone: +7 (499) 237-37-64, 237-04-54,

<https://medvis.vidar.ru/jour/index>

Vidar Ltd. p/b 16, 109028, Moscow, Russian Federation Phone: +7 (495) 768-04-34, +7 (495) 589-86-60, <http://www.vidar.ru>

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

No part of this copyrighted work may be reproduced, modified or distributed, without the prior written permission

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

“MEDICAL VISUALIZATION”

© Vidar Ltd., 2021

All rights reserved

Format 60 × 90 1/8. 18 printer's sheet. Circulation: 1500 ex. Free price.

Printed at Onebook.ru (OOO “SamPoligrafist”), www.onebook.ru

Signed for printing: 22.03.2021



Содержание

COVID-19

- 14 COVID-19: сравнение динамики КТ-семиотики легких и биохимических показателей у пациентов в группах с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР**
Замятина К.А., Михайлюк К.А., Курочкина А.И., Демидова В.С., Кармазановский Г.Г.
- 27 Возможности низкодозной лучевой терапии в лечении внутрилегочных поражений, вызванных инфекцией COVID-19. Обзор литературы**
Хомутова Е.Ю., Новиков П.В., Шаталов А.С.

Брюшная полость

- 35 Метастазы в поджелудочной железе: лучевые методы оценки криодеструкции**
Гальчина Ю.С., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Ионкин Д.А., Сташків В.И., Чжао А.В.
- 54 Сравнение слабительных препаратов для подготовки к КТ-колонографии при использовании схемы с полным очищением толстой кишки**
Мещеряков А.И., Гурова Н.Ю., Пугачева О.Г., Барыков М.Р., Сергеев В.А., Морозов С.П.
- 73 Основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах**
Морозова Т.Г., Симакина Е.Н., Гельт Т.Д.
- 80 Спленоз: пути неизвестности или шаг через существующие предосторожности (часть II)**
Губергриц Н.Б., Зубов А.Д., Бородий К.Н., Можина Т.Л.

Сердце и сосуды

- 94 Предикторы возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий**
Кадырова М., Степанова Ю.А., Гринберг М.С., Рагузина В.Ю., Малышенко Е.С., Широков В.С., Попов В.А., Ревитшвили А.Ш.
- 117 МРТ- и КТ-венография в диагностике гемодинамических нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. Часть II. Возможности МРТ-исследований в диагностике тромбоза глубоких вен**
Шайдаков Е.В., Санников А.Б., Емельяненко В.М., Крюкова Л.Н., Баранова А.Е., Рачков М.А.
- 140 Фиброма межжелудочковой перегородки с двусторонней обструкцией выходных трактов желудочков**
Карпухин В.Г., Парамонова Т.И.

Голова

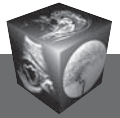
- 147 Феномен “несоответствия” режимов T2 и T2-FLAIR как нейровизуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитов**
Беляев А.Ю., Усачев Д.Ю., Пронин И.Н., Баталов А.И., Афандиев Р.М., Галстян С.Г.

Грудная полость

- 159 Лучевые методы в диагностике и определении тактики хирургического лечения первично-множественного карциноида легких на примере клинического наблюдения**
Нуднов Н.В., Чхиквадзе В.Д., Конторович Д.С.

Кости и суставы

- 164 Трудности лучевой диагностики дисрегенерации при переломах длинных трубчатых костей на примере клинических случаев**
Пекшева М.С., Ранков М.М., Петрова И.В.



Contents

COVID-19

- 14 COVID-19: comparison lung CT signs and biochemical parameters in the groups of patients with three-time positive RT-PCR and with triple negative RT-PCR test during the period of hospitalization**

Kseniia A. Zamyatina, Kseniia A. Mikhailyuk, Alla I. Kurochkina, Valentina S. Demidova, Grigory G. Karmazanovsky

- 27 Possibilities of low-dose radiation therapy in the treatment of intrapulmonary injuries caused by COVID-19 infection**

Elena Y. Khomutova, Pavel V. Novikov, Alexey S. Shatalov

Abdomen

- 35 Metastases in the pancreas: radiation methods assessment of cryodestruction**

Yulia S. Galchina, Natalya A. Karelskaja, Grigory G. Karmazanovsky, Yulia A. Stepanova, Dmitry A. Ionkin, Vladislava I. Stashkiv, Aleksey V. Chzhao

- 54 Comparison of laxatives used in CT colonography with full bowel preparation**

Andrey I. Meshcheryakov, Nadezhda Yu. Gurova, Olga G. Pugacheva, Mingiyan R. Barykov, Vladislav A. Sergeev, Sergey P. Morozov

- 73 The main criteria for ASL-perfusion of the liver in viral hepatitis**

Tatyana G. Morozova, Elena N. Simakina, Tatyana D. Gelt

- 80 Splenosis: fetters of the unknown or step through existing precautions (part II)**

Natalia B. Gubergits, Alexander D. Zubov, Ksenia N. Borodiy, Tetiana L. Mozhyna

Heart and vessels

- 94 Predictors of postoperative atrial fibrillation**

Madina Kadyrova, Yulia A. Stepanova, Mariya S. Grinberg, Vlada Yu. Raguzina, Egor S. Malysenko, Shirokov V.S., Vadim A. Popov, Amiran Sh. Revishvili

- 117 MRI- and CT-venography in the diagnosis of hemodynamic disorders in patients suffering from lower extremities chronic venous disorders. Part II. Possibilities of MRI in diagnostics of the deep vein thrombosis**

Evgenij V. Shajdakov, Aleksandr B. Sannikov, Vladimir M. Emelyanenko, Lyudmila N. Kryukova, Anna E. Baranova, Mihail A. Rachkov

- 140 Fibroma of the interventricular septum with bilateral obstruction of the ventricular outflow/tracts**

Vyacheslav G. Karpukhin, Tatyana I. Paramonova

Head

- 147 T2/T2-FLAIR mismatch sign as a predictive biomarker for anaplastic astrocytoma genetic profile**

Artem Y. Belyaev, Dmitry Y. Usachev, Igor' N. Pronin, Artem I. Batalov, Ramin M. Afandiev, Suzanna A. Galstyan

Thorax

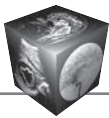
- 159 Radiation methods in the diagnosis and determination of the tactics of surgical treatment of multiple primary lung carcinoid on clinical observation**

Nikolay V. Nudnov, Vladimir D. Chkhikvadze, Daria S. Kontorovich

Bones and joints

- 164 The difficulties of radiological diagnosis phenomenon of dysregeneration long bones fractures based on clinical cases**

Marina S. Peksheva, Maxim M. Rankov, Irina V. Petrova



COVID-19

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

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-996>

COVID-19: сравнение динамики КТ-семиотики легких и биохимических показателей у пациентов в группах с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР

© **Замятина К.А.¹, Михайлюк К.А.¹, Курочкина А.И.³, Демидова В.С.¹, Кармазановский Г.Г.^{1,2}**

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России; 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

³ ФГБУ “Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения” Минздрава РФ; 127254 Москва, ул. Добролюбова, 11, Российская Федерация

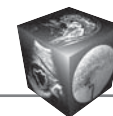
Цель исследования: сравнительная характеристика динамики КТ-семиотики и биохимических показателей анализа крови двух групп пациентов с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР и ее осмысление путем сопоставления с уже имеющимися в литературе данными.

Материал и методы. Мы провели ретроспективный анализ КТ-изображений 66 пациентов: первую группу ($n_1 = 33$) составили пациенты, у которых на протяжении госпитализации трижды ОТ-ПЦР (мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2) был отрицательный (группа I), во вторую группу ($n_2 = 33$) были включены пациенты с трехкратным положительным ОТ-ПЦР (группа II). Важным критерием отбора являлось наличие трех КТ-исследований (первичного КТ при поступлении и двух КТ в динамике) и минимум двух результатов показателей биохимического анализа крови (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, протромбиновое время, прокальцитонин), выполненного в единый промежуток времени ± 5 дней от первого КТ-исследования, при поступлении, и ± 5 дней от последнего КТ. Всего было проанализировано 198 КТ-исследований легких (3 исследования на каждого пациента).

Результаты. Средний возраст пациентов группы I был $58 \pm 14,4$ года, группы II – $64,9 \pm 15,7$ года. Количество дней с момента заболевания до проведения первичного КТ-исследования – $6,21 \pm 3,74$ дня в группе I, $7,0 (5,0-8,0)$ дня в группе II, до 2-го КТ – $12,5 \pm 4,87$ и $12,0 (10,0-15,0)$ дня, до 3-го КТ – $22,0 (19,0-26,0)$ и $22,0 (16,0-26,0)$ дня соответственно. В обеих группах у всех 66 (100%) пациентов при первичном исследовании определялся симптом двустороннего “матового стекла” и у 36 (55%) из 66 отмечалась консолидация легочной ткани. Далее на 1-м динамическом КТ-исследовании “матовое стекло” определялось не у всех: у 22 (67%) из 33 пациентов с отрицательным ОТ-ПЦР (I группа) и у 28 (85%) из 33 с положительным (II группа); процент исследований с симптомом консолидации значительно увеличился – 30 (91%) из 33 в группе I, 32 (97%) из 33 – в группе II и впервые появляются рентгенологические симптомы “обратных изменений” – у 17 (52%) из группы I, у 5 (15%) из группы II. На 2-м динамическом КТ-исследовании “матового стекла” и консолидаций определялось по сравнению с 1-м меньше: у 1 и 27 из группы I (3 и 82%) и у 6 и 30 из группы II (18 и 91%) соответственно, хотя симптом консолидации все равно значительно превалирует. Пик “обратных изменений” рентгенологической картины и начало восстановления легочной паренхимы приходится на последнее динамическое КТ-исследование – 31 (94%) и 25 (76%) в I и II группах соответственно. То есть в исследуемых группах динамика изменений на компьютерных томограммах легких была практически одинаковой.

Проанализировав показатели биохимического анализа крови, мы выяснили, что СРБ статистически значимо снизился у 93% ($p < 0,001$) в группе I, в группе II отмечалось статистически значимое уменьшение значений СРБ у 81% пациентов ($p = 0,005$). При увеличении КТ-тяжести коронавирусной инфекции на одну степень следует ожидать увеличения СРБ на $41,8$ мг/мл. В группе I зафиксировано статистически значимое ($p = 0,001$) снижение фибриногена у 77% пациентов. Аналогичную динамику этого показателя мы получили в группе II – уменьшение значений фибриногена у 66% пациентов ($p = 0,002$).

Такие показатели, как прокальцитонин и протромбиновое время, статистически значимо не изменились в процессе стационарного лечения у пациентов исследуемых групп ($p = 0,879$ и $p = 0,135$), что может сви-



детельствовать о нецелесообразности использования данных показателей при оценке динамики состояния пациентов с подобным течением заболевания.

При сравнении исходов изучаемых групп отмечается статистически значимо более высокая летальность в группе II – 30,3%, в группе I – 21,2% ($p = 0,043$).

Заключение. Согласно полученным нами данным, течение заболевания значимо не отличается в группах пациентов с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР. Отрицательный анализ ОТ-ПЦР может быть связан с индивидуальными особенностями пациентов в виде низкой вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в верхних дыхательных путях. Поэтому для постановки диагноза COVID-19 при многократных отрицательных результатах РНК вируса в рото- и носоглотке следует ориентироваться на клиническую и рентгенологическую картины и биохимические показатели в динамике.

Ключевые слова: COVID-19, КТ, ОТ-ПЦР, вирусная пневмония, “матовое стекло”, консолидация, ретикулярные изменения, СРБ, фибриноген, прокальцитонин, протромбиновое время

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Замятин К.А., Михайлюк К.А., Курочкина А.И., Демидова В.С., Кармазановский Г.Г. COVID-19: сравнение динамики КТ-семиотики легких и биохимических показателей у пациентов в группах с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 14–26. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-996>

Поступила в редакцию: 24.02.2021. **Принята к печати:** 01.03.2021. **Опубликована online:** 22.03.2021.

COVID-19: comparison lung CT signs and biochemical parameters in the groups of patients with three-time positive RT-PCR and with triple negative RT-PCR test during the period of hospitalization

© Kseniia A. Zamyatina¹, Kseniia A. Mikhailyuk¹, Alla I. Kurochkina³,
Valentina S. Demidova¹, Grigory G. Karmazanovsky^{1,2}

¹ FSBI “A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bol. Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² FGAOU VO “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ FSBI “Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russian Federation

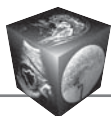
Research goal. Comparative characteristics of the dynamics of CT semiotics and biochemical parameters of two groups of patients: with positive RT-PCR and with triple negative RT-PCR. Reflection of the results by comparing them with the data already available in the literature.

The aim of the study is to compare the dynamics of CT semiotics and biochemical parameters of blood tests in two groups of patients: with positive RT-PCR and with triple negative RT-PCR. We also reflect the results by comparing them with the data already available in the literature.

Materials and methods. We have performed a retrospective analysis of CT images of 66 patients: group I ($n_1 = 33$) consists of patients who had three- time negative RT-PCR (nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 RNA) during hospitalization, and group II ($n_2 = 33$) includes patients with triple positive RT-PCR. An important selection criterion is the presence of three CT examinations (primary, 1st CT and two dynamic examinations – 2nd CT and 3rd CT) and at least two results of biochemistry (C-reactive protein (CRP), fibrinogen, prothrombin time, procaltitonin) performed in a single time interval of ± 5 days from 1st CT, upon admission, and ± 5 days from 3rd CT. A total of 198 CT examinations of the lungs were analyzed (3 examinations per patient).

Results. The average age of patients in the first group was 58 ± 14.4 years, in the second – 64.9 ± 15.7 years. The number of days from the moment of illness to the primary CT scan 6.21 ± 3.74 in group I, $7.0 (5.0–8.0)$ in group II, until the 2nd CT scan – $12.5 \pm 4, 87$ and $12.0 (10.0–15.0)$, before the 3rd CT scan – $22.0 (19.0–26.0)$ and $22.0 (16.0–26.0)$, respectively.

In both groups, all 66 patients (100%), the primary study identified the double-sided ground-glass opacity symptom and 36 of 66 (55%) patients showed consolidation of the lung tissue. Later on, a first follow-up CT defined



GGO not in all the cases: it was presented in 22 of 33 (67%) patients with negative RT-PCR (group I) and in 28 of 33 (85%) patients with the positive one (group II). The percentage of studies showing consolidation increased significantly: up to 30 of 33 (91%) patients in group I, and up to 32 of 33 (97%) patients in group II. For the first time, radiological symptoms of “involutional changes” appeared: in 17 (52%) patients of the first group and in 5 (15%) patients of the second one. On second follow-up CT, GGO and consolidations were detected less often than on previous CT: in 1 and 27 patients of group I (3% and 82%, respectively) and in 6 and 30 patients of group II (18% and 91%, respectively), although the consolidation symptom still prevailed significantly. The peak of “involutional changes” occurred on last CT: 31 (94%) and 25 (76%) patients of groups I and II, respectively. So, in the groups studied, the dynamics of changes in lung CT were almost equal.

After analyzing the biochemistry parameters, we found out that CRP significantly decreased in 93% of patients ($p < 0.001$) in group I; in group II, there was a statistically significant decrease in the values of C-reactive protein in 81% of patients ($p = 0.005$). With an increase in CT severity of coronavirus infection by one degree, an increase in CRP by 41.8 mg/ml should be expected. In group I, a statistically significant ($p = 0.001$) decrease in fibrinogen was recorded in 77% of patients; and a similar dynamic of this indicator was observed in group II: fibrinogen values decreased in 66% of patients ($p = 0.002$).

Such parameters as procalcitonin and prothrombin time did not significantly change during inpatient treatment of the patients of the studied groups ($p = 0.879$ and $p = 0.135$), which may indicate that it is inappropriate to use these parameters in assessing dynamics of patients with a similar course of the disease.

When comparing the outcomes of the studied groups, there was a statistically significant higher mortality in group II – 30.3%, in group I – 21.2% ($p = 0.043$).

Conclusion. According to our data, a course of the disease does not significantly differ in the groups of patients with positive RT-PCR and three-time negative RT-PCR. A negative RT-PCR analysis may be associated with an individual peculiarity of a patient such as a low viral load of SARS-CoV-2 in the upper respiratory tract. Therefore, with repeated negative results on the RNA of the virus in the oro- and nasopharynx, one should take into account the clinic, the X-ray picture and biochemical indicators in dynamics and not be afraid to make a diagnosis of COVID-19.

Keywords: COVID-19, CT, RT-PCR, viral pneumonia, ground-glass opacity, consolidation, reticular changes, CRP, fibrinogen, procalcitonin, prothrombin time

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

For citation: Zamyatina K.A., Mikhailyuk K.A., Kurochkina A.I., Demidova V.S., Karmazanovsky G.G. COVID-19: comparison lung CT signs and biochemical parameters in the groups of patients with three-time positive RT-PCR and with triple negative RT-PCR test during the period of hospitalization. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 14–26. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-996>

Received: 24.02.2021.

Accepted for publication: 01.03.2021.

Published online: 22.03.2021.

Introduction

Since December 2019, a new coronavirus infection COVID-19 has emerged in Wuhan, China. It has rapidly spread around the world and developed into a viral pandemic that continues nowadays [1, 2].

The causative agent of COVID-19 is the beta-coronavirus SARS-CoV-2, which can cause severe acute respiratory infection, complicated by the so-called cytokine storm [3]. The classic symptoms usually include fever, cough, sore throat, shortness of breath, fatigue, malaise, and others. In most people, the disease course is mild. But in some cases (usually, the elderly and people with comorbidities), it can develop into pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and multi-systemic failure. Sometimes the infection is carried asymptomatically. The mortality rate varies from 2 to 3% [4].

On February 15, 2021, 108 484 802 confirmed cases of the infection and 2 394 323 deaths were registered worldwide, in Russian Federation, 4 071 883

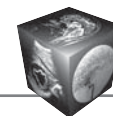
confirmed cases of COVID-19 with 80 126 deaths were registered in the same date [5].

Modern diagnostic tests of the new coronavirus infection include molecular recognition and serological testing for IgG and/or IgM (RDT, ELISA and neutralization reactions).

The detection of SARS-CoV-2 RNA using NAAT is of basic importance for etiological laboratory diagnostics [6].

The “gold standard” in COVID-19 diagnosis is testing for nucleic acids – real-time reverse transcription polymerase chain reaction [7,8].

However, the results of some studies have shown that sensitivity of RT-PCR is less than that of computed tomography [9, 10], and it significantly decreases from the 8th day of the onset of symptoms [11]. Moreover, computed tomography is useful in diagnosing the infection in patients with negative RT-PCR [12] and has a high sensitivity – up to 98% [13]. CT also provides important information not only for diagnosis, but also for assessing development of the disease and response to the treatment [14].



Materials and methods

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery was redesigned into a Center of medical care of patients with coronavirus infection provision in accordance with the plan of implementation of measures for bedspace redesigning, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. The center comprises 150 beds, 15 of which are intensive-care beds. The Infectious Center has started its work on April 17, 2020 [15].

Image analysis

When arrived at the hospital, all the patients underwent CT of the chest organs. The examination was conducted according to the standard protocol of CT of the chest organs and reconstruction of soft and high-resolution on a Philips Ingenuity CT 64 multi-detector scanner.

The following scanning parameters were used for the standard protocol: 64×0.625 collimation, 1 mm reconstruction, 0.5 mm increment.

The patient was lying on his back with his arms thrown back behind his head during the procedure. A scan area including the chest was planned by the plan scan.

Assessment of the scans was carried out in the Dicom-images viewing module of medical hardware-software complex "ArchiMed" (Med-Ray, Russia, 2004–2021).

Postprocessing was performed by means of Philips IntelliSpace Portal software (Philips Medical Systems, Cleveland).

The percentage of lung parenchyma lesions, as well as the severity (CT1-4) were evaluated according to the recommendations "Radiation diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of the results" of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Scientific and Practical Clinical Diagnostic Center and telemedicine technologies of the Moscow Health Department" version 2 (April, 17, 2020) [14].

Except for the primary CT-scan, follow-up examinations were carried out every 4 days or when patient status changed.

During the period from April 17, 2020 to June 11, 2020, 830 chest CT scans were performed and 123 CD discs with CT from other institutions were interpreted. 34 (3.3%) of them correspond to CT-0, 180 (19%) – CT-1, 341 (36%) – CT-2, 261 (27%) – CT-3 and 136 (14%) – CT-4. An average number of studies in patients according to their stages: 1 – for patients with CT severity-0; 2 – for patients with CT severity-1; 3 – for patients with CT severity-2; 4 – for patients with CT severity-3; 3 – for patients with CT severity-4.

All the patients underwent PCR analysis three times during hospitalization. The test was taken in the hospital, under the same conditions, from the oropharynx and nasopharynx according to all the rules of its collection. Retrospectively, we analyzed in detail two groups of 66 patients: the first group ($n_1 = 33$) included patients with a three-time negative PCR test throughout the entire period of hospitalization, the second group ($n_2 = 33$) included patients with a three-time positive PCR test. In each of the groups, there was a corresponding clinical features of the disease and changes in CT images of the chest organs. An important selection criterion was the presence of three CT examinations (primary, 1st CT and two dynamic examinations – 2nd CT and 3rd CT) and at least two results of biochemical parameters (C-reactive protein – CRP, fibrinogen, prothrombin time, procalcitonin), performed in a short time interval ± 5 days from 1st CT, upon admission, and ± 5 days from 3rd CT. A total of 198 CT examinations of the lungs were analyzed (3 examinations per patient).

The dynamics of changes in these three CT studies and the values of the above biochemical parameters of the blood test were compared in each PCR positive or negative case.

The descriptive characteristics of the studied groups are presented in Table 1. It should be noted that the patients of each of the groups received the same basic three-component therapy: Kaletra (lopinavir / ritonavir), Plaquenil (Hydroxychloroquine) and azithromycin.

To assess the dynamics of CT of semiotics, the appearance or disappearance of such radiological signs as "fresh" ground-glass opacity (fig. 1), consolidation (fig. 1), "air bronchogram" (fig. 2), and reticular changes (fig. 1), as well as an increase or decrease in the volume of the pulmonary parenchyma lesions. Biochemical parameters were assessed by their increase or decrease relative to the results of the primary blood test.

Statistical analysis

Statistical processing was performed using the methods of parametric and nonparametric analysis. The statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v. 23 program (USA). Quantitative indicators were evaluated for compliance with the normal distribution using the Shapiro-Wilk test ($n < 50$). In the normal distribution, the data were described using the arithmetic mean (M) and standard deviation (σ). In the absence of normal distribution, the data were expressed by the values of the median (Me), the lower and upper quartiles ($Q1$ – $Q3$). For the interpretation of the nominal data, absolute values and percentages were used.

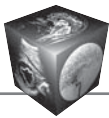


Table 1. Characteristics of the groups studied
Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Group characteristics Характеристика группы	Group I: patients with negative PCR tests Группа I: пациенты с отрицательными ПЦР-тестами (n = 33)	Group II: patients with positive PCR tests Группа II: пациенты с положительными ПЦР-тестами (n = 33)	p
Age, years Возраст, годы	58 ± 14,4	64,9 ± 15,7	0,481
Gender: M-male, F-female, abs/% Пол: м – мужской, ж – женский, абс/%	23 м, 69,7% 10 ж, 30,3%	22 м, 66,7% 11 ж, 31,8%	0,998
Maximum severity of the symptoms of coronavirus pneumonia on CT, % Максимальная тяжесть проявления коронавирусной пневмонии при КТ, %	КТ-1 – 3,0% КТ-2 – 9,1% КТ-3 – 33,3% КТ-4 – 54,5% СТ-1 – 3,0% СТ-2 – 9,1% СТ-3 – 33,3% СТ-4 – 54,5%	КТ-1 – 12,1% КТ-2 – 18,2% КТ-3 – 21,2% КТ-4 – 48,5% СТ-1 – 12,1% СТ-2 – 18,2% СТ-3 – 21,2% СТ-4 – 48,5%	0,283
Number of days from the disease onset to the 1st CT examination Количество дней с момента заболевания до проведения первичного КТ-исследования	6,21 ± 3,74	7,0 (5,0–8,0)	0,189
Number of days from the disease onset to the 2nd CT examination Количество дней с момента заболевания до проведения 2-го КТ-исследования	12,5 ± 4,87	12,0 (10,0–15,0)	0,923
Number of days from the disease onset to the 3rd CT examination Количество дней с момента заболевания до проведения 3-го КТ-исследования	22,0 (19,0–26,0)	22,0 (16,0–26,0)	0,496
Number of days between primary and 1st dynamic CT-scans Количество дней между первичным и первым динамическим КТ-исследованием	5,0 (4,0–8,0)	5,0 (4,0–6,0)	0,579
Number of days between 1st and 2nd dynamic CT scans Количество дней между первым и вторым динамическими КТ-исследованиями	10,0 (7,0–13,0)	9,0 (5,0–11,0)	0,230

p > 0.05 – no significant differences in the variances were found. Therefore, the groups may be considered equal.

p > 0,05 – значимых различий в дисперсиях не выявлено, следовательно, группы можно считать равными.

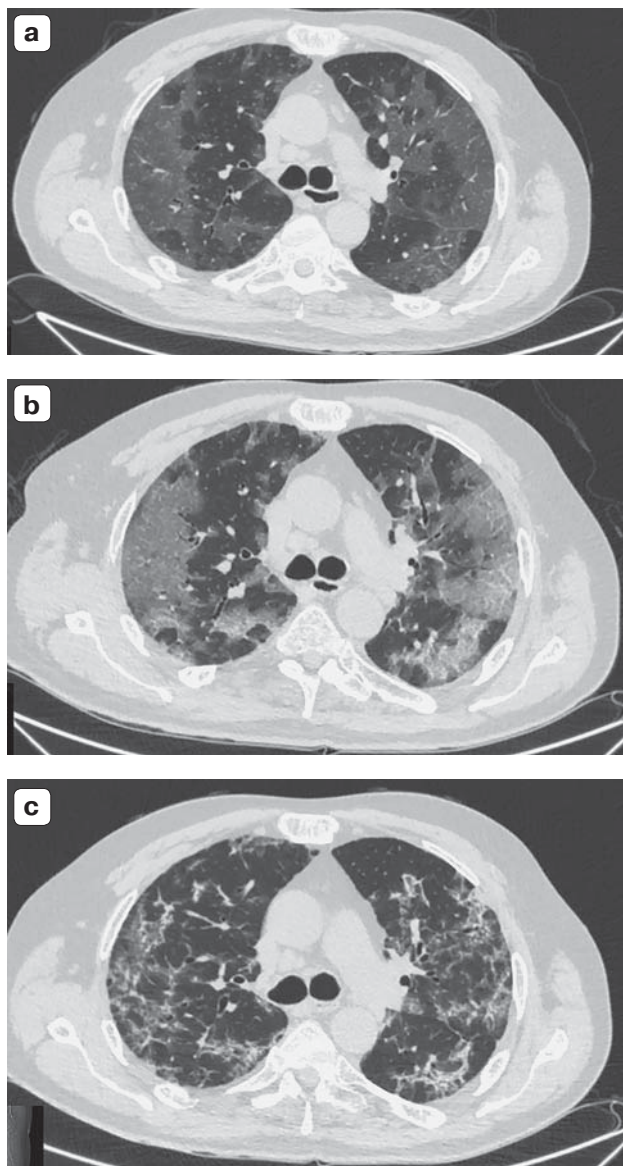
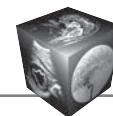


Fig. 1. A 59-year-old patient with a confirmed coronavirus infection. CT scan of the chest organs during inpatient treatment, typical manifestations and dynamics of the process. **a** – 1st CT-manifestation of the symptom of “fresh” ground glass opacities; **b** – 2nd CT-consolidation symptom; **c** – 3rd CT-involution changes, reticular changes of the lung parenchyma.

Рис. 1. Пациентка 59 лет с подтвержденной коронавирусной инфекцией. КТ органов грудной клетки на протяжении стационарного лечения, типичные проявления и динамика процесса. **a** – 1-е КТ-проявление симптома “свежего” “матового стекла”; **b** – 2-е КТ – симптом консолидации; **c** – 3-е КТ – симптом обратных изменений, ретикулярные изменений паренхимы легких.

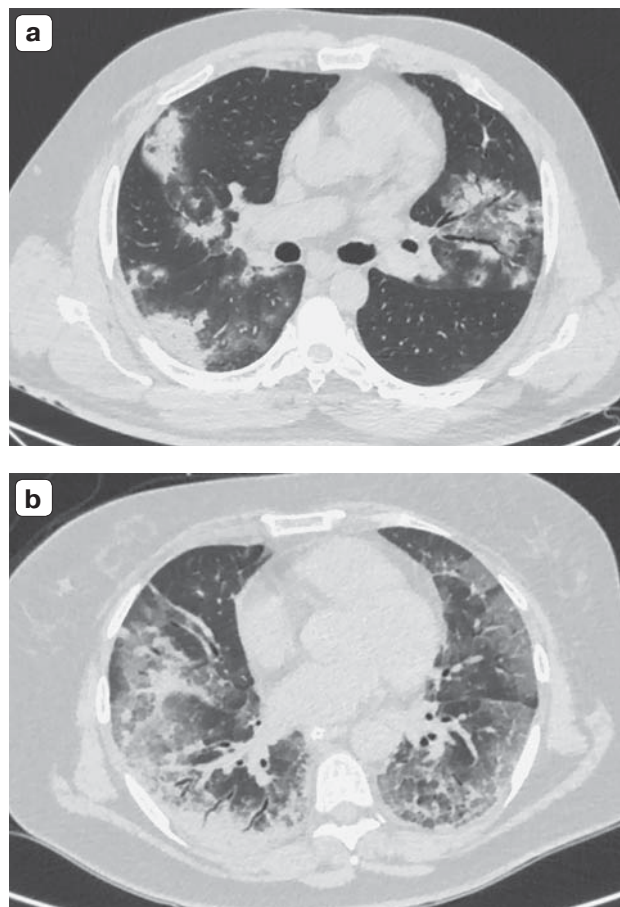


Fig. 2. A 45-year-old patient with an unconfirmed coronavirus infection, complicated by a bacterial infection. Chest CT scan during the inpatient treatment. **a** – the initial manifestations of the air bronchogram symptom; **b** – progression of the infectious process, increase in the air bronchogram symptom.

Рис. 2. Пациент 45 лет с неподтвержденной коронавирусной инфекцией, присоединением бактериальной инфекции. КТ органов грудной клетки на протяжении стационарного лечения. **a** – начальные проявления симптома “воздушной бронхограммы”; **b** – прогрессия инфекционного процесса, усиление симптома “воздушной бронхограммы”.



Cochran's Q-test was used to compare related populations (before-after analysis) at three stages of the CT examination (1st CT, 2nd CT, 3rd CT) of the nominal indicators of CT-signs. To compare biochemical parameters in the framework of the analysis of related populations with a normal distribution, a paired t-test – the Wilcoxon signed-rank test was used, with a distribution other than normal.

The relationship between the maximum CT severity and CRP was calculated using the linear regression method.

Results

As a result of the retrospective analysis of CT images of the lungs of 66 patients, we may conclude, that the dynamics of the lungs CT signs in the first and second groups was statistically equal (Fig. 3–6).

It is noteworthy that in the group I (with three positive RT-PCR), there is a lower percentage of the appearance of “involutional changes” on the 2nd CT of the lungs, that is, the restoration of the pulmonary parenchyma.

In general, the graphs show a general trend that the percentage of ground-glass sign and consolida-

tion that correspond to the height of the disease is higher in group II.

The addition of a secondary infection is also slightly higher in the group with laboratory-confirmed SARS-Cov-2 RNA in oropharyngeal smear. The dynamics of the increase in the severity of CT from primary CT is generally higher in percentage terms in group II (Table 2).

After analyzing the indicators of biochemical blood analysis, we found that C-reactive protein significantly decreased (Fig. 7) in 93% ($p < 0.001$) in group I.

In group II there was a statistically significant decrease in C-reactive protein values in 81% patients ($p = 0.005$). In group I, a statistically significant ($p = 0.001$) decrease in fibrinogen was recorded in 77% of patients; and a similar dynamic of this indicator was observed in group II: fibrinogen values decreased in 66% of patients ($p = 0.002$).

Evaluating the relationship between the maximum CT severity of coronavirus infection and biochemical blood counts using the Spearman test, we found that there is a statistically significant ($p < 0.001$) direct correlation between moderate density ($p = 0.435$) on the Chaddock scale with C-reactive protein, as well as

Table 2. Frequency of increase CT-severity relative to primary CT examination

Таблица 2. Частота повышения КТ-тяжести относительно начального КТ-исследования

Group I: patients with negative PCR tests Группа I: пациенты с отрицательными ПЦР-тестами (n = 33)	Group II: patients with positive PCR tests Группа II: пациенты с положительными ПЦР-тестами (n = 33)	Group I: patients with negative PCR tests Группа I: пациенты с отрицательными ПЦР-тестами (n = 33)	Group II: patients with positive PCR tests Группа II: пациенты с положительными ПЦР-тестами (n = 33)
Frequency of the primary CT severity at hospitalization Частота тяжести при первичном КТ-исследовании при госпитализации	Frequency of changing CT-severity relative to primary CT examination Частота изменения КТ-тяжести относительно начального КТ-исследования		
3% (CT-1/КТ-1)	12,1% (CT-1 /КТ-1)	33% (CT-1/КТ-1) 33% (CT-3/КТ-3) 34% (CT-4/КТ-4)	25% (CT-1/КТ-1) 37,5% (CT-2/КТ-2) 12,5% (CT-3/КТ-3) 25% (CT-4/КТ-4)
9,1% (CT-2/КТ-2)	18,2% (CT-2/КТ-2)	50% (CT-2/КТ-2) 17% (CT-3/КТ-3) 33% (CT-4/КТ-4)	42% (CT-3/КТ-3) 58% (CT-4/КТ-4)
33,3% (CT-3/КТ-3)	21,2% (CT-3/КТ-3)	13% (CT-2/КТ-2) 56% (CT-3/КТ-3) 31% (CT-4/КТ-4)	12,5% (CT-1/КТ-1) 37,5% (CT-2/КТ-2) 12,5% (CT-3/КТ-3) 37,5% (CT-4/КТ-4)
54,5% (CT-4/КТ-4)	48,5% (CT-4/КТ-4)	28,5% (CT-2/КТ-2) 28,5% (CT-3/КТ-3) 43% (CT-4/КТ-4)	20% (CT-1/КТ-1) 20% (CT-2/КТ-2) 60% (CT-4/КТ-4)

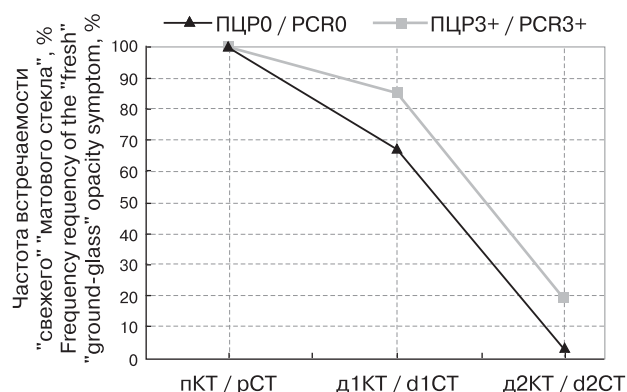
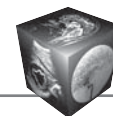


Fig. 3. Comparison of the dynamics of frequency of the "fresh" "ground-glass" opacity symptom. pCT – primary CT-scan of the lungs; d1CT – first follow-up CT scan of the lungs; d2CT – second follow-up CT scan of the lungs.

Рис. 3. Сравнение динамики частоты встречаемости симптома "свежего" "матового стекла". пКТ – первичное КТ-исследование легких; д1КТ – 1-е КТ-исследование легких в динамике; д2КТ – 2-е КТ-исследование легких в динамике.

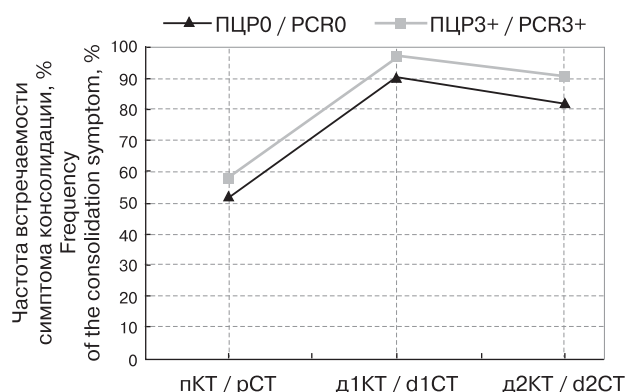


Fig. 4. Comparison of the dynamics of frequency of the consolidation symptom. pCT – primary CT-scan of the lungs; d1CT – first follow-up CT-scan of the lungs; d2CT – second follow-up CT-scan of the lungs;

Рис. 4. Сравнение динамики частоты встречаемости симптома консолидации. пКТ – первичное КТ-исследование легких; д1КТ – 1-е КТ-исследование легких в динамике; д2КТ – 2-е КТ-исследование легких в динамике.

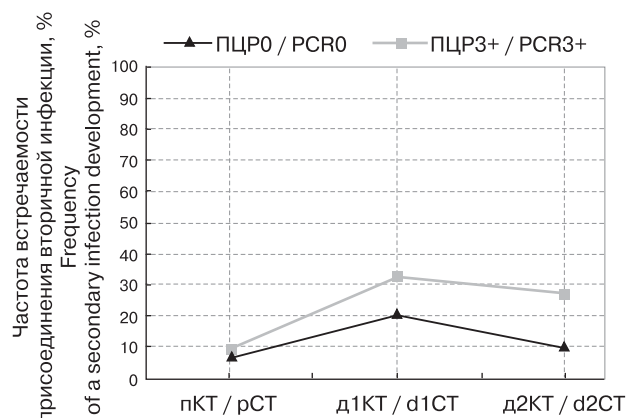


Fig. 5. Comparison of the dynamics of frequency of a secondary infection development. pCT – primary CT-scan of the lungs; d1CT – first follow-up CT-scan of the lungs; d2CT – second follow-up CT-scan of the lungs.

Рис. 5. Сравнение динамики частоты присоединения вторичной инфекции. пКТ – первичное КТ-исследование легких; д1КТ – 1-е КТ-исследование легких в динамике; д2КТ – 2-е КТ-исследование легких в динамике.

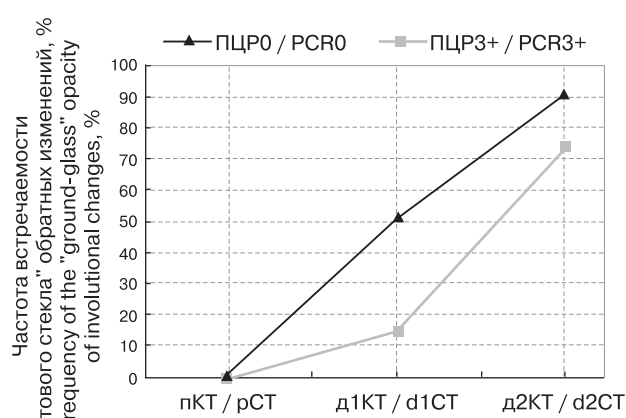


Fig. 6. Comparison of the dynamics of frequency of the ground-glass opacity of involutional changes. pCT – primary CT-scan of the lungs; d1CT – first follow-up CT-scan of the lungs; d2CT – second follow-up CT-scan of the lungs.

Рис. 6. Сравнение динамики частоты встречаемости симптома матового стекла обратных изменений. пКТ – первичное КТ-исследование легких; д1КТ – 1-е КТ-исследование легких в динамике; д2КТ – 2-е КТ-исследование легких в динамике.

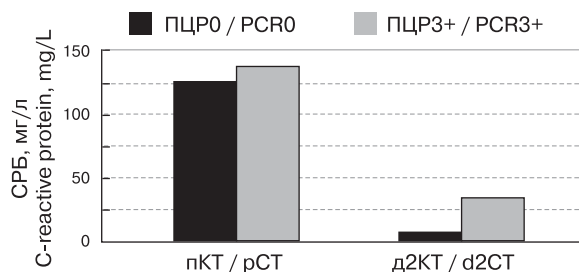


Fig. 7. Comparison of the dynamics of C-reactive protein values. pCT – primary CT-scan of the lungs; d2CT – second follow-up CT-scan of the lungs.

Рис. 7. Сравнение динамики значений С-реактивного белка. пКТ – первичное КТ-исследование легких; д2КТ – 2-е КТ-исследование легких в динамике.

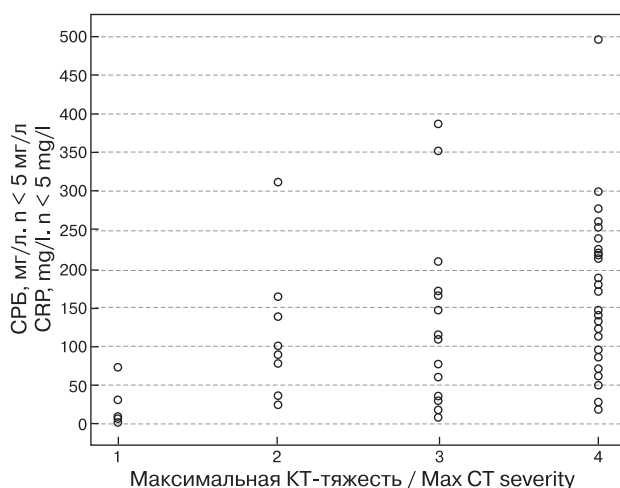


Fig. 8. Relationship between the maximum CT severity of coronavirus infection and C-reactive protein.

Рис. 8. Взаимосвязь максимальной КТ-тяжести коронавирусной инфекции и С-реактивного белка.

a statistically significant ($p = 0.038$) direct correlation between low density ($p = 0.264$) with such an indicator as fibrinogen.

A dependence is also observed, which is described by the following equation:

$$Y_{crb} = 41.78 \times X_{kt-severity} + 7.87, \text{ where}$$

$X_{kt-severity}$ – CT-severity of coronavirus infection (CT-1, CT-2, CT-3, CT-4),

Y_{crb} – C-reactive protein value.

Accordingly, with an increase in CT severity of coronavirus infection by one degree, an increase in C-reactive protein by 41.8 mg / ml should be expected. In the statistically significant model we obtained ($p = 0.002$), 19% of the factors that determine the

values of the C-reactive protein level were taken into account (Fig. 8).

Such parameters as procalcitonin and prothrombin time did not significantly change during inpatient treatment of the patients of the groups ($p = 0.879$ and $p = 0.135$), which may indicate that it is inappropriate to use these parameters in assessing dynamics of the patient's condition at COVID-19.

When comparing the outcomes of the studied groups, there was a statistically significant higher mortality in group II – 30.3%, in group I – 21.2% ($p = 0.043$).

Discussion

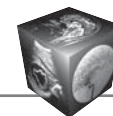
Changes in the lung CT of the ground-glass opacity type are almost always perceived as a sign of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 today, in the setting of the COVID-19 pandemic. Although the symptom has been known before the outbreak of coronavirus infection and was also used in description of a viral pneumonia, caused by other pathogens, or in chronic lung diseases, including interstitial ones.

Sometimes the changes in the lungs with repeated negative results of RT-PCR may raise doubts concerning their coronavirus nature and may lead to other acute interstitial pneumonia being suspected. In this case, peculiar changes in the radiological pattern in a follow-up, repeated lung CT (replacement by consolidation, reticular changes), biochemistry parameters, clinical presentation and, subsequently, appearance of antibodies may be helpful.

In addition to this study, there are numerous papers and articles about patients with negative PCR test, but clinically and radiologically confirmed COVID-19 [16, 17]. Data on sensitivity of the “gold standard” of COVID-19 diagnostics vary from 46% to 83.1% in different studies [16, 17]. Some studies suggest that the PCR test sensitivity is high at the beginning of the disease only: for the first 5 days after the onset of symptoms, the clinical sensitivity remains above 90%; then between days 6 and 8, the clinical sensitivity of PCR varies from 84% to 76%; in the following days, the sensitivity decreases; and by day 18, the sensitivity decreases below 50% [11].

However, since viral pneumonia does not develop in everyone and there may be no changes in lung CT scans, there are also clinically asymptomatic carriers, and antibodies may appear not immediately, but after 8–10 days from the onset of symptoms [11], the most relevant diagnostic method remains RT-PCR on SARS-CoV-2 RNA from the nasopharynx.

Similar in clinical symptoms, time, radiological pattern, and biochemical parameters course of the disease in patients with laboratory-confirmed COVID-19 positive RT-PCR and in patients with triple negative



PCR test may indicate a slightly lower sensitivity of the RT-PCR method as compared to CT lung examination, as well as the individual features of the patients.

Since clinical material is collected from the nasopharynx and oropharynx, there is a sufficient amount of the virus there in patients with a positive test. It is worth noticing that such a symptom as anosmia develops in some patients only. Probably, it develops in some patients due to the higher concentration of the virus in the upper respiratory tract. While in others, the virus immediately enters the lungs, without settling in the upper respiratory tract.

In general, the severity of the radiological pattern, the frequency of secondary infection, the level of CRP, directly correlating with severity of the disease, the probability of death [18], were slightly higher in patients from group II. The same group also had more cases of increased CT severity compared to the primary CT study.

It cannot be excluded that the initial entry of the virus into the body through the carrier proteins in the olfactory epithelium may increase the overall viral load and worsen the course of the disease. Thus, in the Ankur Gupta-Wright et al. study, outcomes were worse in patients with COVID-19 confirmed by RT-PCR compared to those with false-negative RT-PCR; the proportion of patients hospitalized in the ICU was higher [16].

At the same time, Imran Hasanoglu et al. note an inverse pattern of severity of the disease course and viral load in their study of 60 people [19]. But for unambiguous conclusions, larger studies with a more detailed analysis of the course of the disease, its symptoms, and the amount of SARS-CoV-2 RNA in oropharyngeal and nasopharyngeal smears are required.

During the work of our hospital, there were patients with COVID-19 with only one or two positive PCR tests throughout the entire hospitalization, but we decided to compare two opposite groups: with all (in this case, a maximum of three) positive or with all negative re-

sults. We looked for an answer to the question, if it is possible to rely not only on the “gold standard”, but also on the course of the radiological and biochemical presentations for diagnosing. Sometimes the reasons (individual peculiarity, low sensitivity, incorrect material sampling) for which RT-PCR turned out to be negative are not so important. If the primary and follow-up lung CT show a typical progression of semiotics, and then the changes “dissolute”, as well as CRP and fibrinogen indicators increase and normalize by the last follow-up CT, the diagnosis still can be made in a pandemic setting. It is exactly the way our PCR-negative patients were diagnosed. However, it should be borne in mind that a secondary infection may add, and it is necessary to monitor changes in the radiological pattern, clinic, and biochemical parameters.

Diagnostics of coronavirus infection by serological methods is also actively developing, therefore, research in this direction is promising [20].

Conclusion

Based on the results of our retrospective study, it can be concluded that X-ray semiotics and biochemical parameters in dynamics can help diagnose COVID-19 in patients with negative RT-PCR analysis.

Authors' participation

Zamyatina K.A. – Collection and analysis of primary CT data and PCR tests, writing the text of the article, making additions and changes to the text, analysis of English literature, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Mikhailuk K.A. – Collection and analysis of primary CT data, writing the text of the article, analysis of English literature, statistical analysis.

Kurochkina A.I. – Statistical analysis PCR tests and CT data.

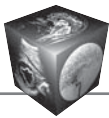
Demidova V.S. – Organizing treatment for patients and collection and analysis clinical and laboratory data of patients.

Karmazanovsky G.G. – Idea, concept and design of the study and approval of the final version of the article.

Обсуждение

Изменения на компьютерных томограммах легких по типу “матового стекла” сегодня в условиях пандемии COVID-19 воспринимаются почти всегда как признак вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Хотя этот симптом был известен и до вспышки коронавирусной инфекции и использовался также при описании вирусных пневмоний, вызванных другими возбудителями, или при хронических легочных заболеваниях, в том числе интерстициальных.

Иногда изменения в легких при многократных отрицательных результатах ОТ-ПЦР могут вызвать сомнения по поводу их коронавирусной природы и заставить подозревать другие острые интерстициальные пневмонии. Но тут могут помочь характерные изменения рентгенологической картины на динамических, повторных компьютерных томограммах легких (замещение консолидацией, ретикулярными изменениями), показатели биохимического анализа крови, клинической картины и, в дальнейшем, появление антител.



Помимо данного исследования существует немало публикаций и статей о больных, у которых тест ПЦР был отрицательным, но COVID-19 был подтвержден клинически и рентгенологически [16,17]. Данные о чувствительности “золотого стандарта” диагностики COVID-19 варьируют в разных исследованиях от 46 до 83,1% [16, 17]. В некоторых исследованиях сообщается о том, что чувствительность теста ПЦР высокая только в начале заболевания – первые 5 дней после появления симптомов клиническая чувствительность остается выше 90%, далее между 6-м и 8-м днями клиническая чувствительность ПЦР варьировала от 84 до 76%, в последующие дни чувствительность снижается, а на 18-й день чувствительность снижается ниже 50% [11].

Но так как вирусная пневмония развивается далеко не у всех и изменений на компьютерных томограммах легких может не быть, клинически – есть бессимптомные носители, а антитела могут появиться не сразу, через 8–10 дней от начала симптомов [11], самым актуальным методом диагностики остается ОТ-ПЦР на РНК SARS-CoV-2 из носоглотки.

Схожее по клиническим симптомам, времени, рентгенологической картине и биохимическим показателям течение заболевания у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 положительной ОТ-ПЦР и у пациентов с трижды лабораторно не подтвержденным тестом ПЦР может свидетельствовать о не столько более низкой чувствительности метода ОТ-ПЦР по сравнению с КТ-исследованием легких, сколько об индивидуальных особенностях пациентов.

Поскольку клинический материал собирается из носо- и ротоглотки, у пациентов с положительным тестом должно быть там достаточное количество вируса. Стоит вспомнить про наличие у некоторых пациентов такого симптома, как аносмия, который бывает не у всех. Вероятно, у части больных этот симптом обусловлен большей концентрацией вируса в верхних дыхательных путях, в то же время у других вирус сразу попадает в легкие, не оседая надолго в верхних отделах дыхательных путей, и как раз у таких пациентов могут быть многократные ложноотрицательные тесты ОТ-ПЦР.

В целом выраженность рентгенологической картины, частота присоединения вторичной инфекции, уровень СРБ, который прямо коррелирует с тяжестью течения заболевания, вероятностью летального исхода [18], были немного выше у пациентов из группы II с многократно лабораторно подтвержденным COVID-19. У этой же группы также было больше случаев с повышением тяжести КТ по сравнению с первичным КТ-исследованием.

Нельзя исключить, что первичное попадание вируса в организм через белки-переносчики в обонятельном эпителии может увеличивать общую вирусную нагрузку и ухудшать течение заболевания. Так, в исследовании Ankur Gupta-Wright и др. исходы были хуже для пациентов с COVID-19, подтвержденным ОТ-ПЦР, по сравнению с теми, у кого была ложноотрицательная ОТ-ПЦР, с более высокой долей госпитализированных в ОИТ [16].

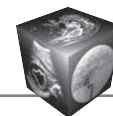
Однако I. Hasanoglu и соавт. в своем исследовании из 60 человек отмечают обратную закономерность тяжести течения и вирусной нагрузки [19]. Поэтому для однозначных выводов необходимы более крупные исследования с более подробным анализом течения заболевания, его симптомов и количества РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки.

Во время работы нашего госпиталя были больные COVID-19 и с всего одним или двумя положительными ПЦР-анализами на протяжении всей госпитализации, но мы решили сравнить именно две противоположные группы: со всеми (в данном случае максимум тремя) положительными или со всеми отрицательными результатами. Чтобы ответить на вопрос: можно ли опираться не только на “золотой стандарт”, но и на течение рентгенологической и биохимической картины для постановки диагноза? Не столь важны иногда причины (индивидуальная особенность, низкая чувствительность, неправильный забор материала), по которым ОТ-ПЦР оказался отрицательным, если при первичном и динамических КТ-исследованиях легких наблюдается характерное прогрессирование семиотики, а затем “растворение” изменений, а также повышение и к последнему динамическому КТ-исследованию нормализация показателей СРБ и фибриногена, диагноз в условиях пандемии все равно можно поставить. Как поставили его и нашим ПЦР-отрицательным пациентам. Но не стоит забывать о возможном присоединении вторичной инфекции и следить за изменениями рентгенологической и клинической картины, а также биохимических показателей.

Также активно развивается диагностика коронавирусной инфекции серологическими методами, поэтому перспективны исследования и в этом направлении [20].

Заключение

По полученным результатам нашего ретроспективного исследования можно сделать вывод, что рентгенологическая семиотика и биохимические показатели в динамике могут помочь поставить диагноз COVID-19 пациентам с ОТ-ПЦР-отрицательным анализом.

**Участие авторов**

Замятина К.А. – сбор и анализ первичных КТ-данных, ПЦР-тестов, написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы, ответственность за целостность всех частей статьи.

Михайлюк К.А. – сбор и анализ первичных КТ-данных, написание текста статьи, анализ англоязычной литературы, статистический анализ.

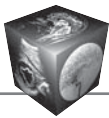
Курочкина А.И. – статистическая обработка данных ПЦР-тестов и КТ-исследований.

Демидова В.С. – организация процесса лечения пациентов и работы по сбору первичных данных, работа с клиническими и лабораторными данными пациентов.

Кармазановский Г.Г. – идея, дизайн, корректура, утверждение окончательного варианта текста статьи.

References [Список литературы]

- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020.
- Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 2255–2273. <http://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 2020; 87 (4): 281–286. <http://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard.
- Methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 09/03/2020 "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)" dated 09/03/2020.
- Oliveira B.A., Oliveira L.C., Sabino E.C., Okay T.S. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2020; 62:e44. <http://doi.org/10.1590/S1678-9946202062044>
- Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 7 (1):11. <http://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020; 296 (2): E115–E117. <http://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- Long C., Xu H., Shen Q., Zhang X., Fan B., Wang C., Zeng B., Li Z., Li X., Li H. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur. J. Radiol.* 2020; 126: 108961. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>
- Miller T.E., Garcia Beltran W.F., Bard A.Z., Gogakos T., Anahtar M.N., Astudillo M.G., Yang D., Thierauf J., Fisch A.S., Mahowald G.K., Fitzpatrick M.J., Nardi V., Feldman J., Hauser B.M., Caradonna T.M., Marble H.D., Ritterhouse L.L., Turbett S.E., Batten J., Georgantas N.Z., Alter G., Schmidt A.G., Harris J.B., Gelfand J.A., Poznansky M.C., Bernstein B.E., Louis D.N., Dighe A., Charles R.C., Ryan E.T., Branda J.A., Pierce V.M., Murali M.R., lafrate A.J., Rosenberg E.S., Lennerz J.K. Clinical sensitivity and interpretation of PCR and serological COVID-19 diagnostics for patients presenting to the hospital. *FASEB J.* 2020; 34 (10): 13877–13884. <http://doi.org/10.1096/fj.202001700RR>
- National Health Commission of the People's Republic of China (2020). The diagnostic and treatment protocol of COVID-19.China. (chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review.) http://medradiology.moscow/f/luchevaya_diagnostika_koronavirusnoj_infekcii_covid-19_v2.pdf
- Bilinska K., Butowt R. Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11 (15): 2152–2155. <http://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00406>
- Karmazanovsky G.G., Zamyatina K.A., Stashkiv V.I., Shantarevich M.Yu., Kondratyev E.V., Semenov F.M., Kuznetsova S.Yu., Kozlova A.V., Plotnikov G.P., Popov V.A., Chupin A.V., Gritskovich A.A., Chililov A.M., Pechetov A.A., Kurochkina A.I., Khokhlov V.A., Kalinin D.V. CT diagnostics and monitoring of the course of viral pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus during the work of the "COVID-19 Hospital", based on the Federal Specialized Medical Scientific Center. *Medical Visualization.* 2020; 24 (2): 11–36. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>
- Gupta-Wright A., Macleod C.K., Barrett J., Filson S.A., Corrah T., Parris V., Sandhu G., Harris M., Tennant R., Vaid N., Takata J., Duraisingham S., Gandy N., Chana H., Whittington A., McGregor A., Papineni P. False-negative RT-PCR for COVID-19 and a diagnostic risk score: a retrospective cohort study among patients admitted to hospital. *BMJ Open.* 2021; 11 (2): e047110. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047110>
- Arevalo-Rodriguez I., Buitrago-Garcia D., Simancas-Racines D., Zambrano-Achig P., Del Campo R., Ciapponi A., Sued O., Martinez-Garcia L., Rutjes A.W., Low N., Bossuyt P.M., Perez-Molina J.A., Zamora J. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020; 15 (12): e0242958. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0242958>
- Cheng B., Hu J., Zuo X., Chen J., Li X., Chen Y., Yang G., Shi X., Deng A. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (10): 1400–1405. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.033>
- Hasanoglu I., Korukluoglu G., Asilturk D., Cosgun Y., Kalem A.K., Altas A.B., Kayaaslan B., Eser F., Kuzucu E.A., Guner R. Higher viral loads in asymptomatic COVID-19 patients might be the invisible part of the iceberg. *Infection.* 2021; 49 (1): 117–126. <http://doi.org/10.1007/s15010-020-01548-8>
- Lee Y.L., Liao C.H., Liu P.Y., Cheng C.Y., Chung M.Y., Liu C.E., Chang S.Y., Hsueh P.R. Dynamics of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients. *J. Infect.* 2020; 81 (2): e55–e58. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.019>



Для корреспонденции*: Кармазановский Григорий Григорьевич – 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Замятина Ксения Андреевна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация). Тел.: +7-926-860-50-02. E-mail: catos-zama@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>.

Михайлюк Ксения Андреевна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация). Тел.: +7-916-459-77-45. E-mail: kseniya.mihaylyuk@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3825-0868>.

Курочкина Алла Ивановна – канд. физ.-мат. наук, главный специалист Регламентной службы ведения нормативно-справочной информации ФГБУ “ЦНИИОИЗ” Минздрава России (125206, Москва, ул. Добролюбова, 11, Российская Федерация). Тел.: +7-916-828-27-49. E-mail: kurochkina37@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2013-196X>

Демидова Валентина Семеновна – доктор биол. наук, заведующая клинико-диагностическим отделом ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация). Тел.: +7-916-902-51-39. E-mail: demidova@ixv.comcor.ru

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Contact*: Grigory G. Karmazanovsky – 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Russian Federation . A.V. Vishnevsky Medical Research Center of Surgery. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

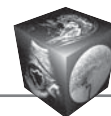
Kseniia A. Zamyatina – resident in the specialty “radiology” of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, house 27,, st. Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 117997, Russian Federation. e-mail. catos-zama@mail.ru Phone: +7-926-860-50-02 <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>

Kseniia A. Mihaylyuk – resident in the specialty “radiology” of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, house 27,, st. Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 117997, Russian Federation. e-mail. kseniya.mihaylyuk@gmail.com Phone: +7-916-459-77-45 <https://orcid.org/0000-0003-3825-0868>

Alla I. Kurochkina – PhD, Chief specialist of the Regulatory service for maintaining normative and reference information of Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, house 11, st. Dobrolyubova, Moscow, 125206, Russian Federation.e-mail: kurochkina37@rambler.ru Phone: +7-916-828-27-49 <https://orcid.org/0000-0002-2013-196X>.

Valentina S. Demidova – Doct. of Sci. (Biol.), Head of the Clinical Diagnostic Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, house 27,, st. Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: demidova@ixv.comcor.ru. Phone: +7-916-902-51-39

Grigory G. Karmazanovsky – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of X-ray and magnetic resonance studies department with ultrasound of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of radiology department of Pirogov Russian national research medical university, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>



COVID-19

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

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-991>

Возможности низкодозной лучевой терапии в лечении внутрилегочных поражений, вызванных инфекцией COVID-19. Обзор литературы

© Хомутова Е.Ю.^{1, 2*}, Новиков П.В.^{1, 2}, Шаталов А.С.¹¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099 Омск, ул. Ленина, 12, Российская Федерация² БУЗОО «Областная клиническая больница», Омск; 644111 Омск, ул. Березовая, 3, Российская Федерация

В данной работе рассматривается актуальность применения однократного облучения легких в лечении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. Представлены опубликованные результаты о клинических наблюдениях, демонстрирующих перспективу в лечении данного заболевания. Пациенты с тяжелой пневмонией, которым была назначена LD-RT (низкодозная лучевая терапия) в дозе 0,5–1,5 Гр, показали более короткие сроки выздоровления и отсутствие осложнений. Данный метод лечения продемонстрировал свою эффективность в ряде исследований из разных стран, предвещая успех и экономическую выгоду при его дальнейшем использовании и изучении. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed, EMBASE, Web of Science и Google Scholar. Внимание было сосредоточено на полнотекстовых статьях, учитывая их общую доступность в условиях пандемии.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусная пневмония, низкодозная лучевая терапия, цитокиновый шторм, тяжелый острый респираторный синдром

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Хомутова Е.Ю., Новиков П.В., Шаталов А.С. Возможности низкодозной лучевой терапии в лечении внутрилегочных поражений, вызванных инфекцией COVID-19. Обзор литературы. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 27–34. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-991>

Поступила в редакцию: 24.02.21.

Принята к печати: 01.03.21.

Опубликована online: 22.03.2021.

Possibilities of low-dose radiation therapy in the treatment of intrapulmonary injuries caused by COVID-19 infection

© Elena Y. Khomutova^{1, 2*}, Pavel V. Novikov^{1, 2}, Alexey S. Shatalov¹¹ Omsk State Medical University; 12, Lenina str., 644099, Omsk, Russian Federation² Omsk regional clinical hospital; 3, Berezhovaya str., Omsk, 644099, Russian Federation

This paper examines the relevance of the use of a single irradiation of lungs in treatment of pneumonia caused by a new coronavirus infection. Clinical observations are presented that demonstrate perspectives in the treatment of this disease. Patients with severe pneumonia who were prescribed LD-RT (low-dose radiation therapy) at a dose of 0.5–1.5 Gy showed shorter recovery times and no complications. This method of treatment has shown its effectiveness in a number of studies from different countries, predicting success and economic benefits in its further use and study. A literature search containing information on relevant studies was carried out in PubMed, EMBASE, Web of Science and Google Scholar systems. Attention was focused on full-text articles given their general availability in a pandemic.



Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus pneumonia, low-dose radiation therapy, cytokine storm, severe acute respiratory syndrome

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

For citation: Khomutova E.Y., Novikov P.V., Shatalov A.S. Possibilities of low-dose radiation therapy in the treatment of intrapulmonary injuries caused by COVID-19 infection. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 27–34. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-991>

Received: 24.02.21.

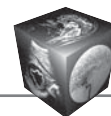
Accepted for publication: 01.03.21.

Published online: 22.03.2021.

Коронавирусы представляют самую большую группу из всех известных РНК-положительных вирусов. За прошедшие два десятилетия коронавирусы стали причиной эпидемических вспышек двух вирусных заболеваний: ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [1]. 31 декабря 2019 г. в Китае Всемирной организацией здравоохранения (WHO China Country Office) было объявлено о вспышке пневмонии в городе Ухань (Wuhan City), этиология которой неизвестна [2]. 3 января 2020 г. у 44 пациентов были выявлены случаи нового заболевания [2]. Сообщалось, что первоначально все больные были связаны с местным рынком животных и морепродуктов Хуанань, находящегося в городе Ухань [3]. Однако со временем стало увеличиваться число зараженных, не имевших контакта с животными, вирус стал распространяться за пределы Китая, что указывало на способность вируса распространяться от человека к человеку [4]. Проявления заболевания у данных пациентов возникли в период с 12 и по 29 декабря 2019 г. Инкубационный период длился от 2 до 14 сут, лихорадочный период – от 10 до 14 сут [5]. 7 января 2020 г. научные сотрудники Шанхайского клинического центра общественного здравоохранения и Школы общественного здравоохранения (Китай) смогли расшифровать геномную последовательность возбудителя данной пневмонии, коим является новый штамм коронавируса, получивший временное название 2019 Novel coronavirus (2019-nCoV) [6]. 11 февраля 2020 г. группа исследователей из Международного комитета по изучению коронавирусов решила назвать новый штамм коронавируса SARS-CoV-2 [7]. Геном этого вируса на 96,2% соответствует коронавирусу RaTG13, полученному из организма летучей мыши, и на 79,5% идентичен коронавирусу, который в 2003 г. вызвал эпидемию атипичной пневмонии. По данным секвенирования генома вируса и эволюционного анализа можно предположить, что естественным хозяином является летучая мышь, которая через промежуточных хозяев передает вирус человеку [8]. Ученые выяснили, что для проникновения в клетки человека SARS-CoV-2 использует такой же специфический рецеп-

тор, что и SARS-CoV, – АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2), который поражает преимущественно нижние дыхательные пути и связывается с АПФ2 на эпителиальных клетках альвеол [9, 10]. Пандемия бросила вызов различным специалистам здравоохранения и научному сообществу во всем мире, поскольку ранее коронавирусные инфекции у людей не вызывали такого глобального биологического риска. Способность к мутации у данных вирусов свидетельствует о том, что их трансформация может вызвать катастрофические последствия [5, 11]. До настоящего времени используется патогенетическая и симптоматическая терапия новой коронавирусной инфекции с разной степенью эффективности, пока специфического лечения новой инфекции COVID-19 не найдено [12, 13]. Наличие множества схем различной лекарственной терапии с высокой степенью осложнений и недоказанной эффективностью побудило искать новые методы лечения, в том числе не только традиционные медикаментозные, но и с использованием дистанционного физического (лучевого) воздействия.

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [14]. У человека коронавирусная инфекция способна вызвать множество болезней – от легких форм острого респираторного заболевания до тяжелого острого респираторного синдрома, к тому же могут поражаться желудочно-кишечный тракт, печень и центральная нервная система, возможно развитие сепсиса и инфекционно-токсического шока [15–17]. Однако наиболее частым клиническим проявлением нового заболевания являются внутрилегочные изменения по типу пневмонии [13, 18]. В процессе борьбы с вирусными инфекциями специфические и неспецифические иммунные реакции влияют и тесно взаимодействуют друг с другом [19–21]. Если по какой-либо причине организм не смог развить специфический иммунный ответ для элиминации вируса, организм будет непрерывно усиливать неспецифический воспалительный ответ, который может усугубить инфекцию и привести к увеличению площади повреждения тканей. Ишемическая гипоксия и некроз



в конечном итоге вызовут неконтролируемую воспалительную реакцию, которая в свою очередь вызовет “цитокиновый шторм” [22, 23]. Синдром “цитокинового шторма” является потенциально смертельной системной воспалительной реакцией иммунной системы, при которой происходят неконтролируемая активация цитокинов и повреждение собственных тканей организма [19]. При COVID-19 цитокиновый шторм тесно связан с развитием и прогрессированием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Уровень цитокинов в сыворотке крови значительно увеличивается у пациентов с ОРДС. Иммунитет при этом полностью теряет способность делить белки на свои и чужие, атакует все подряд. В первую очередь под разрушение попадают белые клетки крови – нейтрофилы, они при распаде выделяют ферменты, повреждающие эритроциты и тромбоциты. Так возникают кровотечения и закупорки сосудов тромбами. Выделяющиеся активные вещества провоцируют падение давления и пропотевание жидкой части крови в ткани. Поэтому при коронавирусной инфекции развивается обширный легочный отек, лишаящий способности поглощать кислород из воздуха. На фоне кислородного голодания падает сократительная функция сердца. Идет нарушение работы легких, сердца, почек и печени, возникает полиорганная недостаточность, ее результат зачастую – смертельный исход [19, 24]. Таким образом, коронавирусная инфекция нового типа вызывает у пациентов цитокиновый шторм, он в свою очередь приводит к ОРДС с возможным присоединением полиорганной недостаточности [24].

О позитивном действии радиации в малых дозах и радиационном гормезисе стали говорить на заре развития радиобиологии (в 1900–1940 гг.) [25, 26]. Детальный обзор таких работ, относящихся к этому и последующему периодам, в своих статьях приводит убежденный последователь идей радиационного гормезиса, радиобиолог и биофизик, член-корреспондент АН СССР А.М. Кузин [27, 28]. Он сформулировал и развил концепцию природного, естественного радиационного фона как перманентно воздействующего, постоянного физического фактора окружающей среды, необходимого для возникновения жизни человека, эволюции его жизнедеятельности [27, 28]. Под радиационным гормезисом принято понимать стимуляцию компенсаторно-приспособительных механизмов организма и адаптацию его функций к новым условиям при воздействии малых доз ионизирующего излучения на биологические объекты, в первую очередь на человека [29]. Результатом такого воздействия являются

более успешная борьба со многими болезнями, усиление витальных функций организма, вплоть до увеличения продолжительности жизни [25–28].

В начале XX века лечение пневмонии с помощью X-лучей (впоследствии рентгеновских лучей) было обычной медицинской практикой [30]. В 15 исследованиях того времени (1905–1943 гг.) сообщается, что примерно 700 случаев бактериальной (крупозной и бронхопневмонии), невосприимчивой к сульфаниламидам, интерстициальной и атипичной пневмонии эффективно лечились низкими дозами рентгеновского излучения [30].

В 2020 г. ученые из отделения медицинской физики Онкологического центра Джека Ади (Летбридж, Канада), проанализировав научную литературу, пришли к выводу, что низкие дозы лучевой терапии способны снижать смертность от пневмонии в среднем на 20% [31]. Подобно им в своих работах высказались ученые из США, сообщив о потенциальной пользе лучевой терапии в борьбе с ОРДС [32, 33]. Проводимые ранее в 1946 г. испытания на животных показали, что острая фаза пневмонии может быть сокращена вдвое [34]. Исследователи считают, что низкодозная лучевая терапия способна ослабить гиперактивацию цитокинов и избежать тяжелых последствий цитокинового шторма [31–33].

Почти одновременно группа ученых из Института рака Университета Эмори (США) решили опробовать данное лечение в действии [35]. Однократное облучение в дозе 1,5 Гр получили 10 пациентов, еще 10 пациентов участвовали в отдельных исследованиях и составляли контрольную группу. 6 пациентов из контрольной группы получали направленную терапию против коронавирусной инфекции, другие 4 человека получали поддерживающую терапию. В терапию входили противовирусные препараты, гидроксихлорохин, азитромицин, системные глюкокортикостероиды. Средний возраст пациентов составлял 78 (от 43 до 104) лет и 75 (от 44 до 99) лет. У пациентов, получивших однократное облучение в дозе 1,5 Гр, среднее время до клинического выздоровления составило 3 дня против 12 дней в контрольной группе. Среднее время госпитализации до выписки из больницы составило 12 дней и 20 дней для контрольной группы соответственно. Частота интубации на ИВЛ составила 10 и 40% и была короче для когорты пациентов, получивших экспериментальную лучевую терапию. Также у этих пациентов наблюдалось более быстрое улучшение рентгенологической картины [35]. Доктор Клэйтон Б. Хесс со своими коллегами из Института рака Университета Эмори (США) были впечатлены обнадеживающими первыми результатами и не на-

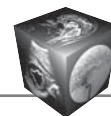


мерены останавливаться на достигнутом. В ближайшее время будет запущена третья фаза клинических исследований [36].

Подобное исследование провели ученые из отделения клинической онкологии Больницы Имама Хоссейна Университета медицинских наук Шахида Бехешти (Тегеран, Иран) [37]. Протокол лечения представлял собой дистанционное низкодозное облучение легких в дозе 0,5 Гр в сочетании со стандартными национальными рекомендациями по лечению COVID-19. 5 из 40 пациентов подписали форму согласия и вошли в исследование в период с мая 2020 г. по июнь 2020 г. Почти все (33 из 35) пациенты, которые отказались получить низкую дозу облучения легких, были обеспокоены развитием радиационно-индуцированных злокачественных новообразований. Два пациента пессимистично оценили потенциальную эффективность данной терапии. Возраст пациентов в группе исследования составлял от 60 до 84 лет (средний возраст 71,8 года). Все пациенты имели сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию у трех пациентов, ишемическую болезнь сердца в анамнезе у двух пациентов и хроническую сердечную недостаточность у одного пациента. На момент госпитализации средний балл по шкале Карновского и шкале комы Глазго составлял 60 (диапазон 50–80) и 15 (диапазон 10–15) соответственно. По результатам проводимой радиотерапии у четырех пациентов наблюдалось улучшение насыщения кислородом крови в течение одних суток после облучения, у пятого пациента состояние начало ухудшаться и он умер на 3-й день. Один пациент на фоне улучшения самочувствия добровольно, без объяснения причины, выбыл из исследования на 3-й день после облучения. Среднее время выписки для остальных трех пациентов составило 6 дней. Острая радиационно-индуцированная токсичность не регистрировалась. Следует отметить, что ни один из пациентов в данном исследовании не получал дексаметазон, противовирусные препараты, гидроксихлорохин или макролиды. Группа исследователей из Ирана уверены, что, несмотря на небольшое количество испытуемых, результаты исследования демонстрируют успешность в применении низкодозной лучевой терапии в лечении пациентов с тяжелыми формами пневмонии при COVID-19 [37].

Еще один случай низкодозной лучевой терапии был описан в Clínica Delgado-AUNA (Лима, Перу) [38]. В научной публикации было сообщено о пациенте 64 лет мужского пола, который за 10 дней до госпитализации отметил недомогание, нарастающую головную боль, впоследствии повыше-

ние температуры тела и сухой кашель за 5 дней до госпитализации. После быстрого ухудшения состояния и появления выраженной одышки в покое пациент обратился в отделение неотложной помощи клиники, где с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) подтвердили наличие в организме инфекции COVID-19. Частота сердечных сокращений при обращении составляла 93 в минуту, частота дыхания 22 в минуту, температура тела 37,7 °C, артериальное давление 133/93 мм рт.ст., сатурация (S_pO_2) 89%. Кислородная поддерживающая терапия была начата с маски без ребризера 10 л/мин с немедленным улучшением S_pO_2 до 99%. На мультиспиральной компьютерной томограмме грудной клетки выявлены диффузно расположенные очаги по типу “матового стекла” (с площадью поражения более 75%) и двусторонняя пневмония. Была диагностирована дыхательная недостаточность I степени. Проводилось лечение несколькими лекарственными препаратами, включая цефтриаксон 2 г внутривенно, гидроксихлорохин 400 мг перорально 2 раза в день в 1-й день, затем 200 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней, азитромицин 500 мг однократно, затем 250 мг перорально в течение 10 дней и эноксапарин натрия 60 мг подкожно. Лихорадка сохранялась, максимальная температура – 39,3 °C. На 2-й день госпитализации одышка усилилась и продолжалась в покое. Кислородная терапия с маской без ребризера была увеличена до 15 л/мин, достигнув 85% S_pO_2 . Было начато эмпирическое лечение тоцилизумабом 600 мг внутривенно, а антибиотик был заменен на цефтазидим 2 г внутривенно 2 раза в день. В связи с дальнейшим ухудшением состояния и высокой вероятностью летального исхода была предложена лучевая терапия в качестве “compassionate treatment” (протокол, по которому проводят паллиативное лечение онкобольным с T4N2M2). Доза облучения составляла 1 Гр. Пациент был переведен в отделение интенсивной терапии. Использовалась высокопоточная оксигенотерапия с использованием назальной канюли со скоростью 50 л/мин. Медикаментозная терапия была усилена гидроксихлорохином 400 мг 2 раза в день и азитромицином 500 мг 2 раза в день, кроме того, была увеличена доза эноксапарина натрия (60 мг подкожно 2 раза в день). Через 3 дня после лучевой терапии (6-й день госпитализации) у пациента отмечались улучшение респираторного паттерна и постоянный, хотя и уменьшающийся в интенсивности кашель. Высокопоточная оксигенотерапия заменена на низкопоточную. Через 7 дней после лечения пациент был выписан из отделения интенсивной терапии. Во время процесса не было обна-



ружено проявлений токсичности, связанной с лучевой терапией. Это первый зарегистрированный случай лечения коронавирусной инфекции с помощью лучевой терапии в Перу. Врачи и ученые, наблюдавшие этого пациента, уверены, что дозы ниже 1 Гр не должны вызывать особого беспокойства при краткосрочном или долгосрочном наблюдении [38].

Несмотря на кратковременный период научных исследований, у низкодозной лучевой терапии больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 уже появились оппоненты. Группа ведущих американских специалистов-радиологов опубликовала статью, в которой выразила опасение о потенциально возможном негативном воздействии лучевой терапии [39]. По их мнению, такой вид лечения в низких дозах, несомненно, уменьшит объем легочного воспаления при COVID-19, но также способен губительно воздействовать на В- и Т-клетки иммунной системы, необходимые для борьбы с инфекцией COVID-19. В статье высказано предупреждение о риске возникновения радиационных последствий после лечения в отдаленном периоде в виде онкологических заболеваний, которые могут возникнуть, несмотря на малую дозу облучения [39]. Но не представлены факты и объективно не подтверждены факторы предполагаемого негативного биологического влияния радиотерапии в малых дозах на больных с инфекцией COVID-19.

Заключение

По полученным данным очевидно – низкодозную лучевую терапию можно рассматривать как один из эффективных методов борьбы с внутрилегочными поражениями (особенно с ОРДС), вызванными COVID-19. Несмотря на голоса оппонентов, высказывающихся о возникновении радиобиологических эффектов и небольшую количественную историю наблюдений, однократное облучение может быть использовано как вид монолечения в период пандемии или в комбинации с лекарствами в последующее время. При ознакомлении с результатами научных исследований сформировалась уверенность, что однократное облучение в дозе 0,5–1,5 Гр имеет большой потенциал также и в лечении пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией. Этот метод лечения экономически выгодный и доступен в большинстве медицинских учреждений. Несомненно, требуются дополнительные мультицентровые исследования и более продолжительное наблюдение. Следует продолжать изучать благотворное влияние лучевой терапии на больных с тяжелым течением болезни, стремиться понять механизм биологического радиационного воздействия на ви-

русную природу, объективно оценить риск вероятных негативных последствий, в динамике отслеживая этих пациентов в течение более длительного периода времени.

Участие авторов

Хомутова Е.Ю. – концепция исследования; анализ и интерпретация полученных данных; написание текста; ответственность за целостность всех частей статьи; утверждение окончательного варианта статьи.

Новиков П.В. – подготовка, создание опубликованной работы; участие в научном дизайне; ответственность за целостность всех частей статьи.

Шаталов А.С. – написание текста; подготовка, создание опубликованной работы; участие в научном дизайне; ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors' participation

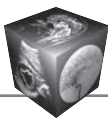
Khomutova E.Y. – concept of the study; analysis and interpretation of the obtained data; writing text; responsibility for the integrity of all parts of the article; approval of the final version of the article.

Novikov P.V. – preparation and creation of the published work; participation in scientific design; responsibility for the integrity of all parts of the article.

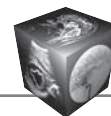
Shatalov A.S. – writing text; preparation and creation of the published work; participation in scientific design; responsibility for the integrity of all parts of the article.

Список литературы

1. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β -коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020; 20 (1): 6–20. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>
2. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news. 5 January 2020. WHO [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/. – [Date of treatment: 14.10.2020].
3. Novel coronavirus – China. WHO [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/. – [Date of treatment: 14.10.2020].
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Эпидемиологическая обстановка и распространение COVID-19 в мире по состоянию на 08.00 (мск) от 28.02.2020 г. [Электронный ресурс] – 2020. – Режим доступа: rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php. – [Дата обращения: 13.10.2020].
5. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020; 8 (1): 3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>
6. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3 [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3. – [Date of treatment: 05.01.2021].



7. Костинов М.П., Шмитько А.Д., Полищук В.Б., Хромова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2020; 9 (2): 33–42.
8. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
9. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A.S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus – induced lung injury. *Nature medicine*. 2005; 11 (8): 875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
10. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Greenough T.C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426 (6965): 450–454.
11. Callaway E. The coronavirus is mutating-does it matter? *Nature*. 2020; 585 (7824): 174–177.
12. Исаков В. Профилактика и терапия коронавирусной инфекции. *Врач*. 2020; 31 (2): 72–74. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-15>
13. Камкин Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2020. 226 с.
14. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic. – [Дата обращения: 05.01.2021].
15. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020; 12 (1): 7–21. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>
16. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бутова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архив внутренней медицины*. 2020; 10 (2 (52)): 87–93.
17. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: ФГБУ ФНКЦ ФМБА, 2020. 48 с.
18. Wu Y. C., Chen C. S., Chan Y. J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J. Chinese Med. Assoc.* 2020; 83 (3): 217.
19. Braciale T.J., Sun J., Kim T.S. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12 (4): 295–305. <https://doi.org/10.1038/nri3166>
20. Hamada H., Bassity E., Flies A., Strutt T.M., Garcia-Hernandez M.de L., McKinstry K.K., Zou T., Swain S.L., Dutton R.W. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection. *J. Immunol.* 2013; 190 (1): 296–306. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200571>
21. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Nat. Sci. Rev.* 2020; 7: 998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
22. Тюляндина Е.В., Писков Д.А. Цитокиновый шторм: Особенности патогенеза, роль в развитии вирусной инфекции. Литературный обзор. *Устойчивое развитие науки и образования*. 2019; 1: 256–260.
23. Шипилов М.В. “Цитокиновый шторм” при гриппе: перспективы диагностики. *Уральский медицинский журнал*. 2011; 7: 67–71.
24. Ye Q., Wang B., Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *J. Infection*. 2020; 80: 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
25. Sequeira J.H. et al. A discussion on radiography, “X”-Ray treatment, the high-frequency method, and light treatment. *Br. Med. J.* 1902; 2 (2182): 1316–1319.
26. Russell E.J. The effect of radium on the growth of plants. *Nature*. 1915; 96 (2397): 147–148.
27. Кузин А.М. Ведущие механизмы радиационного гормезиса. *Известия РАН. Серия биология*. 1993; 6 (34): 824–832.
28. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука, 1995. 156 с.
29. Ивановский Ю.А. Радиационный гормезис. Благоприятны ли малые дозы ионизирующей радиации? *Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук*. 2006; 6: 86–90.
30. Calabrese E.J., Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J. Biol. Med.* 2013; 86 (4): 555–570.
31. Kirkby C., Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 221. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.004>
32. Wilson G.D., Mehta M.P., Welsh J.S., Chakravarti A., Rogers C.L., Fontanesi J. Investigating low-dose thoracic radiation as a treatment for COVID-19 patients to prevent respiratory failure. *Radiat. Res.* 2020; 194 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00108.1>
33. Dhawan G., Kapoor R., Dhawan R., Singh R., Monga B., Giordano J., Calabrese E.J. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.002>
34. Dubin I.N., Baylin G.J., Gobble J.W.G. The effect of roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on pneumonia produced in white mice by swine influenza. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1946; 55: 478–481.
35. Hess C.B., Buchwald Z.S., Stokes W., Nasti T.H., Switchenko J.M., Weinberg B.D., Rouphael N., Steinberg J.P., Godette K.D., Murphy D., Ahmed R., Curran W.J. Jr, Khan M.K. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.07.11.20147793>. [Date of treatment: 05.01.2021].



36. Hess C.B. et al. Radiation Eliminates Storming Cytokines and Unchecked Edema as a 1-Day Treatment for COVID-19 (RESCUE 1-19): A Randomized Phase III Trial of Best Supportive Care versus Whole Lung Low-Dose Radiation Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19 [Electronic resource]. Emory Winship Cancer Institute. – 2020. – Available at: www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/91/NCT04366791/Prot_SAP_000.pdf. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 37. Ameri A. et al. Low-dose whole-lung irradiation for COVID-19 pneumonia: short course results [Electronic resource]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2020. – Available at: doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.026. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 38. Castillo R. et al. Low-dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia treatment: case report, procedure, and literature review [Electronic resource]. Strahlentherapie und Onkologie. – 2020. – Available at: doi.org/10.1007/s00066-020-01675-z. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 39. Kirsch D.G., Diehn M., Cucinotta F.A., Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 217–220.
- ## References
1. Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A., Rukavishnikov A.V., Merkulov V.A., Olefir Yu.V. An Outbreak of a New Infectious Disease COVID-19: β -coronaviruses as a Threat to Global Healthcare. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020; 20 (1): 6–20. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20> (In Russian)
 2. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news. 5 January 2020. WHO [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/. – [Date of treatment: 14.10.2020].
 3. Novel coronavirus – China. WHO [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/. – [Date of treatment: 14.10.2020].
 4. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. The epidemiological situation and the spread of COVID-19 in the world as of 08.00 (Moscow time) from 02.28.2020. [Electronic resource] – 2020. – Available at: rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php. – [Date of treatment: 05.01.2021] (In Russian)
 5. Romanov B.K. Coronavirus Disease COVID-2019. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020. 8 (1): 3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8> (In Russian)
 6. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3 [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 7. Kostinov M.P., Shmitko A.D., Polishchuk V.B., Khromova E.A. Modern representations of the new coronavirus and the disease caused by SARS-COV-2. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020; 9 (2): 33–42. (In Russian)
 8. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 9. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A.S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus – induced lung injury. *Nature medicine.* 2005; 11 (8): 875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
 10. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga A., Greenough T.C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426 (6965): 450–454.
 11. Callaway E. The coronavirus is mutating-does it matter? *Nature.* 2020; 585 (7824): 174–177.
 12. Isakov V. Prevention and therapy of coronavirus infection. *Doctor.* 2020; 31 (2): 72–74. (In Russian) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-15>
 13. Kamkin E.G. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): temporary methodical recommendations. Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, 2020. 226 p. (In Russian)
 14. World Health Organization. Regional office for Europe. [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 15. N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin, E.B. Yastrebova. Coronavirus infectious disease covid-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations, report 1. HIV infection and immunosuppression. 2020; 12 (1): 7–21. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21> (In Russian)
 16. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Yu., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10 (2 (52)): 87–93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93> (In Russian)
 17. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Zabozaev F.G. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Moscow: FMBA Academy of Graduate Education, 2020. 48 c. (In Russian)
 18. Wu Y.C., Chen C. S., Chan Y. J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J. Chinese Med. Assoc.* 2020; 83 (3): 217.
 19. Braciale T.J., Sun J., Kim T.S. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12 (4): 295–305. <https://doi.org/10.1038/nri3166>
 20. Hamada H., Bassity E., Flies A., Strutt T.M., Garcia-Hernandez M.de L., McKinstry K.K., Zou T., Swain S.L., Dutton R.W. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection. *J. Immunol.* 2013; 190 (1): 296–306. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200571>
 21. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19



- patients. *Nat. Sci. Rev.* 2020; 7: 998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
22. Tiuliandina E.V., Piskov D.A. Cytokine-release syndrome: pathogenesis features, the role in the development of viral infection. A literature review. *Sustainable development of science and education*. 2019; 1: 256–260. (In Russian)
23. Shipilov M.V. “Cytokine storm” of the influenza: prospects for diagnosis. *Ural Medical Journal*. 2011; 7: 67–71. (In Russian)
24. Ye Q., Wang B., Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *J. Infection*. 2020; 80: 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
25. Sequeira J.H. et al. A discussion on radiography, “X”-Ray treatment, the high-frequency method, and light treatment. *Br. Med. J.* 1902; 2 (2182): 1316–1319.
26. Russell E.J. The effect of radium on the growth of plants. *Nature*. 1915; 96 (2397): 147–148.
27. Kuzin A.M. Leading mechanisms of radiation hormesis. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Biology series*. 1993; 6 (34): 824–832. (In Russian)
28. Kuzin A.M. The ideas of radiation hormesis in the atomic age. Moscow: The science, 1995. 156 c. (In Russian)
29. Ivanovsky Yu.A. Radiation hormesis. Is low-dose ionizing irradiation favorable? *Far Eastern National University, Vladivostok*. 2006; 6: 86–90. (In Russian)
30. Calabrese E.J., Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J. Biol. Med.* 2013; 86 (4): 555–570.
31. Kirkby C., Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 221. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.004>
32. Wilson G.D., Mehta M.P., Welsh J.S., Chakravarti A., Rogers C.L., Fontanesi J. Investigating low-dose thoracic radiation as a treatment for COVID-19 patients to prevent respiratory failure. *Radiat. Res.* 2020; 194 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00108.1>
33. Dhawan G., Kapoor R., Dhawan R., Singh R., Monga B., Giordano J., Calabrese E.J. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.002>
34. Dubin I.N., Baylin G.J., Gobble J.W.G. The effect of roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on pneumonia produced in white mice by swine influenza. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1946; 55: 478–481.
35. Hess C.B., Buchwald Z.S., Stokes W., Nasti T.H., Switchenko J.M., Weinberg B.D., Roupheal N., Steinberg J.P., Godette K.D., Murphy D., Ahmed R., Curran W.J. Jr, Khan M.K. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.07.11.20147793>. [Date of treatment: 05.01.2021].
36. Hess C.B. et al. Radiation Eliminates Storming Cytokines and Unchecked Edema as a 1-Day Treatment for COVID-19 (RESCUE 1-19): A Randomized Phase III Trial of Best Supportive Care versus Whole Lung Low-Dose Radiation Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19 [Electronic resource]. Emory Winship Cancer Institute. – 2020. – Available at: www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/91/NCT04366791/Prot_SAP_000.pdf. – [Date of treatment: 05.01.2021].
37. Ameri A. et al. Low-dose whole-lung irradiation for COVID-19 pneumonia: short course results [Electronic resource]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2020. – Available at: doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.026. – [Date of treatment: 05.01.2021].
38. Castillo R. et al. Low-dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia treatment: case report, procedure, and literature review [Electronic resource]. *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2020. – Available at: doi.org/10.1007/s00066-020-01675-z. – [Date of treatment: 05.01.2021].
39. Kirsch D.G., Diehn M., Cucinotta F.A., Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 217–220.

Для корреспонденции*: Хомутова Елена Юрьевна – 644099 Омск, ул. Березовая, д. 3. Омская областная клиническая больница. E-mail: elenahomutova68@gmail.com

Хомутова Елена Юрьевна – доктор мед. наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики ОмГМУ, Омск. <https://orcid.org/0000-0001-9508-2202>

Новиков Павел Вячеславович – канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики ОмГМУ, Омск. <https://orcid.org/0000-0001-9264-8071>

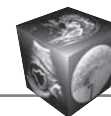
Шаталов Алексей Сергеевич – врач ординатор кафедры лучевой диагностики ОмГМУ, Омск. <https://orcid.org/0000-0001-8958-2454>

Contact*: Elena Yu. Khomutova – 3, Beregovaya str., Omsk, 644099, Russian Federation. Omsk regional clinical hospital. E-mail: elenahomutova68@gmail.com

Elena Yu. Khomutova – Doct. of Sci. (Med.), Head of the department radiodiagnostics OmSMU, Omsk. <https://orcid.org/0000-0001-9508-2202>

Alexey S. Shatalov – resident of the department radiodiagnostics OmSMU, Omsk. <https://orcid.org/0000-0001-9264-8071>

Pavel V. Novikov – Cand. of Sci. (Med.), assistant of the department radiodiagnostics OmSMU, Omsk. <https://orcid.org/0000-0001-8958-2454>



Брюшная полость | Abdomen

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

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-813>

Метастазы в поджелудочной железе: лучевые методы оценки криодеструкции

© Гальчина Ю.С.^{1*}, Карельская Н.А.¹, Кармазановский Г.Г.^{1, 2},
Степанова Ю.А.¹, Ионкин Д.А.¹, Сташків В.И.¹, Чжао А.В.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России; 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

Метастазы в поджелудочной железе – достаточно редко встречающееся опухолевое поражение этого органа. Согласно литературным данным, доля метастазов среди злокачественных опухолей поджелудочной железы варьирует от 1,8 до 4%.

В статье представлены три клинических наблюдения метастазов опухолей в поджелудочной железе – метастазов меланомы, светлоклеточного рака почки, рака легкого. Все пациенты были оперированы с использованием методов криохирургического воздействия с положительной динамикой в послеоперационном периоде наблюдения.

Также приведен краткий обзор литературы по проблеме метастатического поражения поджелудочной железы и предложена тактика ведения таких пациентов.

Ключевые слова: метастазы в поджелудочной железе, криодеструкция, КТ, МРТ

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Гальчина Ю.С., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Ионкин Д.А., Сташків В.И., Чжао А.В. Метастазы в поджелудочной железе: лучевые методы оценки криодеструкции. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 35–53. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-813>

Поступила в редакцию: 02.10.2019. **Принята к печати:** 08.05.2020. **Опубликована online:** 22.03.2021.

Metastases in the pancreas: radiation methods assessment of cryodestruction

© Yulia S. Galchina^{1*}, Natalya A. Karelskaja¹, Grigory G. Karmazanovsky^{1, 2},
Yulia A. Stepanova¹, Dmitry A. Ionkin¹, Vladislava I. Stashkiv¹, Aleksey V. Chzhao¹

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bol'shaya Serpukhovskaya str., Moscow 117997, Russian Federation

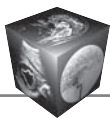
² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; house 1, Ostriviyanova str., Moscow 117997, Russian Federation

Metastases in the pancreas are rather rare tumor lesion of this organ. According to different data, the incidence of metastatic pancreatic lesions varies from 1.8 to 4% of all pancreatic tumors.

The article presents three clinical observations of metastases of melanoma, renal clearcell cancer, lung cancer in the pancreas. All patients were treated using cryosurgical methods with positive dynamics in the postoperative period.

A brief review of the literature discussing metastatic lesions of the pancreas is also done, and the management treatment tactics of these patients is described.

Keywords: pancreatic metastases, cryodestruction, CT, MRI



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

For citation: Galchina Yu.S., Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A., Ionkin D.A., Stashkiv V.I., Chzhao A.V. Metastases in the pancreas: radiation methods assessment of cryodestruction. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 35–53. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-813>

Received: 02.10.2019.

Accepted for publication: 08.05.2020.

Published online: 22.03.2021.

Введение

Метастазы в поджелудочной железе – достаточно редко встречающееся опухолевое поражение этого органа. По литературным данным, частота метастатических новообразований в поджелудочной железе варьирует от 1,8 до 4% среди всех ее новообразований [1, 2].

Наиболее часто в поджелудочной железе встречаются метастазы светлоклеточного рака почки и рака легкого. Гораздо реже в поджелудочную железу метастазируют аденокарциномы желудочно-кишечного тракта (толстой и тонкой кишки, пищевода, желудка, желчного пузыря), рак щитовидной и молочной железы, кожи, мочевого пузыря, эндометрия и яичников [1–3].

В медицинской литературе также описано метастатическое поражение поджелудочной железы при более редких первичных опухолях [4–7].

М.А. Túlio и соавт. в 2018 г. представили редкое клиническое наблюдение метастаза в поджелудочную железу нейроэндокринной карциномы шейки матки в терминальной стадии [7].

В 2011 г. G.A. Falk описал единичный случай метастаза аденоидной кистозной карциномы корня языка в поджелудочную железу. Ранее пациент уже был оперирован в 1994 г. по поводу аденоидной кистозной карциномы корня языка с последующей радиотерапией. Спустя 10 лет у пациента выявлена опухоль головки поджелудочной железы. Была проведена пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция. При морфологическом исследовании в головке поджелудочной железы верифицирован метастаз аденоидной кистозной карциномы. Отмечается, что вторичное поражение поджелудочной железы было выявлено спустя 189 мес после операции по поводу первичной опухоли [4].

Как правило, метастатическое поражение поджелудочной железы клинически протекает бессимптомно и выявляется при исследованиях, которые проводятся в рамках динамического наблюдения пациентов по поводу основного заболевания [2].

Алгоритм лечения при метастатическом поражении поджелудочной железы четко не определен, в зависимости от объема поражения выполняется резекция железы или проводится химиотерапия. Методом паллиативного лечения является локальная термодеструкция очагового образова-

ния. В качестве методов хирургического лечения метастазов в поджелудочной железе описано применение радиочастотной абляции и криодеструкции. В основе радиочастотной абляции лежит термическое повреждение клеток при прохождении через них высокочастотного тока [8]. Применение этого метода при лечении метастатического рака поджелудочной железы описано в единичных наблюдениях [9, 10]. Метод криодеструкции основан на действии сверхнизких температур на ткани, вследствие воздействия развивается некроз [11]. Применение криодеструкции при метастатическом поражении поджелудочной железы в литературе описано также в единичных клинических наблюдениях [12, 13].

За период 2012–2019 гг. в ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России были обследованы и проходили лечение 14 пациентов с метастатическим поражением поджелудочной железы. В данной статье приведено 3 клинических наблюдения, когда пациентам была выполнена криодеструкция метастатических очагов в поджелудочной железе.

Клиническое наблюдение 1

Пациент 62 лет с диагнозом “метакрионный светлоклеточный рак почек, метастаз светлоклеточного рака почки в головке поджелудочной железы”.

Анамнез: в 2010 г. выявлена опухоль левой почки, выполнена нефрэктомия слева, верифицирован светлоклеточный рак левой почки; в 2013 г. выявлена опухоль единственной правой почки, гиперваскулярный метастаз в головке поджелудочной железы размером 15 мм, выполнена лапароскопическая резекция единственной правой почки, верифицирован светлоклеточный рак правой почки.

В 2016 г. при контрольном УЗИ выявлено увеличение размера метастаза в головке поджелудочной железы до 15 мм, пациент направлен на КТ. По данным КТ 2016 г. в головке поджелудочной железы мягкотканное гиперваскулярное образование размером 18 мм (метастаз светлоклеточного рака почки, рис. 1). Состояние после нефрэктомии слева, резекции правой почки, данных о рецидиве опухоли правой почки не получено. По данным МРТ 2016 г. в головке поджелудочной железы солидной структуры образование, умеренно ограничивающее диффузию (значения на ADC в опухоли 0,9 мм²/с, в неизменной паренхиме 1,8 мм²/с) (рис. 2).

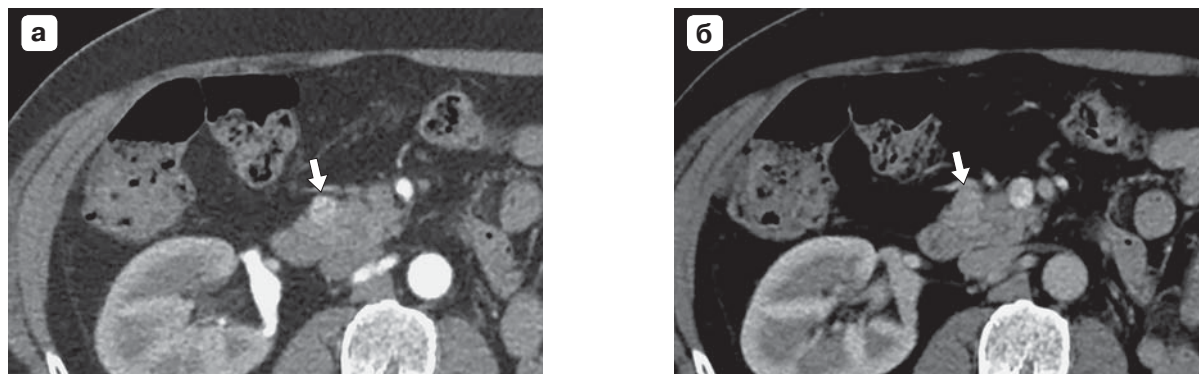
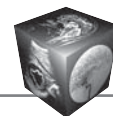


Рис. 1. Компьютерные томограммы с внутривенным контрастным усилением, в головке поджелудочной железы определяется гипervasкулярное мягкотканное образование (стрелка). **а** – артериальная фаза; **б** – венозная фаза.

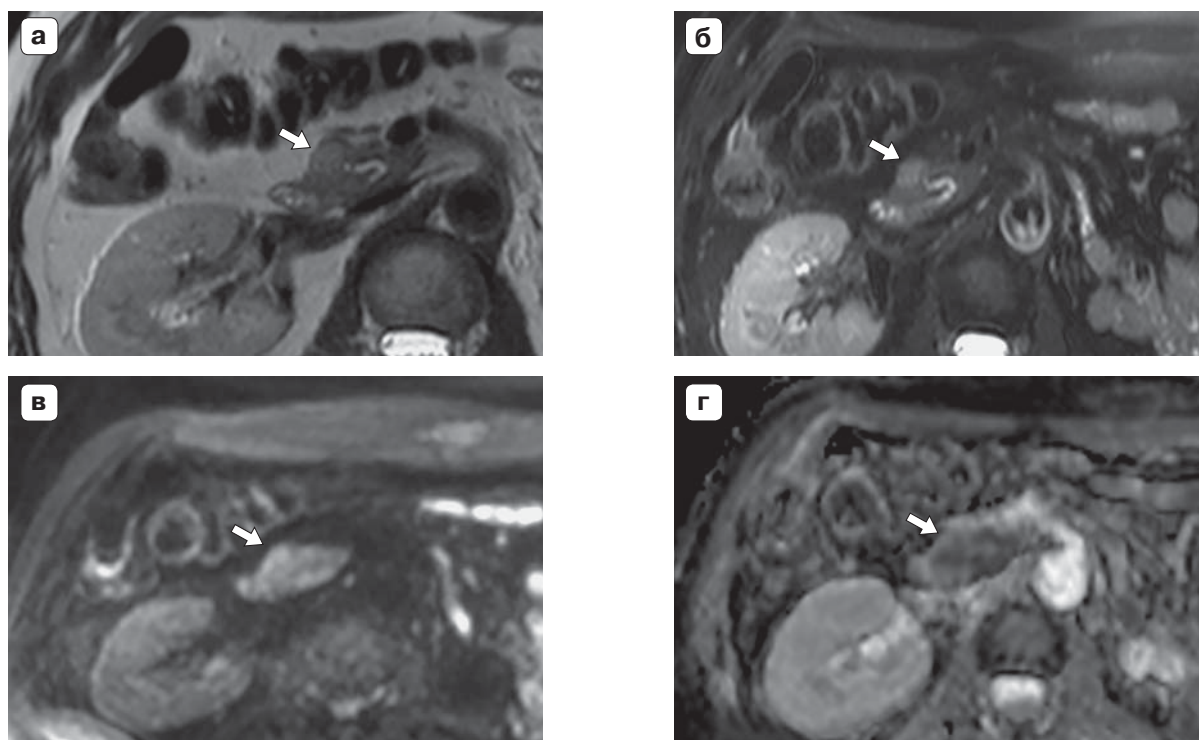


Рис. 2. МР-томограммы, в головке поджелудочной железы определяется мягкотканное образование (стрелка). **а** – T2ВИ; **б** – T2 SPAIR; **в** – DWI, $b = 600$; **г** – ADC (по данным DWI, ADC умеренное ограничение диффузии).

Пациенту с единственной почкой с учетом почечной недостаточности по данным лабораторного исследования, локализации метастатического очага была выполнена криодеструкция метастатического очага в головке поджелудочной железы.

Хирургическое вмешательство: криодеструкция метастаза рака почки в головке поджелудочной железы из срединного лапаротомного доступа.

По данным ревизии, интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ) патологических изменений в единственной

правой почке данных о рецидиве опухоли в ложе удаленной левой почки, метастазов в печени, а также увеличенных лимфатических узлов не выявлено. В головке поджелудочной железы по ее передней поверхности одиночный метастатический узел размерами 20×15 мм.

После мобилизации передней поверхности поджелудочной железы при помощи аппарата “КРИО-МТ” с аппликатором площадью рабочей части 2 см^2 была выполнена трехкратная криодеструкция с экспозицией по 3 мин.

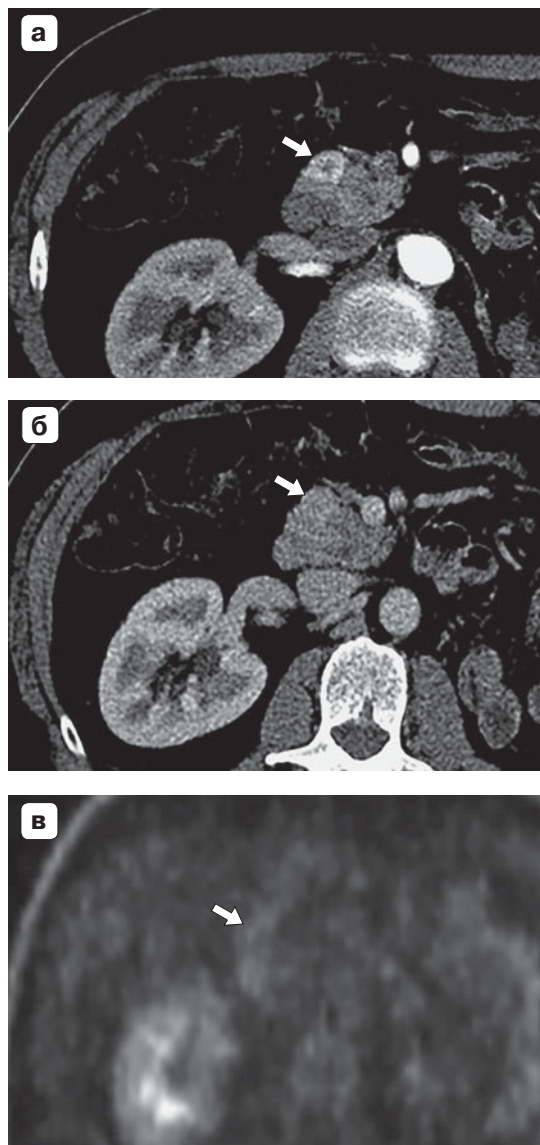
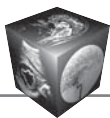


Рис. 3. Образование в головке поджелудочной железы (стрелка), ПЭТ/КТ с ФДГ. **а** – КТ, артериальная фаза; **б** – КТ, венозная фаза; **в** – ПЭТ с РФП. Отмечается гетерогенное по периферии накопление образованием контрастного вещества, накопления РФП не отмечено.

Послеоперационный период протекал без осложнений, признаков усиления существовавших до операции проявлений хронической почечной недостаточности отмечено не было. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 9-е сутки после оперативного вмешательства.

Данные ПЭТ/КТ с ФДГ через 4 мес после операции: данных о наличии очагов патологической фиксации радиофармпрепарата (РФП) и очагов патологического накопления контрастного вещества на уровне исследования, в том числе в головке поджелудочной железы, не выявлено.

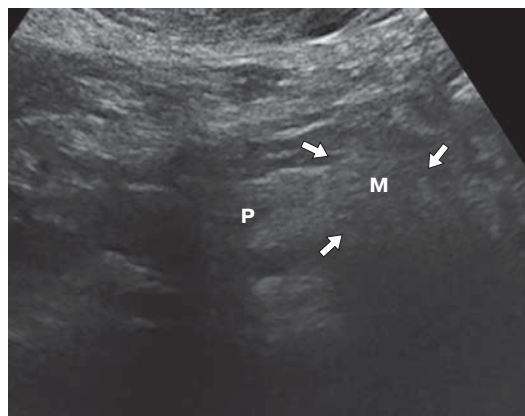


Рис. 4. Ультразвуковое изображение поджелудочной железы (В-режим), в головке железы определяется зона незначительно пониженной эхогенности.

Данные ПЭТ/КТ с ФДГ через 16 мес после операции: выявлено гетерогенное, преимущественно по периферии, накопление контрастного вещества выявлявшимся до выполнения криодеструкции метастазом в головке поджелудочной железы, очаговой фиксации РФП в метастазе в головке поджелудочной железы не выявлено (рис. 3).

Данные УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства через 18 мес после операции: в головке поджелудочной железы зона пониженной эхогенности с нечеткими контурами размером 19 мм. При дуплексном сканировании кровотоков в этой зоне не лоцировался (рис. 4).

Данные МРТ органов брюшной полости через 18 мес после операции: в головке поджелудочной железы участок измененного сигнала размером 21 мм с четкими контурами, прилежащий к неизмененному панкреатическому протоку, умеренно ограничивающий диффузию по данным DWI, ADC (значения на ADC 1–1,2 мм²/с, в неизменной паренхиме 1,9 мм²/с). Других изменений паренхиматозных органов метастатического характера, данных о рецидиве в ложе удаленной левой почки, рецидиве опухоли правой почки не выявлено (рис. 5).

Таким образом, через 4 мес после выполнения криодеструкции метастаза рака почки в головке поджелудочной железы по данным ПЭТ/КТ не было выявлено накопления контрастного вещества, РФП метастазом, через 16 мес по данным ПЭТ/КТ выявлено гетерогенное, преимущественно по периферии, накопление контрастного вещества метастазом. Через 18 мес после криодеструкции увеличение значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в метастазе с 0,9 до 1,2 мм²/с. При УЗИ с дуплексным сканированием через 18 мес кровотоков в метастазе не регистрировался. Увеличения размеров образования за весь период наблюдения не выявлено.

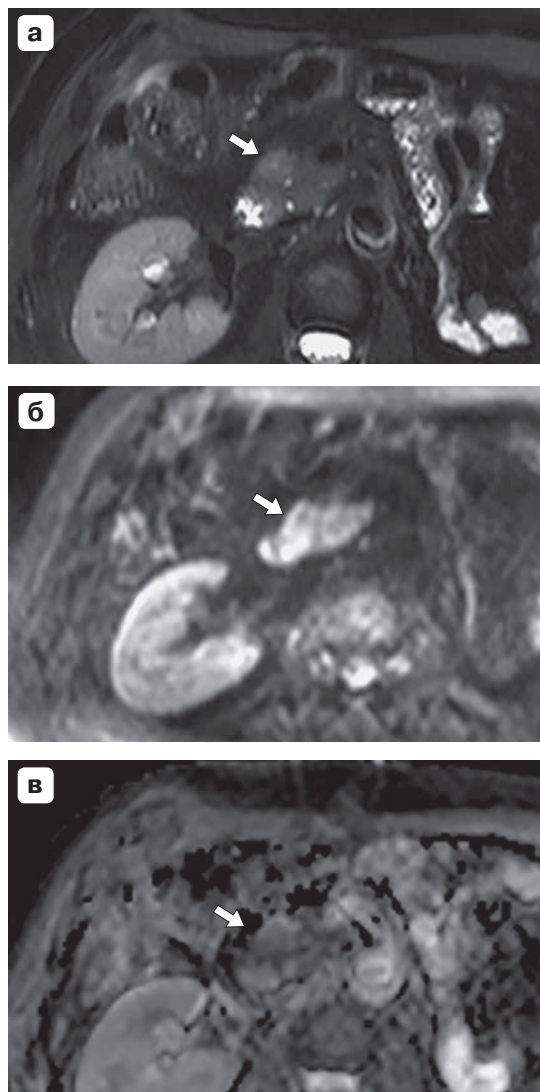
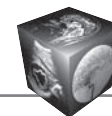


Рис. 5. МР-изображения. **а** – T2 SPAIR; **б** – DWI, $b = 600$; **в** – ADC. В головке поджелудочной железы участок измененного сигнала с четкими контурами умеренно ограничивает диффузию по данным DWI, ADC (стрелка).

Клиническое наблюдение 2

В НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского обратился пациент 63 лет для дообследования и решения вопроса о тактике лечения.

Из анамнеза: пациент болен с июня 2015 г., когда появились жалобы на общее недомогание, слабость, головные боли. Была выполнена МРТ головного мозга, выявлена опухоль левой лобной доли с выраженным перифокальным отеком. В 2016 г. больному было выполнено удаление опухоли левой лобной доли головного мозга. Гистологический диагноз: метастаз меланомы. Проведено 3 курса полихимиотерапии. В 2015 г. при КТ было выявлено периферическое образование верхней доли левого легкого. После проведения таргетной терапии, полихимиотерапии при контрольном КТ-

исследовании динамики не было выявлено. При бронхоскопии в 2016 г.: просвет левого верхнедолевого бронха в проксимальном отделе был незначительно сужен, в дистальном отделе обтурирован опухолевой тканью белесоватого цвета. С учетом данных рентгенологических и эндоскопических исследований в 2016 г. больному была выполнена расширенная верхняя лобэктомия слева. При гистологическом исследовании был верифицирован метастаз меланомы.

В 2017 г. при контрольном исследовании ПЭТ/КТ были выявлены метастазы в надключичных лимфатических узлах, была проведена полихимиотерапия.

Спустя 10 мес с момента обнаружения метастаза в веществе головного мозга при ПЭТ/КТ с ФДГ был также выявлен гиперметаболический очаг в теле поджелудочной железы с блоком панкреатического протока (рис. 6).

У пациента с прогрессирующим опухолевым процессом (появление новых метастатических очагов на фоне химиотерапии) после проведения ряда хирургических вмешательств без выявленного первичного очага меланомы было принято решение отказаться от выполнения обширной резекции поджелудочной железы. Была выполнена криодеструкция метастатического очага в поджелудочной железе.

Оперативное вмешательство: криодеструкция метастаза меланомы в поджелудочной железе из верхнесрединного лапаротомного доступа.

На операции: по передней поверхности начальных отделов тела поджелудочной железы определялось округлое, плотное образование до 2,5–3 см – метастаз меланомы.

При ИОУЗИ было подтверждено наличие метастаза в поджелудочной железе. Иных очаговых образований в поджелудочной железе по данным ИОУЗИ и пальпаторно не было выявлено. Также не выявлены изменения желудка, стенок кишки, почек, органов малого таза, брюшины.

С применением аппарата “КРИО-01” (Еламед) при помощи аппликатора диаметром 3 см было произведено 3 сеанса криодеструкции метастатического очага в теле поджелудочной железы продолжительностью по 3 мин.

При контрольной ПЭТ/КТ с ФДГ через 5 мес после оперативного вмешательства: очагов патологической фиксации РФП в поджелудочной железе не было выявлено. Размеры образования в теле поджелудочной железы уменьшились в 2 раза по сравнению с дооперационными данными (рис. 7).

При МРТ органов брюшной полости через 9 мес: в теле поджелудочной железы нечетко визуализировался участок измененного сигнала размером 19 мм, ограничивающий диффузию по данным ДВИ, ИКД-карт аналогично неизменной паренхиме поджелудочной железы (рис. 8).

Таким образом, у пациента на протяжении всего периода наблюдения по результатам двух методов иссле-

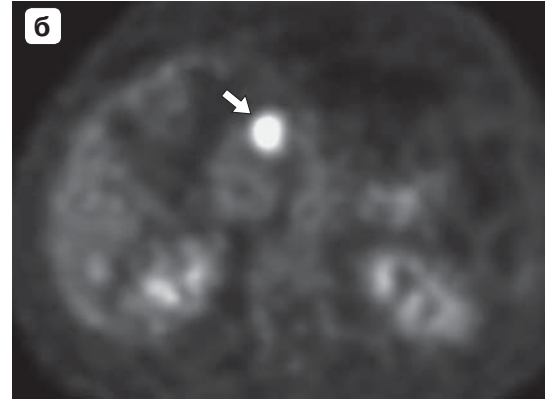
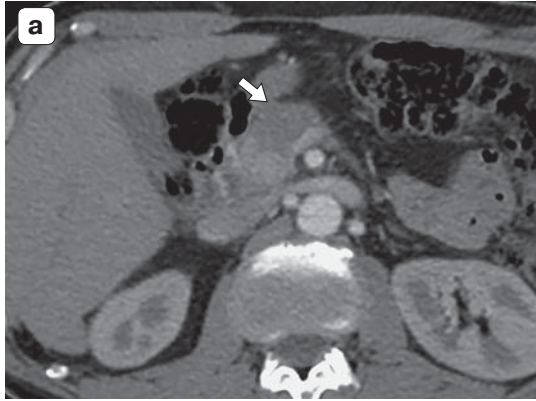


Рис. 6. ПЭТ/КТ с ФДГ. **а** – КТ, венозная фаза; **б** – очаг патологической фиксации РФП (стрелка).

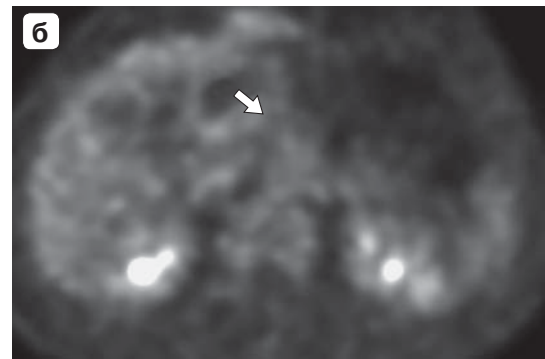


Рис. 7. ПЭТ/КТ с ФДГ. **а** – КТ, венозная фаза, уменьшение размеров образования поджелудочной железы; **б** – патологической фиксации РФП образованием в теле поджелудочной железы не выявлено (стрелка).

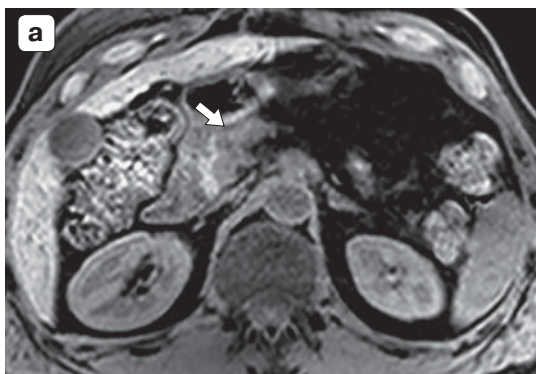


Рис. 8. МР-томограммы. **а** – T1 FS; **б** – DWI, b = 600. В теле поджелудочной железы нечетко визуализируется участок измененного сигнала, ограничивающий диффузию аналогично неизменной паренхиме поджелудочной железы (стрелка).

дования была отмечена динамика в виде уменьшения размеров метастаза в теле поджелудочной железы и снижения степени фиксации РФП метастазом.

Клиническое наблюдение 3

В НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского обратился пациент 60 лет для планового обследования.

Пациент предъявлял жалобы на умеренные боли в эпигастральной области.

Из анамнеза: в 2015 г. был оперирован по поводу опухоли левого легкого в объеме левосторонней пульмонэктомии.

При КТ в НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского от 2018 г.: в теле поджелудочной железы солидное гипо-

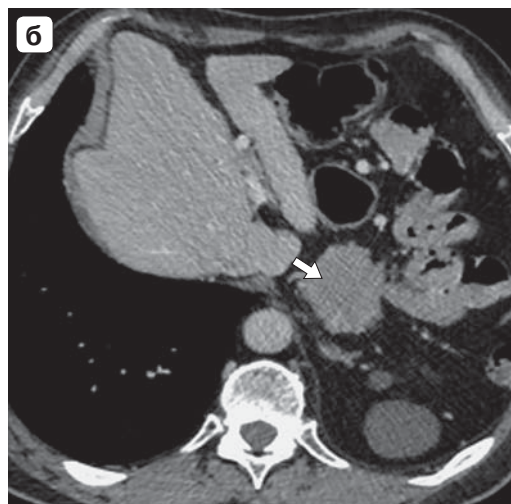
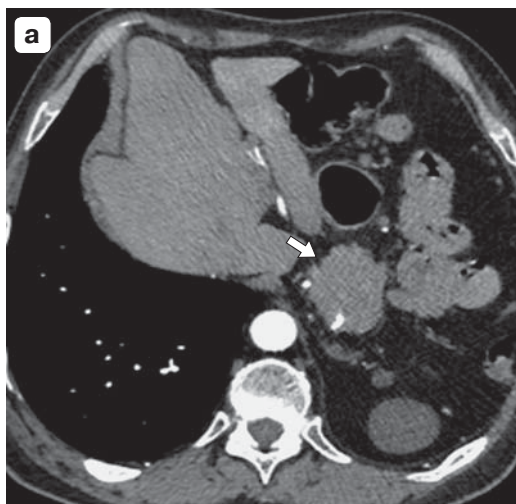
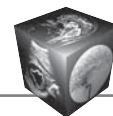


Рис. 9. Компьютерные томограммы с контрастным усилением, в теле поджелудочной железы определяется гиповазкулярное новообразование (стрелка). **а** – артериальная фаза; **б** – венозная фаза.

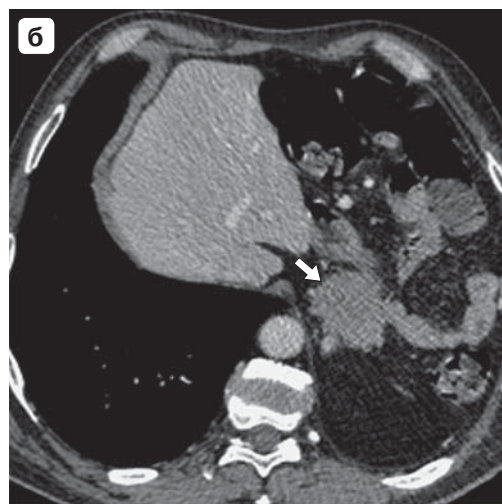
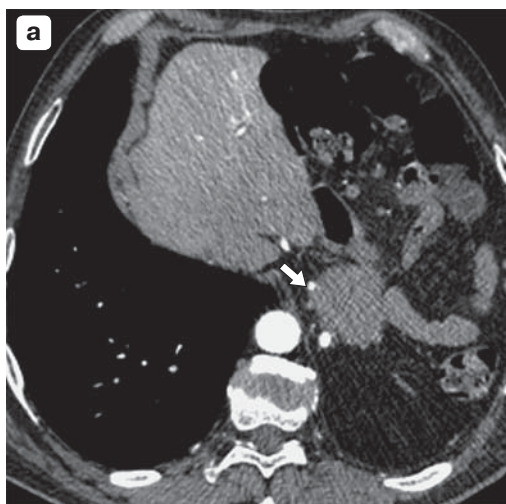


Рис. 10. Компьютерные томограммы с контрастным усилением, размер, структура, характер контрастирования образования в теле поджелудочной железы и степень локальной распространенности прежние (стрелка). **а** – артериальная фаза; **б** – венозная фаза.

васкулярное образование размером 50 мм, с бугристыми контурами, с распространением изменений на ретропанкреатическую клетчатку. Селезеночная вена и артерия проходили в структуре опухолевого инфильтрата (рис. 9).

С учетом локализации очага, местной распространенности процесса и соматического состояния пациента было принято решение о проведении криодеструкции метастаза в теле поджелудочной железы.

Оперативное вмешательство: криодеструкция опухоли тела поджелудочной железы.

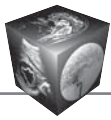
В теле поджелудочной железы визуально и пальпаторно определялась плотная бугристая округлая несмещаемая опухоль размерами 60 мм. Из опухоли тела железы взята биопсия, направлена на плановое гисто-

логическое исследование. Других изменений метастатического характера при ревизии выявлено не было.

С применением аппарата “КРИО-01” (Еламед) при помощи аппликатора диаметром 3 см была произведена криодеструкция опухоли тела поджелудочной железы доступом через ее переднюю поверхность наконечниками диаметром 30 мм (центр) и 20 мм (на 14 и 19 часах) из 3 точек с экспозицией по 3 мин.

При гистологическом исследовании биопсийного материала: в операционном материале были выявлены участки опухоли, имеющей строение, соответствующее плоскоклеточному раку с очагами ороговения.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан в удовлетворительном



состоянии на 8-е сутки после оперативного вмешательства, болевой синдром был полностью купирован.

При контрольной КТ через 3 мес в НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского: образование в поджелудочной железе не увеличилось в размере по сравнению с дооперационными данными, степень локальной распространенности прежняя (рис. 10).

Таким образом, при динамическом наблюдении зоны криодеструкции через 3 мес размеры образования и степень местной распространенности были прежние.

Обсуждение

Криохирургические технологии применяются в абдоминальной хирургии с начала 60–70-х годов прошлого столетия [14]. Развитие криохирургии в СССР в 80-е годы прошлого столетия началось с работ по изучению криовоздействия на печень и поджелудочную железу в эксперименте, позже результаты были внедрены в практику [15]. Возможность мониторингирования криовоздействия при помощи ИОУЗИ в начале 80-х годов (Onik G.M., 1982) стимулировала внедрение криодеструкции в клиническую практику [16]. Новый этап развития криохирургии начался в 1990-х годах за счет распространения современных методов лучевой диагностики и появления новых моделей криогенной аппаратуры [17]. Так, в 1991 г. российские исследователи доложили о возможности использования криохирургии в комбинации с лучевой терапией при местнораспространенном раке поджелудочной железы [11].

В 2002 г. S.J. Kovach и соавт. привели первую фазу клинических испытаний применения криохирургии при раке поджелудочной железы. В исследование было включено 9 пациентов с нерезектабельными опухолями поджелудочной железы, которым выполнены сеансы криодеструкции под ультразвуковым контролем. Все вмешательства прошли без осложнений, с положительным клиническим эффектом [18].

Механизмы криовоздействия и ультраструктурные морфологические изменения в опухолевой ткани после криовоздействия изучал N.N. Korpan [19].

Так, уже к 2007 г. в эксперименте N.N. Korpan описал структурные изменения после криодеструкции ткани поджелудочной железы у экспериментальных животных (собак) и наблюдал зону криовоздействия в динамике. Криодеструкция проводилась при температурах -80°C и -100°C . Было доказано, что в первые часы после воздействия в зоне криодеструкции развивается отек, хорошо отграниченный морфологически от неизменной ткани. В тканях при криовоздействии происходит кристаллизация внутриклеточной и внеклеточной жидкости. Гиперосмолярная

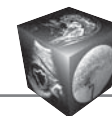
внеклеточная среда потенцировала выход внутриклеточных кристаллов воды во внеклеточное пространство с разрушением мембран клеток и денатурацией белка, что неизбежно приводило к некрозу и апоптозу клеток. В последующем в зоне криовоздействия автор наблюдал развитие фиброза [19]. Стенки сосудов малого калибра также подвергались некрозу. Сосуды крупного калибра в эксперименте оказались более устойчивы к воздействию сверхнизких температур ввиду наличия хорошо выраженной коллагеновой стромы сосуда, которая под воздействием сверхнизких температур не разрушается, и в дальнейшем стенка регенерирует, а также вследствие большего объема кровотока в просвете крупных сосудов и соответственно менее эффективного криовоздействия [20].

По данным литературы, криодеструкция применяется при опухолях печени в рамках радикальных и паллиативных вмешательств, при местнораспространенных первичных опухолях поджелудочной железы [18, 21].

Метастатическое поражение поджелудочной железы встречается гораздо реже, чем первичные опухоли [1].

При метастазах в поджелудочной железе применение криовоздействия описано в единичных исследованиях. Так, L. Niu и соавт. в зависимости от метода лечения разделили в своем исследовании 106 пациентов на 4 группы: пациенты, которым выполнена криоиммунотерапия (31 человек), пациенты, которым выполнена криотерапия (36 человек), пациенты, которым выполнена криотерапия иммунотерапия (17 человек) и химиотерапия (22 человека). Общая выживаемость после диагностики метастатического рака поджелудочной железы была оценена после 4-летнего наблюдения. Медиана общей выживаемости была выше в группах пациентов, которым выполнялась криоиммунотерапия (13 мес) и криотерапия (7 мес), чем в группе пациентов, которым выполнялась химиотерапия (3,5 мес; $p < 0,001$). У пациентов, которым выполнялась криоиммунотерапия и криотерапия, медиана общей выживаемости была выше после множественных криодеструкций, чем после однократной криодеструкции ($p = 0,0048$ и $0,041$ соответственно). На основании результатов проведенного исследования авторы сделали вывод, что криоиммунотерапия значительно увеличила общую выживаемость при метастатическом раке поджелудочной железы. Множественные сеансы криодеструкции были связаны с лучшим прогнозом выживаемости [12].

P. Jin и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с первичным ра-



ком поджелудочной железы и метастазами в поджелудочной железе. В исследование было включено 66 пациентов: с первичными опухолями поджелудочной железы – 34 пациента, с метастатическими опухолями – 32. В 1-й группе у 12 пациентов выполнена радикальная операция, у 3 – криодеструкция опухоли поджелудочной железы. Медиана выживаемости у пациентов после радикальных операций составила 23 мес (от 2 до 50 мес), у пациентов, которым выполнялась криодеструкция, – 12 мес (от 6 до 19 мес). Во второй группе 8 пациентам выполнены радикальные операции, криодеструкция опухоли выполнена 3 пациентам. При анализе медианы выживаемости пациентов второй группы значимых различий результатов в группах пациентов, которым была выполнена радикальная операция, и пациентов, которым была выполнена криодеструкция, не получено. Показатели выживаемости 1 и 2 года для этих пациентов составили 38,1 и 16,6% соответственно [13]. По мнению исследователей [12, 13], применение криодеструкции при метастатическом поражении поджелудочной железы оправдано. Более того, результаты криодеструкции, дополненные соответствующей химиотерапией, могут быть сопоставимы с результатами радикальных оперативных вмешательств [12, 13, 21].

В нашем исследовании в двух представленных клинических наблюдениях у пациентов, которым была выполнена криодеструкция метастазов в поджелудочной железе, было выявлено стойкое уменьшение болевого синдрома. В первом наблюдении у пациента с метастазом почечно-клеточного рака до 6 мес при КТ и ПЭТ с ФДГ не было выявлено патологического накопления контрастного вещества и РФП в ранее выявленном очаге, вероятно, за счет снижения васкуляризации опухоли. Через 2,5 года при контрольной КТ было отмечено периферическое контрастное усиление, однако размеры метастаза не увеличились. При магнитно-резонансной томографии было отмечено повышение значений ИКД в очаге за период наблюдения, вероятно, за счет снижения клеточности в очаге. Во втором случае у пациента с метастазом меланомы в поджелудочную железу за период наблюдения было выявлено стойкое уменьшение размеров метастаза более чем в 2 раза, отсутствие накопления РФП в очаге при ПЭТ/КТ. При магнитно-резонансной томографии степень ограничения диффузии в очаге аналогична ограничению диффузии неизменной паренхимой поджелудочной железы. В третьем случае у пациента через 3 года после пульмонэктомии при пла-

новом обследовании была выявлена опухоль в теле поджелудочной железы. Дифференциальная диагностика проводилась между первичной опухолью и вторичным поражением поджелудочной железы. При биопсии был верифицирован метастаз плоскоклеточного рака легкого. При динамическом КТ-контроле после криодеструкции увеличения размеров образования, а также увеличения степени локальной распространенности процесса не было выявлено.

Заключение

Метастазы в поджелудочной железе встречаются относительно редко. При выявлении очаговых изменений в поджелудочной железе и формировании предварительного диагноза необходимо учитывать анамнез, так как метастатическое поражение поджелудочной железы может выявляться в отдаленные сроки после выявления первичной опухоли. Наиболее часто в поджелудочной железе встречаются метастазы почечно-клеточного рака. Единственными радикальным методом лечения при метастазах в поджелудочной железе являются радикальные оперативные вмешательства. В ситуациях, когда выполнение радикального оперативного вмешательства невозможно либо риск радикальной операции очень высок вследствие распространенности процесса или тяжелого состояния пациента, оправдано применение метода криодеструкции опухоли. Результаты криодеструкции метастатических очагов в поджелудочной железе, дополненной соответствующей химиотерапией, могут быть сопоставимы с радикальными оперативными вмешательствами. Для достижения наилучших результатов лечения данная группа пациентов должна получать помощь в многопрофильных центрах с командой специалистов (хирурги, лучевые диагносты, химиотерапевты).

Участие авторов

Гальчина Ю.С. – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста.

Карельская Н.А. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

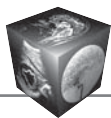
Кармазановский Г.Г. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Степанова Ю.А. – подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Ионкин Д.А. – подготовка и редактирование текста.

Сташків В.І. – перевод текста на английский язык.

Чжао А.В. – подготовка и редактирование текста.



Introduction

Metastases to the pancreas are a rather rare oncological lesion of this organ. According to the literature data, frequency of metastatic neoplasms in the pancreas varies from 1.8% to 4% among all pancreatic neoplasms [1, 2].

Most often, metastases of clear cell renal cell carcinoma and lung cancer form in the pancreas. Less often, adenocarcinomas of the gastrointestinal tract (colon and small intestine, esophagus, stomach, and gallbladder), thyroid and breast cancer, skin, bladder, endometrium, and ovarian cancer metastasize to the pancreas [1-3].

In the medical literature, secondary lesions of the pancreas and more rare primary tumors are also described [4-7].

M.A. Túlio et al. presented a rare clinical case of pancreatic metastasis in terminal stage of neuroendocrine cervical carcinoma in 2018 [7].

G.A. Falk described a single case of metastasis of adenoid cystic carcinoma of the tongue root to the pancreas in 2011. Previously, the patient had already underwent a surgery for adenoid cystic carcinoma of the tongue root in 1994, followed by radiotherapy. 10 years later, the patient developed pain-free jaundice and generalized itching. Retrograde cholangiopancreatography revealed a narrowing of the terminal part of the choledochus. Pylorus-preserving pancreatoduodenal resection was performed. Morphological examination revealed metastasis of adenoid cystic carcinoma in the head of the pancreas. It is noted that a secondary lesion of the pancreas was detected 189 months after the surgery for the primary tumor [4].

As a rule, metastatic pancreatic lesion is clinically asymptomatic and is detected during follow-up examination of patients for the underlying disease [2].

The treatment strategy for metastatic pancreatic lesion is not clearly defined: depending on the volume of the lesion, resection of the gland or chemotherapy are performed. Palliative treatment methods include local thermal destruction of the focal formation. RF ablation and cryodestruction are also described in cases of pancreatic metastases. RF ablation is based on thermal damage to cells, when a high-frequency current passes through them [8]. The use of this method in the treatment of metastatic pancreatic cancer is described in single observations [9, 10]. The cryodestruction method is based on the effect of ultra-low temperatures on the tissue, causing its necrosis [11]. The use of cryodestruction in secondary pancreatic lesions is also recorded in the literature in rare single clinical observations [12, 13].

From 2012 to 2019, 14 patients with a metastatic lesion of the pancreas were examined and treated

in the A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. The article presents 3 clinical cases, in which cryodestruction was performed in the setting of metastatic foci in the pancreas.

Clinical observation 1.

A 60-year-old patient visited A.V. Vishnevsky NMRC of Surgery for a routine examination of renal cell carcinoma.

Medical history: In 2010, a left nephrectomy was performed for cancer of the left kidney. In 2013, cancer of the right kidney was detected, and laparoscopic resection of the right kidney was performed. Histologically, in both cases, clear cell renal cell carcinoma was verified. For the first time, a vascularized soft tissue formation measuring 15 mm in the head of the pancreas was detected by ultrasound in 2013. A control ultrasound revealed an increase in the size of the formation in the head of the pancreas to 18 mm in 2016.

According to the computed tomography at A.V. Vishnevsky NMRC of Surgery dated 2016, a soft-tissue hypervascular formation with clear, even contours was detected in the head of the pancreas; it accumulated a contrast agent in the arterial and venous phases of the study mainly, isodense parenchyma of the pancreas in the native and delayed phases of the study, measuring 18 mm. The left kidney was removed. Nephrosclerosis of the right kidney were identified; there was no evidence of tumor recurrence.

CT-examination: The status after left nephrectomy, resection of the right kidney. Small hypervascular formation of the pancreas head. Considering the medical history, secondary origin are probable (Fig. 1)

In August 2016, MRI was performed: an oval-shaped formation with uneven clear contours, 18 mm in size was determined in the head of the pancreas along the anterior surface; the formation moderately limited diffusion according to DWI, ADC data (ADC values 0.9–1 mm²/s). The pancreatic duct was not dilated. The left kidney was removed. Nephrosclerosis of the right kidney were identified; there was no evidence of tumor recurrence.

MR-examination: The status after left nephrectomy, resection of the right kidney. MR-image of neoplasm in the pancreas head (metastasis) (Fig. 2).

It was decided to carry out cryodestruction of metastasis in the head of the pancreas in the patient with a single kidney and renal failure, considering the solitary nature of the lesion and its localization.

Surgical intervention: Cryoablation of metastasis of renal cancer in the head of the pancreas from the midline approach.

When the abdominal cavity examination, there was no ascite. The peritoneum was shiny and smooth. There were no pathological changes in liver, stomach, loops of the small and large intestine, and pelvic organs. The left kidney was removed. The resected right kidney was enlarged. Abnormal formation was not determined by palpation.

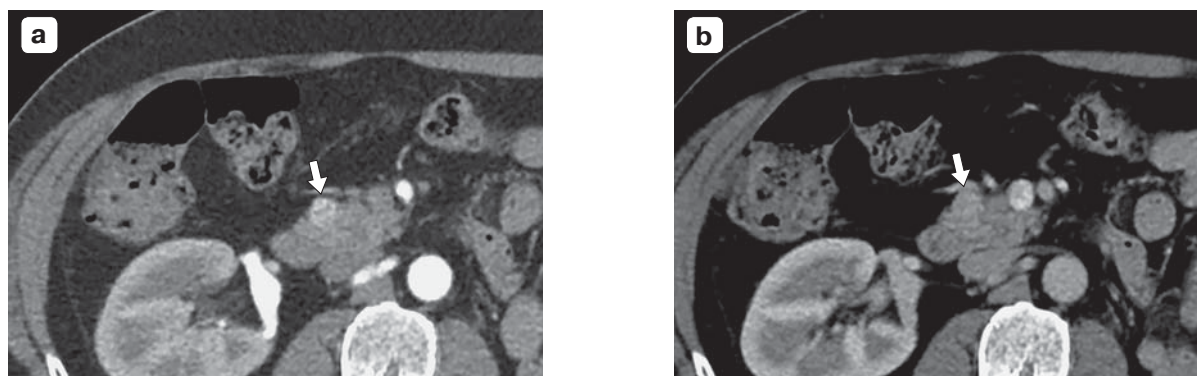
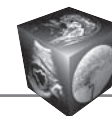


Fig. 1. CT scans with contrast enhancement, hypervascular tumor (arrow) in the head of the pancreas. **a** – arterial phase; **b** – venous phase.

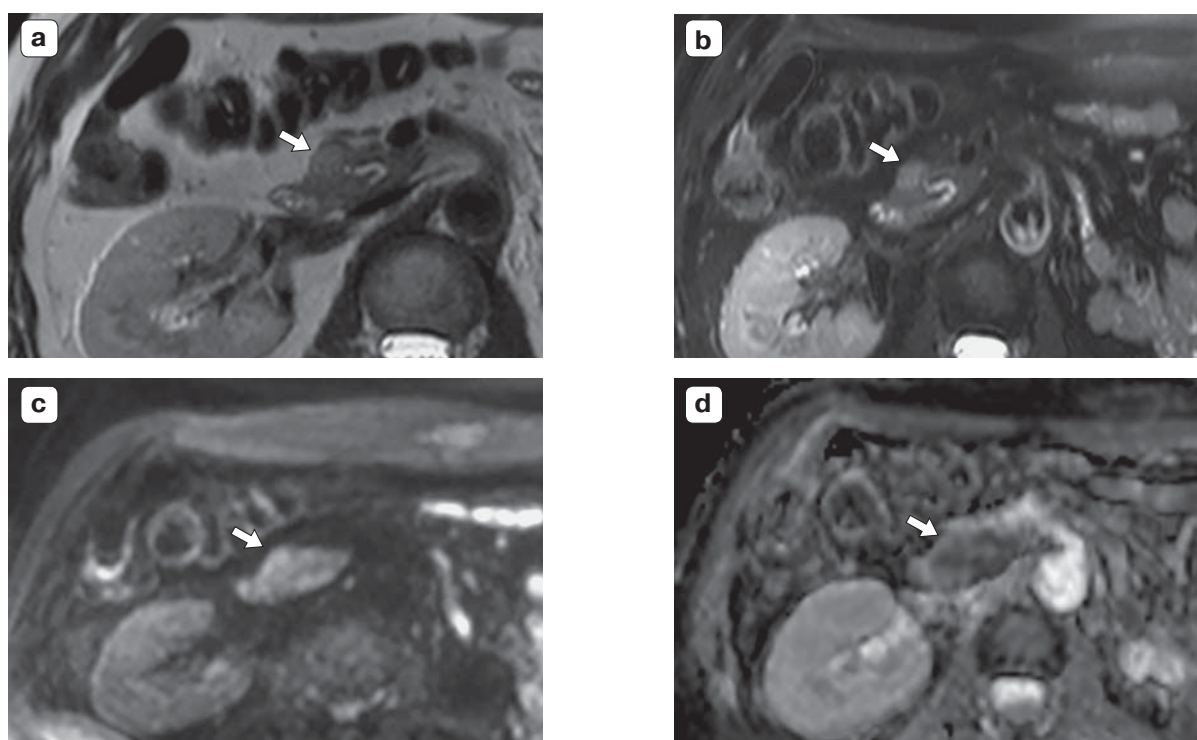


Fig. 2. MRI tomograms, tumor (arrow) in the head of the pancreas. **a** – T2WI; **b** – T2 SPAIR; **c** – DWI, $b = 600$; **d** – ADC (according to DWI, ADC moderate diffusion limitation).

According to the intra-operative US, there were no pathological changes in the last kidney, formations in the liver, as well as enlarged lymph nodes. In the area of the head of the pancreas along the anterior surface, a single metastatic node measuring 15×20 mm was determined.

The anterior surface of the soft pancreas was mobilized. In the area of the head, a single dense node with dimensions of 15×20 mm was revealed on the front surface. Using the CRYO-MT device with an applicator of 2 cm body in area, three cryodestructions with a 3-minute exposure were performed.

The postoperative period was uneventful: there were no signs of intensification of the existing manifestations of

chronic renal failure. The patient was discharged in satisfactory condition on the 9th day after surgery.

After 4 months, PET-CT with FDG was performed: there were no data for the presence of focal pathological fixation of the radiopharmaceutical agent and foci of pathological accumulation of the contrast agent at the study level, including in the pancreatic parenchyma.

PET-CT with FDG after 16 months revealed heterogeneous peripheral accumulation of contrast agent by formation in the head of the pancreas was noted, but no accumulation of FDG was observed (Fig. 3).

Ultrasound of the abdominal cavity and retroperitoneal space after 18 months: in the head of the pancreas, an area

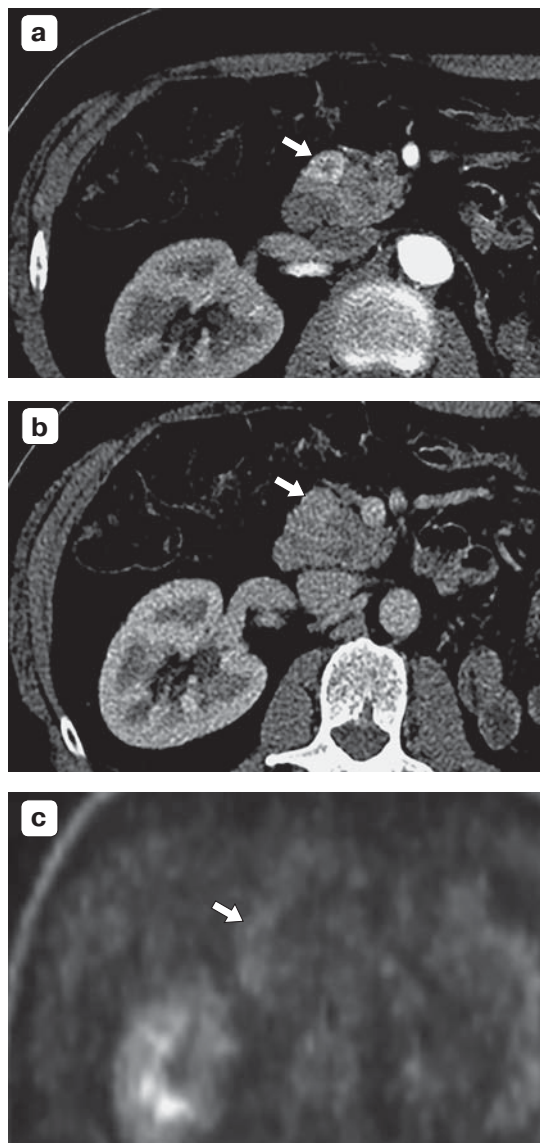
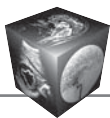


Fig. 3. The tumor in the head of the pancreas (arrow), PET/CT with FDG. **a** – CT arterial phase; **b** – CT venous phase; **c** – PET with FDG. A peripheral heterogeneous accumulation is noted by the formation of a contrast medium; accumulation of FDG not noted.

of reduced echogenicity with indistinct contours measuring 18.8 mm was determined. During duplex scanning, the blood flow in this area was not localized (Fig. 4).

MRI of the abdominal organs after 18 months: in the head of the pancreas, a zone of the altered signal 21 mm in size, with clear contours, moderately limiting diffusion according to DWI, ADC (ADC values 1–1.2 mm²/s), adjacent to the pancreatic duct, was determined. No other areas of the pathological signal in the parenchyma of the gland were detected. The pancreatic duct was no more than 3 mm along the entire length (Fig. 5).

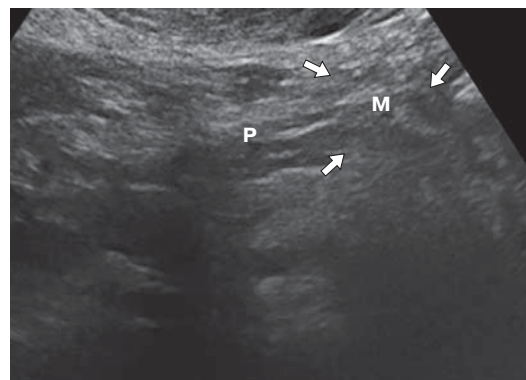


Fig. 4. Ultrasound image of the pancreas (B-mode), in the head of the pancreas, a zone of slightly reduced echogenicity is determined.

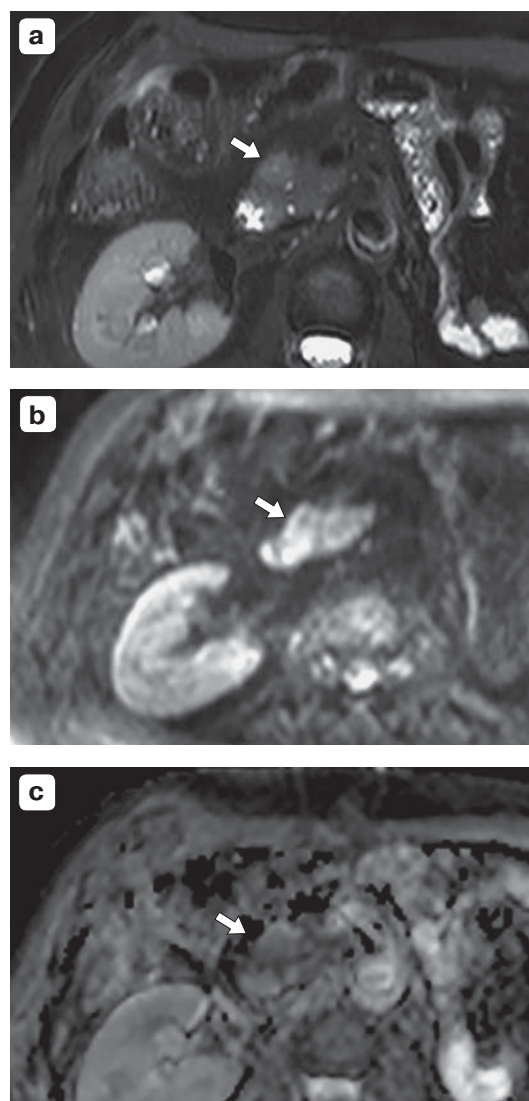


Fig. 5. MR images. **a** – T2 SPAIR; **b** – DWI, $b = 600$; **c** – ADC. In the pancreatic head is detected tumor with well-defined contours, according to DWI, ADC moderate diffusion limitation (arrow).

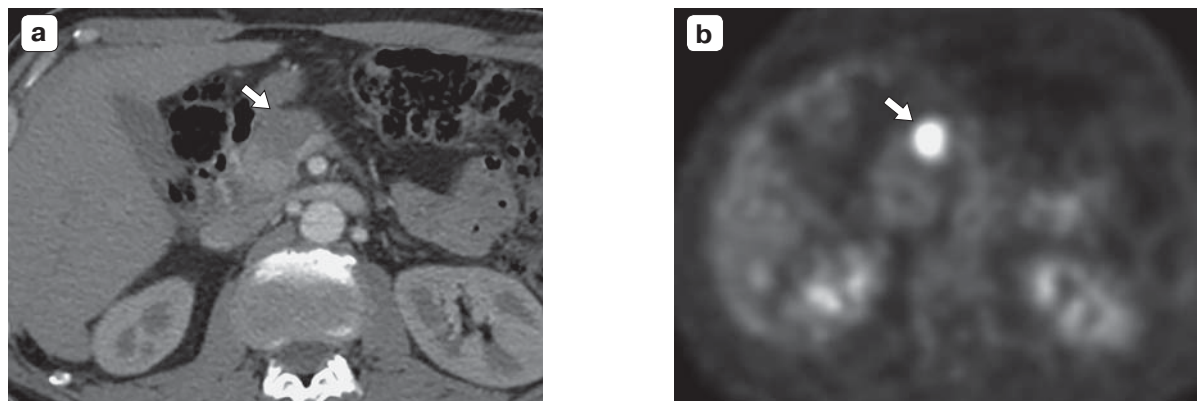
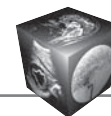


Fig. 6. PET/CT with FDG. **a** – CT venous phase; **b** – is the focus of pathological fixation of the FDG (arrow).

Thus, there was no accumulation of contrast agent in CT and FDG in PET-CT in the formation of pancreatic head for 4–6 months; after 16–18 months, there was an accumulation of contrast agent in contrast enhanced computed tomography. During the observation period, magnetic resonance imaging showed an increase in the measured diffusion coefficient in the formation from 0.9 mm²/s to 1.2 mm²/s. During ultrasound duplex scanning, the blood flow in the formation was not recorded. No increase in the size of the formation was detected during the entire observation period.

Clinical observation 2.

A 63-year-old patient visited A.V. Vishnevsky NMRC of Surgery for further examination and treatment strategy decision.

Medical history: the patient considered himself ill since June 2015, when complaints of general ailment, weakness, and headaches appeared. An MRI of the brain was performed, and a tumor of the left frontal lobe with pronounced perifocal edema was detected. On August 19, 2016, the patient underwent removal of the tumor of the left frontal lobe of the brain. Histological diagnosis: metastasis of melanoma. 3 courses of polychemotherapy (monochemotherapy with Temodal, target therapy with Zelboraf) were performed. In 2015, computed tomography revealed a peripheral formation of the upper lobe of the left lung. After targeted therapy and polychemotherapy, CT scans of the chest organs showed no dynamics. Bronchoscopy dated August 26, 2016: lumen of the left upper lobe bronchus in the proximal part was slightly narrowed, in the distal part it was obstructed by a whitish tumor tissue. Taking into account the X-ray and endoscopic data, the patient underwent an extended upper lobectomy on the left lung. Histological examination revealed metastasis of melanoma.

In the future, a follow-up PET-CT examination revealed metastases in the supraclavicular lymph nodes, for which polychemotherapy was performed.

10 months after the discovery of a secondary focus in the brain substance, PET-CT with FDG revealed a hyper-

metabolic focus in the body of the pancreas, blocking the pancreatic duct (Fig. 6). The patient suffered from a persistent pain in the epigastric region.

It was decided to refuse to perform an extensive resection of the pancreas in the patient with the progression of the oncological process (the appearance of new secondary formations in the setting of chemotherapy), after several surgical interventions, without a primary focus of melanoma. Cryoablation of the metastatic lesion was performed.

Surgical intervention: Cryodestruction of melanoma metastasis in the pancreas from the upper-midline access.

During the revision, there was no exudate in the abdominal cavity. The peritoneum was shiny and smooth. The peripheral lymph nodes were not enlarged. The omental bursa was opened. On the anterior surface of the initial parts of the pancreas body, a rounded, dense formation up to 2.5–3 cm in size – a melanoma metastasis – located in the projection of the superior mesenteric vein, was identified.

An intra-operative US confirmed the presence of metastasis in the pancreas. No other focal formations were detected according to the intra-operative US and palpatory data. No pathological changes were noted in stomach, intestinal loops, kidneys, and pelvic organs.

Using the “CRYO-01” device (Elamed, Russia) with an applicator of 3 cm in diameter, three 3-minute sessions of cryodestruction of a metastatic lesion in the body of the pancreas were performed.

During control PET-CT with FDG 5 months after surgery, foci of pathological fixation of the radiopharmaceutical agent in the pancreas were not detected. The size of the formation in the pancreas body decreased by 2 times compared to the preoperative data (Fig. 7).

According to the MRI of the abdomen after 9 months: in the body of the pancreas, a section of the altered signal with a size of 19 mm, limiting the diffusion similarly to the unchanged pancreatic parenchyma, was indistinctly visualized (Fig. 8).

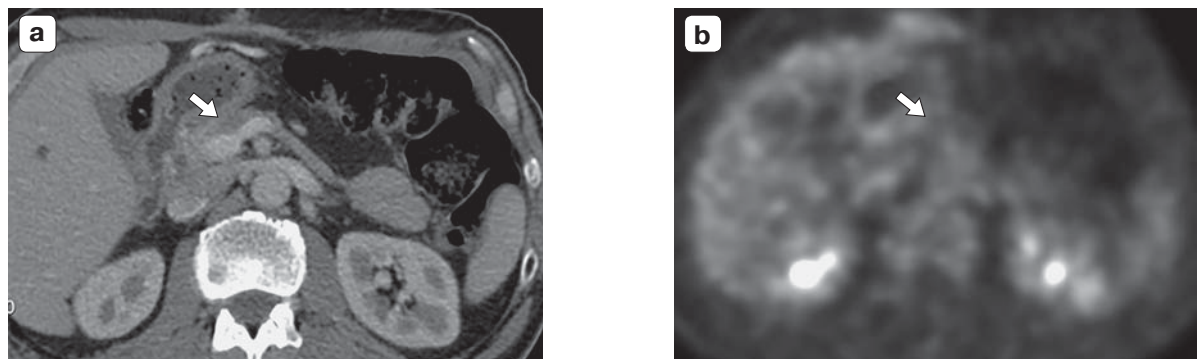
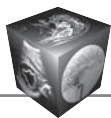


Fig. 7. PET/CT with FDG. **a** – CT venous phase, a decrease in the size of the tumor of the pancreas; **b** – pathological fixation of the FDG in the tumor of the body of the pancreas was not detected (arrow).

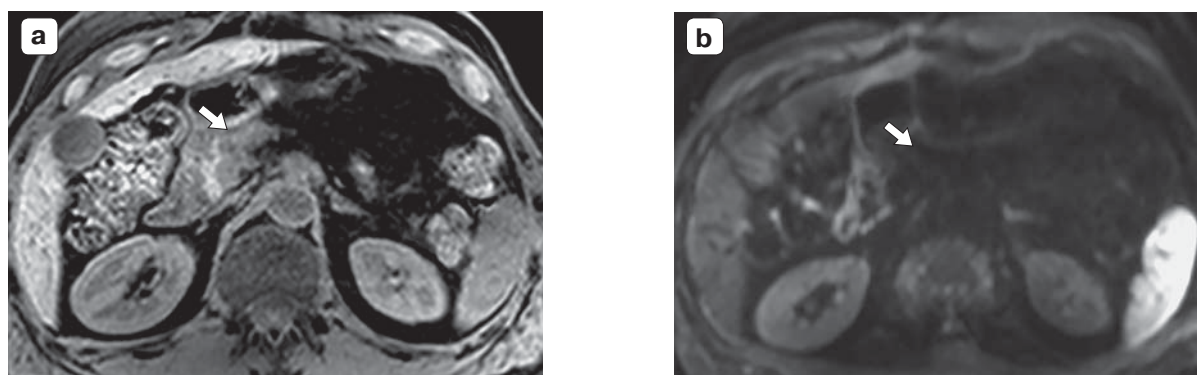


Fig. 8. MR-tomograms. **a** – T1 FS; **b** – DWI, $b = 600$. In the body of the pancreas, a tumor that not clear visualized, with moderate diffusion limitation similarly unchanged pancreatic parenchyma (arrow).

Thus, according to the results of two research methods, the patient showed dynamics such as a decrease in the size of the metastasis in the pancreatic body and a decrease in the fixation of the radiopharmaceutical agent by the metastasis during the entire follow-up period.

Clinical observation 3.

A 60-year-old patient visited A.V. Vishnevsky NMRC of Surgery for a routine examination.

The patient complained of moderate pain in the epigastric region.

Medical history: In 2015, he was operated on for a neoplasm in the root of the left lung in the volume of a left-sided pneumonectomy.

According to the computed tomography at A.V. Vishnevsky NMRC of Surgery dated 2018: a hypovascular formation of 50 mm in size with bulging contours was determined in the body of the pancreas. The splenic vein and artery were located within the formation (Fig. 9).

CT-examination: formation of the pancreatic body, a differential diagnosis should be made between primary tumor and metastasis. It was decided to perform cryodestruction of the pancreatic formation, considering the localization of

the focus, the local prevalence of the process, and the somatic state of the patient.

Surgical intervention: Cryodestruction of the pancreatic body tumor from the bi-ribbed transverse access.

On surgery, there was no exudate in the abdominal cavity. The peritoneum was smooth, clean, shiny, without visible pathological changes. The liver was visually brilliant, of normal color and tight-elastic consistency, without focal lesions visually and by palpation. Visible loops of the small and large intestines, the stomach had no peculiarities. The gallbladder was not changed. Entrance to the omental bursa was made. In the body of the pancreas, a dense, bumpy, rounded, non-displaced tumor with dimensions of 6.0×5.0 cm was detected visually and by palpation. A biopsy was taken from the tumor of the gland body and sent for a planned histological examination.

Using the “CRYO-01” device (Elamed, Russia), with an applicator of 3 cm in diameter, cryodestruction of the tumor of the pancreatic body was performed by access through its anterior surface with tips of 30 mm (center) in diameter and 20 mm (at 14 o'clock and 19 o'clock) from 3 points with a 3-minute exposure.

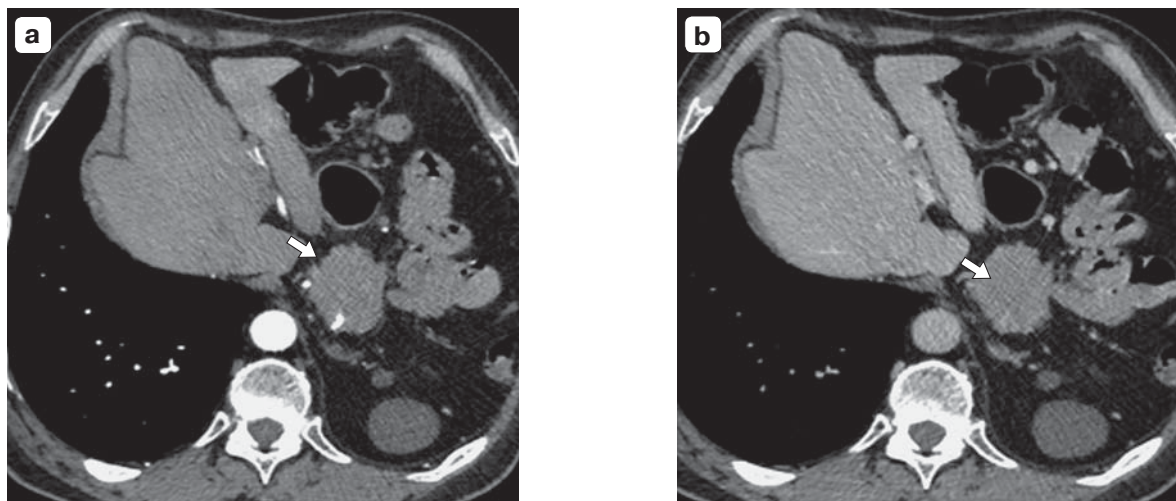
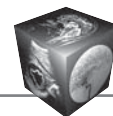


Fig. 9. CT scans with contrast enhancement, in the body of the pancreas, a hypovascular neoplasm is determined (arrow). **a** – arterial phase; **b** – venous phase.

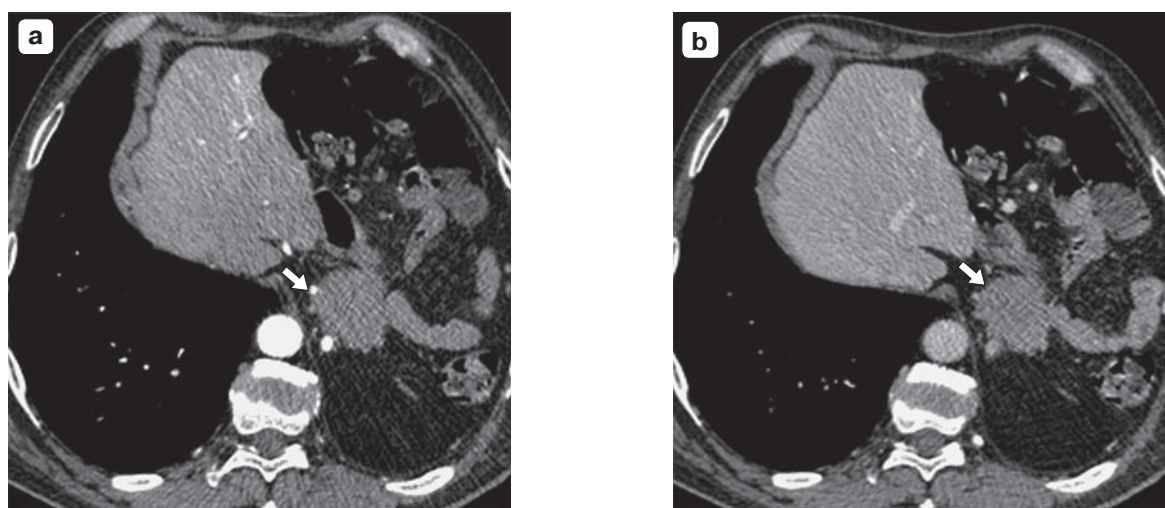


Fig. 10. CT scans with contrast enhancement, size, structure, pattern of contrast enhancement tumor in the body of the pancreas and degree of local prevalence former (orange arrow). **a** – arterial phase; **b** – venous phase.

Histological examination of the biopsy material revealed areas of the tumor with a structure corresponding to squamous cell carcinoma with cornification foci.

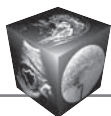
The postoperative period was uneventful. The patient was discharged in a satisfactory condition on the 8th day after surgery, the pain syndrome was completely managed.

According to the control CT in 3 months at A.V. Vishnevsky NMRS of Surgery: the formation in the pancreas did not increase in size in comparison with the preoperative data, the degree of local prevalence remained the same (Fig. 10).

Thus, the size of the formation and the degree of local prevalence remained the same, when the cryodestruction zone was observed dynamically after 3 months.

Discussion

Cryosurgical technologies have been used in abdominal surgery since the beginning of the 60–70s of the last century [14]. Development of cryosurgery in the USSR started in the 80s with the study of cryoexposure on liver and pancreas in an experiment, later the results were implemented in the clinic [15]. In the early 80's, possibility of monitoring cryopreservation using intraoperative ultrasound (Onik G. M., 1982) stimulated introduction of cryodestruction in clinical practice (Korpan N. N. [16]). A new stage of cryosurgery development began in the 1990s due to spread of



modern methods of radiological diagnostics and emergence of new models of cryogenic equipment [17]. Thus, in 1991, Russian researchers reported on the possibility of using cryosurgery in combination with radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer [11].

In 2002, S.J. Kovach et al. presented the first phase of clinical trials of the use of cryosurgery in pancreatic cancer. The study included 9 patients with unresectable pancreatic tumors, who underwent 10 sessions of cryodestruction under ultrasound control. All interventions were performed without complications, with a positive clinical effect [18].

N.N. Korpan actively studied the principle of exposure and ultrastructural morphological changes in tumor tissue [19].

So, in 2007, N.N. Korpan described structural changes after cryodestruction of pancreatic tissue in experimental animals (dogs) and observed the cryopreservation zone in dynamics. Cryodestruction of tissues occurred at temperatures of -80°C and -100°C . It was proved that in the first hours after exposure, edema develops in the cryodestruction zone, which was well separated morphologically from the unchanged tissue. In the tissues, the intracellular and extracellular fluid crystallizes during cryopreservation. Hyperosmolar extracellular medium potentiates release of intracellular water crystals into the extracellular space with the destruction of cell membranes and protein denaturation, which inevitably leads to cell necrosis and apoptosis. Subsequently, fibrosis develops in the cryopreservation zone [19]. The walls of small-caliber blood vessels are also subjected to necrosis. In the experiment, large-caliber vessels were more resistant to the effects of ultra-low temperatures due to the presence of a well-defined collagen stroma of the vessel, which does not collapse under the influence of ultra-low temperatures and, subsequently, regenerates the wall; and due to the greater volume of blood flow in the lumen of a large vessel [20].

According to the literature, cryodestruction is used in liver tumors as part of radical and palliative interventions, and in locally advanced primary pancreatic tumors [18, 21].

Metastatic lesions of the pancreas are much less common than primary tumors [1].

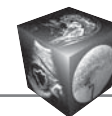
In case of metastases in the pancreas, the use of cryotherapy is described in single studies. For instance, L. Niu et al. divided 106 patients of their study into four groups, depending on the treatment method: cryoimmunotherapy (31 patients), cryotherapy (36 patients), immunotherapy (17 patients) and chemotherapy (22 patients). Overall survival (OS) after metastatic pancreatic cancer being diagnosed was evaluated after 4 years of observation. The me-

dian OS was higher in the cryoimmunotherapy (13 months) and cryotherapy (7 months) groups than in the chemotherapy group (3.5 months; both $P < 0.001$). It was also higher in the cryoimmunotherapy group compared with the cryotherapy ($P < 0.05$) and immunotherapy groups (5 months; $P < 0.001$). Both the cryoimmunotherapy group and the cryotherapy group were characterized by higher median OS was after multiple cryoablations than after a single cryoablation ($P = 0.0048$ and 0.041 , respectively). Based on the study, the authors concluded that cryoimmunotherapy significantly increased OS in metastatic pancreatic cancer. Multiple cryoablation sessions were associated with a better prognosis [12].

P. Jin et al. have conducted a retrospective analysis of the results of treatment of patients with primary pancreatic cancer and metastases in the pancreas. The study included 66 patients: 34 patients with primary pancreatic tumors, and 32 patients with metastatic tumors. In the first group, 32 patients had verified adenocarcinoma, one patient had serous cystadenocarcinoma, and one patient had malignant insulinoma. In the second group, metastases of lung cancer, clear cell renal cell carcinoma, stomach cancer, melanoma, colon cancer, endometrial cancer, uterine leiomyosarcoma, cholangiocarcinoma, ovarian cancer, esophageal cancer, and lymphoma were verified. In patients of the first group, radical surgery was performed in 12 cases, and cryodestruction of the pancreatic tumor was performed in 3 cases. The median survival constituted 23 months (from 2 to 50 months) in patients after radical surgery; in patients who underwent cryodestruction, it was 12 months (from 6 to 19 months). In the second group, 8 patients underwent radical surgery, and 3 patients underwent cryodestruction of the tumor. When analyzing the median survival rate of patients in the second group, there were no significant differences in the results of patients who underwent radical surgery and patients who underwent cryodestruction. For these patients, the survival rates of 1 and 2 years were 38.1% and 16.6%, respectively [13].

Thus, according to the researchers [12, 13], the use of cryodestruction in metastatic lesions of the pancreas is justified. Moreover, the results of cryodestruction combined with an appropriate chemotherapy may be compared with radical surgical intervention ones [12, 13, 21].

In our study, patients who underwent cryodestruction of metastases in the pancreas showed a persistent reduction in pain syndrome in two presented clinical cases. In the first case, the patient with metastasis of renal cell carcinoma had been showing no pathological accumulation of contrast agent and radiopharmaceutical agent in the previously identified fo-



cus during CT and PET with fluoride deoxyglucose up to 6 months. Probably, it relates to decrease in vascularization and necrosis formation, later developing in fibrosis in the central parts of the neoplasm. After 2.5 years, a control CT scan showed peripheral contrast enhancement, but the size of the metastasis remained the same. MRI showed an increase in the values of the measured diffusion coefficient in the focus during the observation period. In the second case, the patient with melanoma metastasis in the pancreas showed a persistent decrease in the size of the metastasis by more than 2 times and no accumulation of RPh in the focus at PET-CT during the follow-up period. Magnetic resonance imaging showed no restriction of diffusion. In the third case, the patient was diagnosed with a tumor in the body of the pancreas during a routine examination 3 years after pneumonectomy. Differential diagnosis was made between the primary tumor and the secondary lesion of the pancreas. During the biopsy, metastasis of squamous cell lung cancer was verified. Dynamic CT control after cryodestruction showed no increase in size of the formation and no increase in degree of vascular invasion.

Conclusion

Secondary lesion of pancreas is a rare malignant neoplasm. When identifying focal changes in the pancreas and making a preliminary diagnosis, it is necessary to take into account medical history, since metastatic damage to the pancreas may occur in the long

term after detection of the primary tumor. Most often, metastases of renal cell carcinoma occur in the pancreas. The only radical method of treatment for metastases in the pancreas include radical surgical intervention. In cases when radical surgical intervention is not possible, or the risk of radical surgery exceeds reasonable limits due to prevalence of the process or poor condition of the patient, it is justified to use the method of cryodestruction of the tumor. The results of cryodestruction of metastatic foci in the pancreas, combined with an appropriate chemotherapy, may be compared with the ones of radical surgical interventions. To achieve the best treatment results, this group of patients should receive care in centers equipped with a team of specialists of different profiles, such as surgeons, diagnosticians, chemotherapists.

Authors' participation

Galchina Yu.S. – collection and processing of material, writing and editing text.

Karelskaja N.A. – concept and design of the study, text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Karmazanovsky G.G. – concept and design of the study, text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Stepanova Y.A. – text preparation and editing, approval of the final version of the article.

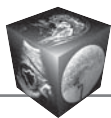
Ionkin D.A. – text preparation and editing.

Stashkiv V.I. – translation of the text into English.

Chzhao A.V. – text preparation and editing.

Список литературы

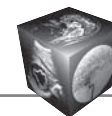
1. Adsay N.V., Andea A., Basturk O., Kilinc N., Nassar H., Cheng J.D. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch.* 2004; 444 (6): 527–535. <http://doi.org/10.1007/s00428-004-0987-3>
2. Yoon W.J., Ryu J.K., Kim Y.T., Yoon Y.B., Kim S.W., Kim W.H. Clinical features of metastatic tumors of the pancreas in Korea: a single-center study. *Gut and Liver.* 2011; 5 (1): 61. <http://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.1.61>
3. Faure J.P., Tuech J.J., Richer J.P., Pessaux P., Arnaud J.P., Carretier M. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *J. Urol.* 2001; 165 (1): 20–22. <http://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00005>
4. Falk G.A., El-Hayek K., Morris-Stiff G., Tuthill R.J., Winans C.G. Adenoid cystic carcinoma of the base of the tongue: late metastasis to the pancreas. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2011; 2 (1): 1–3. <http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2010.08.003>
5. Gómez J.A., Sánchez Á.A., Cecilia D.M., Nieto R.D., de la Rúa, J.R., Martínez A.V., Febres E.L., Ruiz J.P., Peña S.R. Uterine leiomyosarcoma metastasis to the pancreas: report of a case and review of the literature. *J. Gastrointest. Cancer.* 2012; 43 (2): 361–363. <http://doi.org/10.1007/s12029-010-9172-x>
6. Shi L., Guo Z., Wu X. Primary pulmonary primitive neuroectodermal tumor metastasis to the pancreas: a rare case with seven-year follow-up. *Diagn. Pathol.* 2013; 8 (1): 64–70. <http://doi.org/10.1186/1746-1596-8-51>
7. Kopke Túlio M.A.C.B., Horta M.S.F., Bispo M.C.S., Bana E. Costa T.S.N., Chagas C.M.D.B.R. Pancreatic Metastases as the Initial Manifestation of a Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *Pancreas.* 2018; 47 (2): e4–e5. <http://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000979>
8. Goldberg S.N. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur. J. Ultrasound.* 2001; 13: 129–147.
9. Carrafiello G., Laganà D., Recalini C., Dionigi G., Boni L., Bacuzzi A., Fugazzola C. Radiofrequency ablation of a pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: case report. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* 2008; 18 (1): 64–66. <http://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181592a13>
10. Crinò S.F., D'Onofrio M., Bernardoni L., Frulloni L., Iannelli M., Malleo G., Paiella S., Larghi A., Gabbriellini A. EUS-guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) of Solid Pancreatic Neoplasm Using an 18-gauge Needle Electrode: Feasibility, Safety, and Technical Success. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2018; 27 (1): 67–72. <http://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.271.eus>
11. Patiutko Iu.I., Barkanov A.I., Kholikov T.K., Lagoshnyĭ A.T., Li L.I., Samoilenko V.M., Afrikan M.N., Savel'eva E.V. The



- combined treatment of locally disseminated pancreatic cancer using cryosurgery. *Vopr. Onkol.* 1991; 37: 695–700.
12. Niu L., Chen J., He T.L., Liao M., Yuan Y., Zeng J., Li J., Zuo J., Xu K. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreas.* 2013; 42 (7): 1143–1149. <http://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182965dde>.
 13. Jin P., Ji X., Ren H., Tang Y., Hao J. Resection or cryosurgery relates with pancreatic tumor type: Primary pancreatic cancer with previous non-pancreatic cancer or secondary metastatic cancer within the pancreas. *Pancreatology.* 2014; 14 (1): 64–70.
 14. Stucke K., Kachlert F. Morphological studies on cryogenic surgery of the liver. *Acta Hepatosplenol.* 1970; 17 (6): 416–422.
 15. Кубышкин В.А., Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В. История криохирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2015; 5: 62–74.
 16. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien; New York: Shringer-Verlag, 2001. 325 p.
 17. Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Шуракова А.Б., Чжао А.В. Технические особенности и результаты применения криодеструкции при раке поджелудочной железы. *Клиническая практика.* 2016; 3: 22–33.
 18. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R., Schmidt C.M., Groen K., Koniaris L.G., Sitzmann J.V. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer. *Surgery.* 2002; 131 (4): 463–464.
 19. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6: 59–67.
 20. Yu H.B., Ge C.L., Huang Z.H., Wang H., Liu Z.Y., Zhang J.R. Effect of targeted argon-helium cryoablation on the portal region in canine livers. *J. South. Med. University.* 2009; 29 (3): 538–540.
 21. McKinnon G., Temple W.J., Wiseman D.A., Saliken J.C. Cryosurgery for Malignant Tumours of the Liver. *Canadian J. Surg.* 1996; 39: 401–406.
 6. Shi L., Guo Z., Wu X. Primary pulmonary primitive neuroectodermal tumor metastasis to the pancreas: a rare case with seven-year follow-up. *Diagn. Pathol.* 2013; 8 (1): 64–70. <http://doi.org/10.1186/1746-1596-8-51>
 7. Kopke Túlio M.A.C.B., Horta M.S.F., Bispo M.C.S., Bana E. Costa T.S.N., Chagas C.M.D.B.R. Pancreatic Metastases as the Initial Manifestation of a Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *Pancreas.* 2018; 47 (2): e4–e5. <http://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000979>
 8. Goldberg S.N. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur. J. Ultrasound.* 2001; 13: 129–147.
 9. Carrafiello G., Laganà D., Recalchini C., Dionigi G., Boni L., Bacuzzi A., Fugazzola C. Radiofrequency ablation of a pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: case report. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* 2008; 18 (1): 64–66. <http://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181592a13>
 10. Crinò S.F., D'Onofrio M., Bernardoni L., Frulloni L., Iannelli M., Malleo G., Paiella S., Larghi A., Gabbriellini A. EUS-guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) of Solid Pancreatic Neoplasm Using an 18-gauge Needle Electrode: Feasibility, Safety, and Technical Success. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2018; 27 (1): 67–72. <http://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.271.eus>.
 11. Patiutko Iu.I., Barkanov A.I., Kholikov T.K., Lagoshnyi A.T., Li L.I., Samoilenko V.M., Afrikan M.N., Savel'eva E.V. The combined treatment of locally disseminated pancreatic cancer using cryosurgery. *Vopr. Onkol.* 1991; 37: 695–700.
 12. Niu L., Chen J., He T.L., Liao M., Yuan Y., Zeng J., Li J., Zuo J., Xu K. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreas.* 2013; 42 (7): 1143–1149. <http://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182965dde>.
 13. Jin P., Ji X., Ren H., Tang Y., Hao J. Resection or cryosurgery relates with pancreatic tumor type: Primary pancreatic cancer with previous non-pancreatic cancer or secondary metastatic cancer within the pancreas. *Pancreatology.* 2014; 14 (1): 64–70.
 14. Stucke K., Kachlert F. Morphological studies on cryogenic surgery of the liver. *Acta Hepatosplenol.* 1970; 17 (6): 416–422.
 15. Кубышкин В.А., Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В. История криохирургии. *Пирогов Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2015; 5: 62–74. (In Russian)
 16. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien; New York: Shringer-Verlag, 2001. 325 p.
 17. Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Шуракова А.Б., Чжао А.В. Технические особенности и результаты использования криодеструкции при раке поджелудочной железы. *Клиническая практика.* 2016; 3: 22–33. (In Russian)
 18. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R., Schmidt C.M., Groen K., Koniaris L.G., Sitzmann J.V. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer. *Surgery.* 2002; 131 (4): 463–464.
 19. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6: 59–67.
 20. Yu H.B., Ge C.L., Huang Z.H., Wang H., Liu Z.Y., Zhang J.R. Effect of targeted argon-helium cryoablation on the portal region in canine livers. *J. South. Med. University.* 2009; 29 (3): 538–540.
 21. McKinnon G., Temple W.J., Wiseman D.A., Saliken J.C. Cryosurgery for Malignant Tumours of the Liver. *Canadian J. Surg.* 1996; 39: 401–406.

References

1. Adsay N.V., Andea A., Basturk O., Kilinc N., Nassar H., Cheng J.D. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch.* 2004; 444 (6): 527–535. <http://doi.org/10.1007/s00428-004-0987-3>
2. Yoon W.J., Ryu J.K., Kim Y.T., Yoon Y.B., Kim S.W., Kim W.H. Clinical features of metastatic tumors of the pancreas in Korea: a single-center study. *Gut and Liver.* 2011; 5 (1): 61. <http://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.1.61>
3. Faure J.P., Tuech J.J., Richer J.P., Pessaix P., Arnaud J.P., Carretier M. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *J. Urol.* 2001; 165 (1): 20–22. <http://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00005>
4. Falk G.A., El-Hayek K., Morris-Stiff G., Tuthill R.J., Winans C.G. Adenoid cystic carcinoma of the base of the tongue: late metastasis to the pancreas. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2011; 2 (1): 1–3. <http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2010.08.003>
5. Gómez J.A., Sánchez A.A., Cecilia D.M., Nieto R.D., de la Rúa, J.R., Martínez A.V., Febres E.L., Ruiz J.P., Peña S.R. Uterine leiomyosarcoma metastasis to the pancreas: report of a case and review of the literature. *J. Gastrointest. Cancer.* 2012; 43 (2): 361–363. <http://doi.org/10.1007/s12029-010-9172-x>



Для корреспонденции*: Гальчина Юлия Сергеевна – 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого. Тел.: +7-926-903-23-57 (моб.). E-mail: jgalchina@gmail.com

Гальчина Юлия Сергеевна – аспирант ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9063-4565>

Карельская Наталья Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологических и магнитно-резонансных методов исследования с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Степанова Юлия Александровна – доктор мед. наук, Ученый секретарь ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

Ионкин Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>

Сташків Владислава Ивановна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>

Чжао Алексей Владимирович – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по связям с регионами ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Contact*: Yulia S. Galchina – 27, Bolshaya Serpuhovskaya str., 117997, Moscow, Russia, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Phone: +7-926-903-23-57. E-mail: jgalchina@gmail.com

Yulia S. Galchina – graduate student of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9063-4565>

Natalya A. Karelskaja – Cand. of Sci. (Med.), the senior research of X-ray and magnetic resonance studies department with ultrasound of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>

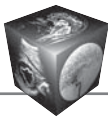
Grigory G. Karmazanovsky – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of X-ray and magnetic resonance studies department with ultrasound of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of radiology department of Pirogov Russian national research medical university, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Yulia A. Stepanova – Doct. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

Dmitry A. Ionkin – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the liver and pancreas surgery department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>

Vladislava I. Stashkiv – Resident in the specialty “radiology” of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>

Aleksey V. Chzhao – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Regional Relations of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>



Брюшная полость | Abdomen

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

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-979>

Сравнение слабительных препаратов для подготовки к КТ-колонографии при использовании схемы с полным очищением толстой кишки

© Мещеряков А.И.^{1, 2*}, Гурова Н.Ю.², Пугачева О.Г.²,
Барыков М.Р.³, Сергеев В.А.³, Морозов С.П.¹

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы; 109029 Москва, ул. Средняя Калитниковская, д.28, стр.1, Российская Федерация

² ФГБУ "Поликлиника № 3" Управления делами Президента Российской Федерации; 129090 Москва, Гроховский пер., 31, Российская Федерация

³ ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента Российской Федерации. 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр.1А, Российская Федерация

Цель исследования: выявить оптимальную схему подготовки слабительным препаратом с полным очищением кишки для пациентов, проходящих КТ-колонографию (КТК).

Материал и методы. В финальную выборку включено 118 пациентов: женщин – 81 (68,6%); медиана возраста составила 75 лет (Q1–Q3: 67,5–80 лет). 39 (33,1%) проходили подготовку слабительным препаратом натрия пикосульфатом, магния оксидом, лимонной кислотой (НП+МО+ЛК), 36 (30,5%) пациентов – 2 л полиэтиленгликоля в сочетании с аскорбиновой кислотой (2 л ПЭГ+АК), 19 (16,1%) – 3 л ПЭГ, 24 (20,3%) – 4 л ПЭГ. В остальном подготовка не отличалась во всех четырех группах. Визуальная оценка остаточного содержимого, остаточной жидкости и степени растяжения проводилась с использованием 4-балльной шкалы Лайкерта. Оценка субъективной переносимости подготовки осуществлялась по 5-балльной шкале Лайкерта.

Результаты. Статистически значимой разницы качества подготовки выявлено не было при всех вариантах подготовки. Среднее значение суммарного балла остаточного кишечного содержимого составило $46,2 \pm 2,87$ для группы НП+МО+ЛК; $46,9 \pm 2,34$ для группы ПЭГ+АК; $46,5 \pm 1,98$ для группы 3 л ПЭГ; $45,9 \pm 3,18$ для группы 4 л ПЭГ ($p > 0,05$). Медиана суммарного балла остаточной жидкости составила 36 (33–38) для группы НП+МО+ЛК; 36,5 (34–39) для группы ПЭГ+АК; 37 (36–39) для группы 3 л ПЭГ; 36 (34–40) для группы 4 л ПЭГ ($p > 0,05$). Среднее значение суммарного балла степени растяжения составило $43 \pm 4,34$ для группы НП+МО+ЛК; $44,6 \pm 3,13$ для группы ПЭГ+АК; $44,2 \pm 3,98$ для группы 3 л ПЭГ; $43,5 \pm 4,9$ для группы 4 л ПЭГ ($p > 0,05$). Была выявлена статистически значимая разница в суммарном балле переносимости подготовки у исследуемых в зависимости от вида слабительного препарата ($p = 0,001$). Суммарный балл подготовки был значительно ниже при подготовке НП+МО+ЛК при сравнении с ПЭГ+АК ($p = 0,021$), 3 л ПЭГ ($p = 0,001$) и 4 л ПЭГ ($p = 0,043$).

Заключение. Использование НП+МО+ЛК повышает переносимость подготовки к КТК с полным очищением толстой кишки и может быть рекомендовано в качестве безопасного препарата выбора, в том числе у пациентов старшей возрастной группы.

Ключевые слова: КТ-колонография, виртуальная колоноскопия, колоректальный рак, скрининг колоректального рака

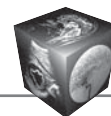
Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Мещеряков А.И., Гурова Н.Ю., Пугачева О.Г., Барыков М.Р., Сергеев В.А., Морозов С.П. Сравнение слабительных препаратов для подготовки к КТ-колонографии при использовании схемы с полным очищением толстой кишки. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 54–72.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-979>

Поступила в редакцию: 14.12.2020.

Принята к печати: 11.02.2021.

Опубликована online: 22.03.2021.



Comparison of laxatives used in CT colonography with full bowel preparation

© Andrey I. Meshcheryakov^{1, 2*}, Nadezhda Yu. Gurova², Olga G. Pugacheva²,
Mingiyan R. Barykov³, Vladislav A. Sergeev³, Sergey P. Morozov¹

¹ State Budget-Funded Health Care Institution of the City of Moscow "Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department"; 28-1, Srednyaya Kalitnikovskaya str., Moscow, 109029, Russian Federation

² Polyclinic № 3 of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation; 31, Grokhol'skiy pereulok, Moscow, 129090, Russian Federation

³ Central State Medical Academy, Management Department of the President of the Russian Federation; 19-1A, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation

Purpose. Our study aimed to identify an optimal full-cleanse bowel preparation scheme for patients undergoing CT colonography.

Material and methods. The final sample included 118 patients: 81 females (68.6%), with the median age being 75 years (IQR 675-80 years). For bowel preparation 39 (33.1%) patients used PM/Ca, 36 (30.5%) – 2 L PEG + Asc, 19 (16.1%) – 3 L PEG, 24 (20.3%) – 4 L PEG. Otherwise, the preparation did not differ in all four groups. Visual assessment of residual stool, residual fluid, and distension degree was performed using a 4-point Likert scale. The patient's subjective tolerance assessment was executed according to the survey results using a 5-point Likert scale.

Results. There were no statistically significant differences in quality of bowel preparation in all four groups. Mean value of the total residual stool score in groups was 46.2 ± 2.87 for PM/Ca; 46.9 ± 2.34 for 2 L PEG + Asc; 46.5 ± 1.98 for 3 L PEG; 45.9 ± 3.18 for 4 L PEG ($p > 0.05$). The median of the total residual fluid score in groups was 36 (33–38) for PM/Ca; 36.5 (34–39) for 2 L PEG + Asc; 37 (36–39) for 3 L PEG; 36 (34–40) for 4 L PEG ($p > 0.05$). Mean value of the total distention degree score in groups was 43 ± 4.34 for PM/Ca; 44.6 ± 3.13 for 2 L PEG + Asc; 44.2 ± 3.98 for 3 L PEG; 43.5 ± 4.9 for 4 L PEG ($p > 0.05$). There was a statistically significant difference in the patient tolerance total score, depending on the laxative ($p = 0.001$). The total preparation score was significantly lower for PM/Ca when compared with 2 L PEG + Asc. ($p = 0.021$), 3 L PEG ($p = 0.001$), and 4 L PEG ($p = 0.043$).

Conclusion. Use of PM/Ca in CTC preparation lowers the burden of full cleanse exam preparation and can be recommended as a safe laxative choice, including senior age patients.

Keywords: CT colonography, virtual colonoscopy, colorectal cancer, colorectal cancer screening

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

For citation: Meshcheryakov A.I., Gurova N.Yu., Pugacheva O.G., Barykov M.R., Sergeev V.A., Morozov S.P. Comparison of laxatives used in CT colonography with full bowel preparation. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 54–72. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-979>

Received: 14.12.2020.

Accepted for publication: 11.02.2021.

Published online: 22.03.2021.

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает 2-е место по частоте смертности и 3-е место по частоте заболеваемости среди онкологических заболеваний во всем мире [1]. Скрининг КРР с последующей полипэктомией снижает заболеваемость и смертность (на 53%) [2]. КТ-колонография (КТК) рекомендована в качестве рентгенологического метода выбора диагностики колоректальных новообразований [3] и метода скрининга КРР в группе среднего риска [4].

Одним из основных преимуществ КТК по сравнению с оптической колоноскопией (ОК) является более высокий комплайнс пациентов [5–7]. Тем не менее КТК требует специальной подготовки толстой кишки, которая из всей процедуры, согласно

проведенным ранее исследованиям, является наиболее обременительной для пациента [8, 9].

Подготовка к КТК включает в себя соблюдение диеты, применение слабительного препарата, а также выполнение маркировки остаточного кишечного содержимого (ОКС) [10, 11]. При КТК используется диета, аналогичная таковой при подготовке к ОК, и подразумевает исключение продуктов, богатых пищевыми волокнами [12]. В качестве маркировки (ОКС) используются препараты бария и йодконтрастные препараты [11]. Маркировка повышает чувствительность и специфичность КТК и является обязательным компонентом в подготовке к КТК [10, 13]. Слабительные препараты, используемые для подготовки к КТК, можно подразделить на "влажные" и "сухие".



К первым относятся препараты на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), тогда как ко вторым относятся солевые слабительные препараты (на основе пикосульфата натрия, цитрата магния, фосфата натрия) [14].

Все схемы подготовки слабительным препаратом можно подразделить на подготовку с полным очищением толстой кишки и облегченную подготовку [15]. Схемы с облегченной подготовкой лучше переносятся пациентами и повышают compliance [16, 17]. Однако использование подобных схем может снижать специфичность методики [18]. Более того, выполнение колоноскопии с целью полипэктомии в тот же день (без необходимости в повторной подготовке) возможно только при использовании схем с полным очищением толстой кишки [3].

Помимо этого в настоящее время для полного очищения толстой кишки получены хорошие результаты при использовании средств с уменьшенным объемом слабительного препарата, а именно 2 л ПЭГ в сочетании с аскорбиновой кислотой (ПЭГ+АК) [19, 20] и комбинированным слабительным препаратом (натрия пикосульфат, магния оксид, лимонная кислота (НП+МО+ЛК)) [21].

В нашем учреждении в качестве стандартной схемы использовалось 4 варианта подготовки слабительным препаратом с полным очищением: 4 л ПЭГ, 3 л ПЭГ, 2 л ПЭГ+АК и комбинированным препаратом (НП+МО+ЛК). По нашим данным, на момент написания данной статьи не проводилось исследования, сравнивающего данные схемы подготовки, а также нет ни одного исследования, посвященного применению НП+МО+ЛК при КТК. Цель данного исследования – выявление оптимальной схемы подготовки слабительным

препаратом с полным очищением толстой кишки для пациентов, проходящих КТК в амбулаторных условиях.

Цель исследования

Выявить оптимальную схему подготовки слабительным препаратом с полным очищением кишки для пациентов, проходящих КТК в амбулаторных условиях.

Материал и методы

Дизайн исследования

Наше ретроспективное исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Как было сказано выше, в нашем учреждении использовалось 4 схемы подготовки слабительным препаратом с полным очищением толстой кишки, а именно 4 л ПЭГ, 3 л ПЭГ, 2 л ПЭГ+АК и комбинированным препаратом (НП+МО+ЛК). В остальном подготовка не отличалась во всех схемах и описана далее.

В исследование включены пациенты, которые прошли КТК в период с августа 2017 г. по март 2020 г. с целью скрининга КРР. Критериями включения являлись: подготовка одним из изучаемых слабительных препаратов, выполненная маркировка ОКС и наличие заполненной анкеты по результатам исследования.

Критериями исключения являлись: наличие у пациента симптомов, подозрительных на КРР, клинического диагноза наследственного полипоза толстой кишки, наследственного неполипозного КРР, воспалительных заболеваний толстой кишки, хирургического лечения по поводу КРР, аллергии на один из препаратов подготовки, йодконтрастные препараты, а также гиосцина бутилбромид (рис. 1).

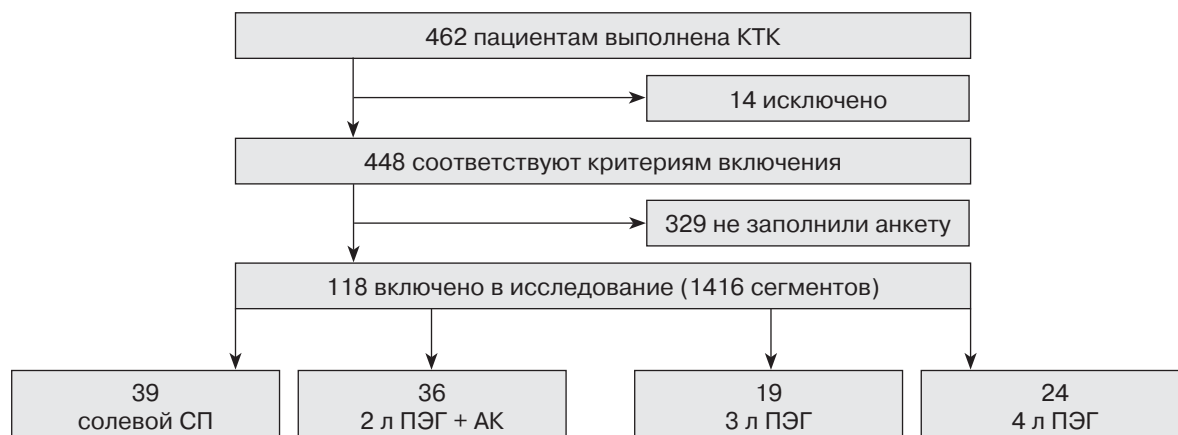
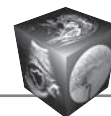


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование. НП+МО+ЛК – натрия пикосульфат, магния оксид, лимонная кислота; 2 л ПЭГ+АК – полиэтиленгликоль (макрогол 3350) 2 л в сочетании с аскорбиновой кислотой; 3 л ПЭГ – полиэтиленгликоль (макрогол 4000) 3 л; 4 л ПЭГ – полиэтиленгликоль (макрогол 4000) 4 л.



Подготовка к исследованию

Подготовка пациентов к исследованию включала в себя диету, подготовку слабительным препаратом, маркировку ОКС. Пациентам была рекомендована бесшлаковая диета в течение трех дней до исследования, которая подразумевала исключение из рациона всей богатой пищевыми волокнами пищи (в том числе фрукты, овощи, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые каши и пр.). Накануне исследования рекомендовался отказ от приема твердой пищи и прием прозрачных жидкостей.

Подготовка слабительным препаратом осуществлялась накануне исследования одним из четырех исследуемых препаратов: 4 л ПЭГ, 3 л ПЭГ, 2 л ПЭГ+АК и НП+МО+ЛК, согласно инструкциям (табл. 1).

Маркировка кишечного содержимого выполнялась водным раствором йодконтрастного препарата йогексол с концентрацией йода 350 мг/мл в объеме 50 мл, разведенного в 500 мл воды. Раствор принимался в два приема накануне исследования (в 17 ч и на ночь).

Растяжение кишки и параметры сканирования

Все пациенты проходили КТК между 9:00 и 11:00 утра. За час до исследования пациенты принимали спазмолитический препарат: гиосцина бутилбромид в дозе 10 мг. Растяжение толстой кишки производилось комнатным воздухом. Контроль степени растяжения осуществлялся в соответствии с переносимостью пациента и изображениями локализатора. Исследования выполнялись без внутривенного контрастного усиления. Сканирование проводилось в двух положениях – лежа на спине и на

животе. При отсутствии адекватного растяжения в двух положениях проводилось дополнительное сканирование в положении лежа на боку. Исследования выполнялись на двух компьютерных томографах (GE Lightspeed 16 и GE Lightspeed VCT 64, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) с применением протокола низкодозного сканирования: 120 кВ (140 кВ для тучных пациентов), 50–75 мАс, с модуляцией тока по оси Z. Коллимация детектора 64 × 0,625 мм, время ротации трубки 0,6 с, шаг 1,375, толщина реконструируемых срезов 1,25 мм.

Оценка качества подготовки и интерпретация результатов КТК

Изображения обрабатывались рентгенологами с опытом интерпретации КТК 2–10 лет на рабочей станции KT (Advantage Workstation 4.5 GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) с помощью специального программного обеспечения для обработки КТК (ColonVicar).

Оценка качества подготовки проводилась на двумерных реконструкциях при широкой (ширина 2000 HU, уровень 0 HU) и узкой (ширина 400 HU, уровень 40 HU) установке окна.

Качество подготовки оценивалось визуально по следующим критериям: наличие и объем ОКС, наличие и объем остаточной жидкости, степень растяжения. Дополнительно оценивалась плотность маркировки остаточного содержимого в единицах Хаунсфилда. Также проводилась субъективная оценка качества подготовки.

Визуальная оценка остаточного содержимого, остаточной жидкости и степени растяжения проводилась по модифицированной, ранее предложенной схеме [22, 23] с использованием 4-балль-

Таблица 1. Схемы подготовки слабительными препаратами

Слабительный препарат	Схема подготовки
Натрия пикосульфат, магния оксид, лимонная кислота (НП+МО+ЛК)	Содержимое одного пакетика растворяют в 150 мл воды. Содержимое первого пакетика принимают между 16 и 18 ч, запивая не менее 5 стаканами по 250 мл воды или прозрачной жидкости. Содержимое второго пакетика принимают на ночь (22–24 ч), запивая не менее 3 стаканами (250 мл) воды или прозрачной жидкости
Полиэтиленгликоль (макрогол 3350) 2 л в сочетании с аскорбиновой кислотой (2 л ПЭГ+АК)	Содержимое пакетиков А и Б разводят в 1 воды. Первый литр раствора препарата принимают между 19 и 20 ч; второй литр между 21 и 22 ч. После каждого принятого литра препарата выпивают 500 мл воды или прозрачной жидкости
Полиэтиленгликоль (макрогол 4000) 3 л (3 л ПЭГ)	Содержимое пакета растворяют в 200 мл воды непосредственно перед применением. Раствор применяют из расчета 15 пакетов с интервалом 20 мин. Рекомендуемые часы приема препарата с 17 до 22 ч
Полиэтиленгликоль (макрогол 4000) 4 л (4 л ПЭГ)	Перед применением содержимое 1 пакета растворяют в 1 л воды. 4 л раствора принимают вечером, накануне исследования

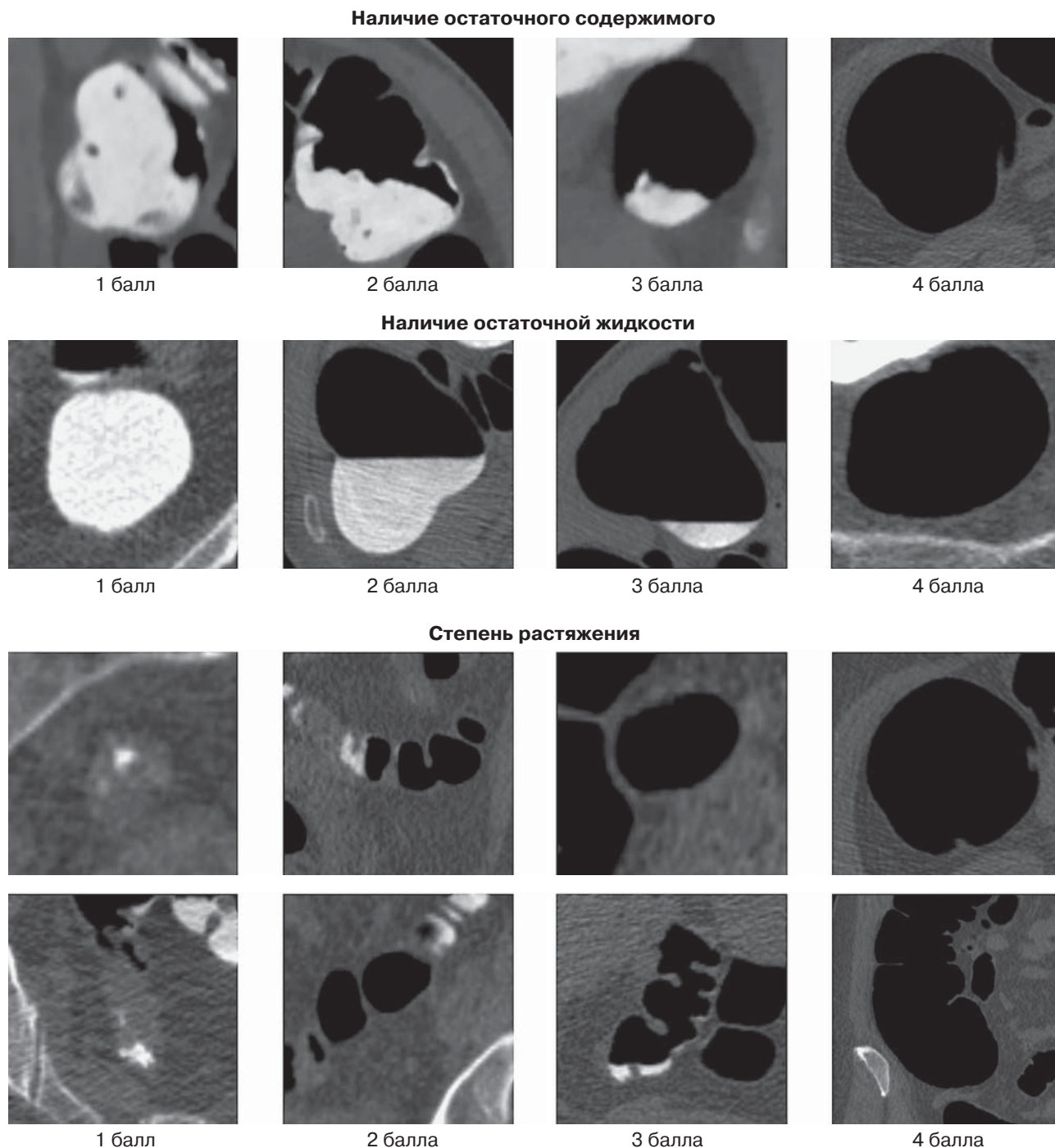
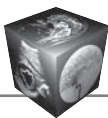
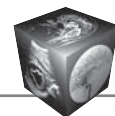


Рис. 2. Шкала Лайкерта для визуальной оценки качества подготовки.

ной шкалы Лайкерта, где 1 балл соответствовал большому количеству остаточного содержимого, полному заполнению просвета кишки остаточной жидкостью и полному отсутствию растяжения кишки соответственно, 4 балла – полному отсутствию содержимого и жидкости, максимальному растяжению просвета кишки соответственно

(рис. 2). Все параметры оценивались для каждого сегмента кишки: слепой, восходящей ободочной, поперечной ободочной, нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой в двух положениях сканирования (на спине и на животе). Далее вычислялся суммарный балл качества подготовки для каждого пациента. Максимальный возможный балл 48 соот-



ветствовал наилучшей возможной подготовке, минимальный возможный балл 12 – наихудшей подготовке. Для каждого из параметров оценка 1 балл соответствовала некачественной подготовке.

Чтобы обеспечить максимальную объективность и воспроизводимость интерпретации, критерии качества изображения были представлены на специальном тренинге. Тренинг состоял из пяти репрезентативных случаев для каждого из параметров.

Оценка субъективной переносимости подготовки

Всем пациентам, проходившим КТК, предлагалось заполнить анкету на 3–7-й день после процедуры. Такой интервал был выбран с целью минимизации влияния самой процедуры на ответы, касающиеся тяжести подготовки. Анкета включала вопросы по подготовке к исследованию и самой процедуре исследования и была составлена согласно рекомендованному опроснику для оценки переносимости подготовки [24]. Тяжесть подготовки оценивалась по следующим параметрам: субъективная тяжесть подготовки в целом, боль в животе, тошнота и рвота, головная боль и головокружение, чувство вздутия, нарушение сна, а также частота стула. Оценка всех параметров осуществлялась с помощью 5-балльной шкалы Лайкерта, где 1 балл соответствовал наименее выраженным ощущениям, а 5 баллов – максимальным. Далее вычислялся суммарный балл субъективной переносимости для каждого пациента. Минимально возможная сумма баллов переносимости 9 соответствовала наиболее легкой подготовке, максимально возможная 45 – наиболее тяжелой подготовке. Также отдельно оценивалась субъективная тяжесть подготовки к исследованию.

Статистический анализ

Необходимый размер выборки был рассчитан по формуле Лера (при заданной мощности исследования 80%). Сравнение демографических данных и общих характеристик пациентов в группах проводилось с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса после подтверждения отличного от нормального распределения и с помощью критерия χ^2 Пирсона для категориальных данных. В качестве методики сравнения суммарного балла степени растяжения и ОКС применялся F-критерий Фишера, а для суммарного балла остаточной жидкости и суммарного балла тяжести подготовки – непараметрический критерий Краскела–Уоллиса и апостериорные тесты к нему. Для выявления разницы в субъективной тяжести подготовки после подтверждения нормальности распределения использовался F-критерий Уэлча и post-hoc тест Геймса–Хауэлла. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Все расчеты проводились с использованием программного обеспечения для статистики Jamovi, версия 1.2.27.

Результаты

В финальную выборку включено 118 пациентов: женщин – 81 (68,6%), мужчин – 37 (31,4%); медиана возраста составила 75 лет (Q_1 – Q_3 : 67,5–80 лет). 39 (33,1%) пациентов проходили подготовку слабительным препаратом НП+МО+ЛК, 36 (30,5%) пациентов – 2 л ПЭГ+АК, 19 (16,1%) – 3 л ПЭГ, 24 (20,3%) – 4 л ПЭГ. Статистически значимых различий между группами не было выявлено (табл. 2).

В группе подготовки НП+МО+ЛК крупные полипы и КРР были выявлены у 2 (5,1%) пациентов, дивертикулярная болезнь – у 16 (41%). В группе подготовки 2 л ПЭГ+АК крупные полипы и КРР так-

Таблица 2. Основные характеристики включенных в исследование пациентов

Параметр	Группа НП+МО+ЛК	Группа 2 л ПЭГ+АК	Группа 3 л ПЭГ	Группа 4 л ПЭГ	p
Характеристики пациентов					
Соотношение мужчин и женщин	12:27	9:27	6:13	6:11	>0,05
Возраст Me (Q_1 – Q_3), годы	76 (67–79,5)	74,5(70–79,5)	75 (67–79,5)	75 (68–81)	>0,05
<65 лет	8 (20,5%)	4 (11,1%)	3 (15,8%)	4 (16,7%)	>0,05
≥65 лет	31 (79,5%)	32 (88,9%)	16 (84,2%)	20 (83,3%)	>0,05
Ранее выполнялась колоноскопия (%)	26 (66,7%)	26 (72,2%)	19 (47,4%)	16 (66,7%)	>0,05
Выявленная при КТК патология					
Мелкие полипы (6–9 мм)	5	6	2	2	>0,05
Крупные полипы (≥10 мм)	2	2	1	2	>0,05
КРР	0	0	0	1	>0,05
Дивертикулы	16	14	11	8	>0,05



же были обнаружены у 2 пациентов (5,9%), тогда как дивертикулярная болезнь – у 14 (38,9%). Среди пациентов, проходивших подготовку 3 л ПЭГ, крупные полипы и КРР также были обнаружены у 1 (9,6%), а дивертикулярная болезнь – у 11 (57,9%) пациентов. Наконец, при подготовке 4 л ПЭГ крупные полипы и КРР были обнаружены у 3 (8,7%) пациентов, дивертикулярная болезнь – у 8 (34,8%). Данные о последующей колоноскопии не собирались, так как это выходило за рамки исследования.

77 пациентов уже проходили колоноскопию в прошлом. Статистически значимых различий для этого показателя также не было выявлено ($p > 0,05$). В группе с подготовкой НП+МО+ЛК колоноскопия ранее выполнялась у 26 (66,7%) пациентов, в группе с подготовкой 2 л ПЭГ+АК также у 26 (72,2%), в группе с подготовкой 3 л ПЭГ – у 19 (47,4%), в группе с подготовкой 4 л ПЭГ – у 16 (66,7%) пациентов.

Ни одного побочного явления при подготовке и при проведении КТК зафиксировано не было.

Качество подготовки

Статистически значимой разницы качества подготовки при визуальной оценке не было выявлено ни при одном из вариантов подготовки слабительными препаратами. В частности, не было выявлено разницы в оценке остаточного содержимого: среднее значение суммарного балла ОКС составило $46,2 \pm 2,87$ для группы НП+МО+ЛК; $46,9 \pm 2,34$ для группы 2 л ПЭГ+АК; $46,5 \pm 1,98$ для группы 3 л ПЭГ; $45,9 \pm 3,18$ для группы 4 л ПЭГ ($p > 0,05$) (рис. 3). Также не было выявлено статистической разницы в объеме остаточной жидкости и степени растяжения. Медиана суммарного балла остаточной жидкости составила 36 (33–38) для группы НП+МО+ЛК; 36,5 (34–39) для группы 2 л

ПЭГ+АК; 37 (36–39) для группы 3 л ПЭГ; 36 (34–40) для группы 4 л ПЭГ ($p > 0,05$). Среднее значение суммарного балла степени растяжения составило $43 \pm 4,34$ для группы НП+МО+ЛК; $44,6 \pm 3,13$ для группы 2 л ПЭГ+АК; $44,2 \pm 3,98$ для группы 3 л ПЭГ; $43,5 \pm 4,9$ для группы 4 л ПЭГ ($p > 0,05$) (табл. 3).

Были получены статистически значимые различия плотности маркировки остаточной жидкости у исследуемых в зависимости от варианта подготовки слабительным препаратом ($p < 0,005$). При сравнении групп попарно было установлено, что плотность остаточной жидкости ниже при использовании 4 л ПЭГ, чем при использовании НП+МО+ЛК ($p = 0,012$). В остальных группах различия в результатах плотности остаточной жидкости получились статистически незначимы ($p > 0,05$).

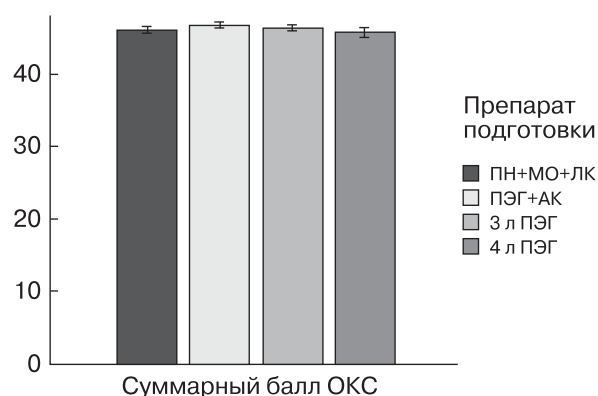
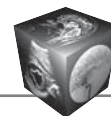


Рис. 3. Линейная диаграмма качества подготовки на основе суммарного балла остаточного кишечного содержимого. Не было выявлено статистически значимых различий между подготовкой натрия пикосульфат, магния оксид, лимонная кислота (НП+МО+ЛК), 2 л в сочетании с аскорбиновой кислотой (ПЭГ+АК), полиэтиленгликоль 3 л (3 л ПЭГ) и полиэтиленгликоль 4 л (4 л ПЭГ) ($p > 0,05$).

Таблица 3. Сравнение параметров качества подготовки

Параметр	Группа НП+МО+ЛК	Группа 2 л ПЭГ+АК	Группа 3 л ПЭГ	Группа 4 л ПЭГ	p
Суммарный балл ОКС (M ± SD)	46,2 ± 2,87	46,9 ± 2,34	46,5 ± 1,98	45,9 ± 3,18	>0,05
Суммарный балл остаточной жидкости (Me Q1–Q3)	36 (33–38)	36,5 (34–39)	37 (36–39)	36 (34–40)	>0,05
Суммарный балл степени растяжения (M ± SD)	43 ± 4,34	44,6 ± 3,13	44,2 ± 3,98	43,5 ± 4,9	>0,05
Плотность остаточной жидкости (Me Q1–Q3)	505 (371–746)	724 (488–831)	1038 (716–1272)	816 (619–985)	<0,005* $p_{1-4} = 0,012^*$

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).



Переносимость подготовки

Была выявлена статистически значимая разница в суммарном балле переносимости подготовки у исследуемых в зависимости от вида слабительного препарата ($p = 0,001$). Суммарный балл подготовки был значительно ниже при подготовке НП+МО+ЛК при сравнении с 2 л ПЭГ+АК ($p = 0,021$), 3 л ПЭГ ($p = 0,001$) и 4 л ПЭГ ($p = 0,043$) (рис. 4).

Подготовка была названа как очень сложная в 1 (2,6%) случае при применении НП+МО+ЛК, в 5 (13,9%) случаях при подготовке 2 л ПЭГ+АК, в 6 (31,6%) случаях при 3 л ПЭГ и в 5 (20,8%) случаях при использовании 4 л ПЭГ.

Разница субъективной сложности подготовки была статистически значимой между изучаемыми слабительными препаратами ($p < 0,001$). При сравнении групп попарно было установлено, что субъективная сложность подготовки существенно ниже при подготовке НП+МО+ЛК, чем при подготовке 2 л ПЭГ+АК ($p = 0,016$) (табл. 4).

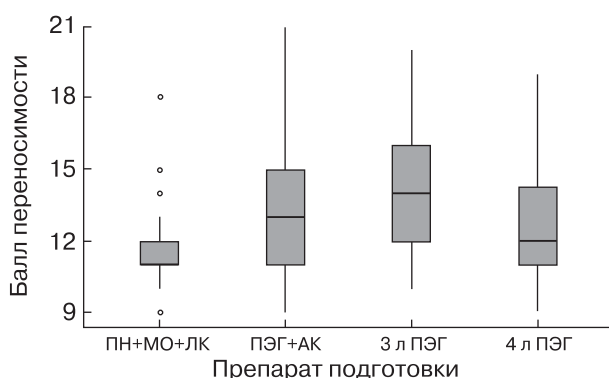


Рис. 4. Диаграмма суммарного балла переносимости. Переносимость подготовки натрия пикосульфат, магния оксид, лимонная кислота (НП+МО+ЛК) значительно лучше, чем подготовки полиэтиленгликоль 2 л в сочетании с аскорбиновой кислотой (2 л ПЭГ+АК), полиэтиленгликоль 3 л (3 л ПЭГ) и полиэтиленгликоль 4 л (4 л ПЭГ) ($p = 0,001$).

Обсуждение

В нашем исследовании наилучшие показатели переносимости были получены для исследуемых, проходивших подготовку комбинированным солевым слабительным препаратом (НП+МО+ЛК) по сравнению с остальными слабительными средствами (2 л ПЭГ+АК, 4 л ПЭГ и 3 л ПЭГ).

По нашим данным, настоящее исследование первое, изучающее применение НП+МО+ЛК при КТК, а также сравнивающее данные 4 схем подготовки.

В данном исследовании мы провели сравнение четырех слабительных препаратов для подготовки КТК с полным очищением толстой кишки, два из которых представляли классические схемы подготовки (4 л ПЭГ и 3 л ПЭГ), один препарат с уменьшенным объемом на основе макрогола (2 л ПЭГ+АК) и один осмотический комбинированный слабительный препарат (НП+МО+ЛК). За исключением слабительного препарата, схема подготовки была идентичная во всех группах.

При всех вариантах качество подготовки оставалось на одинаково высоком уровне: суммарный балл ОКС, остаточной жидкости и степени растяжения располагался в диапазоне между 36 и 47 баллами из 48 возможных при всех схемах подготовки и не различался статистически между группами. Качество подготовки соответствовало полному очищению толстой кишки, что позволяло провести при необходимости колоноскопию в тот же день (рис. 5).

Предыдущие исследования показали лучшую переносимость НП+МО+ЛК по сравнению с препаратами на основе ПЭГ при подготовке к колоноскопии [21, 25, 26]. Наше исследование подтверждает эти данные: лучшая переносимость НП+МО+ЛК при подготовке к КТК. При этом переносимость была лучше как по сравнению с классическими схемами подготовки (3 л ПЭГ и 4 л ПЭГ ($p = 0,001$, $p = 0,043$ соответственно)), так и со схемой с уменьшенным объемом слабительного препарата (2 л ПЭГ+АК ($p = 0,021$)).

Таблица 4. Сравнение параметров субъективной переносимости подготовки

Параметр	Группа НП+МО+ЛК	Группа 2 л ПЭГ+АК	Группа 3 л ПЭГ	Группа 4 л ПЭГ	p
Суммарный балл переносимости (Me Q ₁ –Q ₃)	11 (11–12)	13 (11–15)	14 (12–16)	12 (11–14,3)	0,001* p ₁₋₂ = 0,021* p ₁₋₃ = 0,001* p ₁₋₄ = 0,043*
Субъективная сложность подготовки (M ± SD)	1,28 ± 0,51	1,72 ± 0,7	2,11 ± 0,86	1,75 ± 0,99	<0,001* p ₁₋₂ = 0,016*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

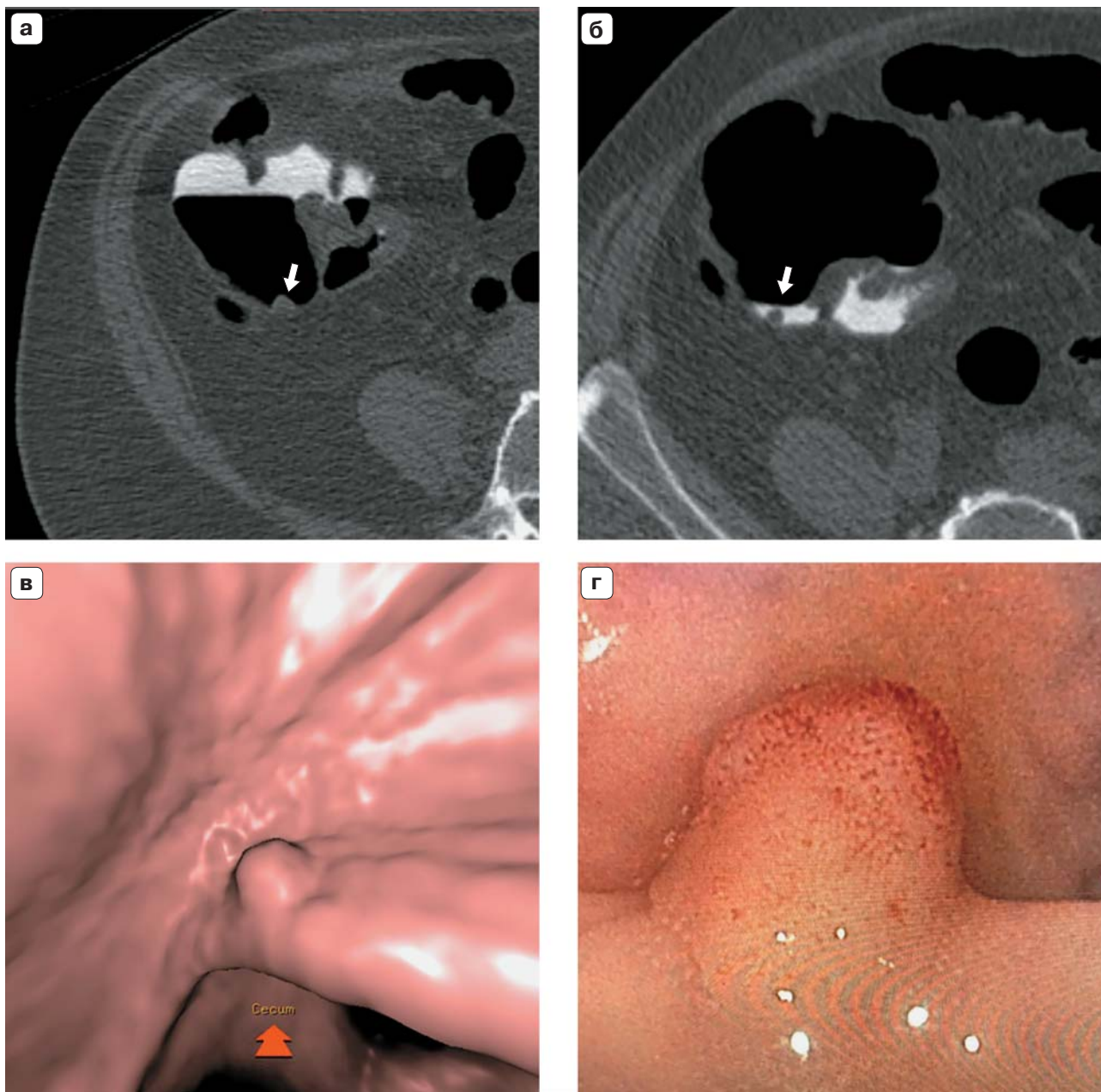
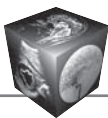
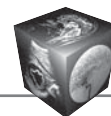


Рис. 5. Эндоскопическая колоноскопия и КТК, выполненные в один и тот же день у пациента, проходившего подготовку препаратом полиэтиленгликоль в сочетании с аскорбиновой кислотой в объеме 2 л с полным очищением толстой кишки. Аксиальный срез в положении пациента лежа на животе (**а**): визуализируется полип восходящей кишки, расположенный рядом с баугиниевой заслонкой, размером 8 мм (стрелка). При сканировании в положении лежа на спине (**б**) полип скрыт под слоем маркированной жидкости (стрелка). При изменении положения тела смещаемость полипа отсутствует. VRT-реконструкция в режиме эндоскопического окна (**в**). Красной стрелкой указывается направление движения виртуального эндоскопа в сторону слепой кишки. Полип был подтвержден при эндоскопической колоноскопии (**г**) с последующей полипэктомией в тот же день. Гистологическая верификация: аденома.



Помимо этого в нашем исследовании было выявлено, что вид слабительного препарата влияет на плотность маркировки остаточной жидкости. Несмотря на то что средняя плотность маркировки превышала рекомендованные 500 HU при всех вариантах подготовки, при использовании слабительного НП+МО+ЛК плотность была статистически значимо ниже, чем при 4 л ПЭГ ($p = 0,012$). Плотность остаточной жидкости была также выше при использовании 3 л ПЭГ и 2 л ПЭГ+АК по сравнению с НП+МО+ЛК, однако статистически значимых различий получено не было. Данный факт необходимо учитывать при подготовке препаратом НП+МО+ЛК и, вероятно, необходимо оптимизировать схему маркировки ОКС. Одним из возможных решений данной проблемы является замена двукратного приема контрастного препарата на однократный, другим – увеличение объема контрастного препарата, однако последнее приведет к увеличению стоимости подготовки. Гипотеза преимуществ однократного приема контрастного препарата над двукратным требует подтверждения в дальнейших экспериментах.

В нашем исследовании не было получено статистически значимых различий между подготовкой 2 л ПЭГ+АК по сравнению с 3 л ПЭГ и 4 л ПЭГ, в отличие от ранее опубликованных [19, 20]. Данный факт, вероятно, связан с объемом выборки, однако это также может косвенно служить подтверждением лучшей переносимости НП+МО+ЛК.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer-related death and takes the third place of incidence among all human cancers in the world [1]. CRC screening, followed by polypectomy, decreases the risk of morbidity and mortality by 53% [2]. Computed-tomographic colonography (CTC) is a recommended radiological examination of choice for the diagnosis of colorectal neoplasia [3] and a method for CRC screening in the intermediate-risk group [4].

One of CTC's primary advantages compared with optical colonoscopy (OC) is the higher patient compliance [5–7]. Nevertheless, according to previous research, CTC requires a special bowel preparation, which is the most burdensome part of the whole procedure for patients [8, 9].

CTC preparation includes following a special diet, cathartics, and fecal tagging (FT) [10, 11]. CTC requires the same diet as in OC preparation and means

Работа T.G. Gweon и соавт. доказала безопасность приема НП+МО+ЛК в отношении нарушения электролитного баланса и гемодинамических показателей при подготовке к колоноскопии [21]. В нашем исследовании 31 (79,5%) пациент из группы НП+МО+ЛК был в возрастной группе 65 лет и старше. Ни одного побочного явления отмечено не было, что может свидетельствовать о безопасности применения данного препарата в старшей возрастной группе.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это ретроспективный характер. Во-вторых, относительно небольшой объем выборок. Также в нашем исследовании не проводился анализ чувствительности и специфичности для выявления полипов и КРР, однако схема подготовки при настоящем исследовании не отличалась от опубликованной ранее [13], что может гарантировать ту же диагностическую точность.

Заключение

Использование НП+МО+ЛК при подготовке к КТК повышает переносимость подготовки к исследованию с полным очищением толстой кишки и может быть рекомендовано в качестве безопасного препарата выбора, в том числе у пациентов старшей возрастной группы. Улучшение переносимости подготовки является важным достижением, так как может увеличить охват пациентов скринингом КРР.

excluding fiber-rich products [12]. Iodine and barium contrast agents are used for tagging in OC [11]. Fecal tagging increases CTC's sensitivity and specificity and is mandatory for CTC preparation [10, 13].

The laxatives used for CTC preparation can be classified as "wet" and "dry", the former being based on polyethylene glycol (PEG), the latter being saline cathartics such as sodium picosulfate, magnesium citrate, and sodium phosphate [14].

All cathartic preparation schemes can be divided into full cleanse and limited bowel preparation [15]. Limited preparation schemes are less burdensome for patients and have a higher compliance rate [16, 17]. But using these schemes can decrease specificity [18]. Moreover, same-day colonoscopy for polypectomy with no need for a second cleansing can be performed only when using a full-preparation scheme [3].

Besides, currently, good results in full bowel cleansing have been achieved with low volume laxative prescription, such as 2 L PEG combined with



ascorbic acid (PEG + Asc) [19, 20] and a combined laxative (sodium picosulfate, magnesium oxide, citric acid (PM/Ca) [21].

We have used 4 variations of the full cathartic bowel cleaning as a standard scheme in our institution: 4 L PEG, 3 L PEG, 2 L PEG + Asc, and a combined laxative (PM/Ca).

To our knowledge, by the time of writing this article, there had been no research comparing those preparation schemes as well as no published data of using PM/Ca for CTC.

The purpose of this study was to identify an optimal full-cleanse bowel preparation scheme for patients undergoing CTC on an out-patient basis.

Purpose

To identify an optimal full-cleanse bowel preparation scheme for patients undergoing CTC on an out-patient basis.

Material and methods

The final sample included 118 patients: women – 81 (68.6%); men – 37 (31.4%); the median age was 75 years (IQR 67.5–80 years). 39 (33.1%) underwent laxative preparation with sodium picosulfate, magnesium oxide, citric acid (PM/Ca), 36 (30.5%) patients – 2 L polyethylene glycol in combination with ascorbic acid (2 L PEG + Asc), 19 (16.1%) – 3 L PEG, 24 (20.3%) – 4 L PEG. In other respects, the preparation did not differ in all four groups. Visual assessment of residual stool, residual fluid, and distension degree was performed using a 4-point Likert scale. The patient's subjective tolerance was assessed according to the results of the survey on days 3–7 after the procedure according to a 5-point Likert scale.

Study design

The local ethics committee has approved our retrospective research. As mentioned above, we used 4 full bowel prep schemes in our institution, namely 4 L PEG, 3 L PEG, 2 L PEG + Asc, and a combined laxative (PM/Ca). The rest of the preparation was the same in all schemes and is described below.

Our study includes patients who have undergone CTC from August 2017 to March 2020 for CRC screening purposes. Inclusion criteria were: preparation using one of the studied laxatives, RF tagging, and a filled post-test questionnaire.

Exclusion criteria were: patients having symptoms suspicious for CRC, clinically diagnosed familial adenomatous polyposis, familial nonpolyposis CRC, inflammatory bowel disease, surgically treated CRC, previous allergic reaction to one of the preparation agents or iodine-containing contrast agent, and hyoscine butylbromide (Fig. 1).

Bowel preparation

Participants were prepared with a diet, laxative, and residue fecal tagging. A low-residue diet was recommended 3 days before the study, meaning excluding fiber-rich products (including fruits, vegetables, wholewheat bread, cereal, etc.). Clear liquids intake and no solid food all day were recommended on the day before the examination.

One of 4 studied laxatives was prescribed for bowel preparation the day before the examination: 4 L PEG, 3 L PEG, 2 L PEG + Asc, and PM/Ca as instructed (Table 1).

A water solution of iohexol with 350 mg of iodine per mL (50 ml mixed with 500 ml of water) was used

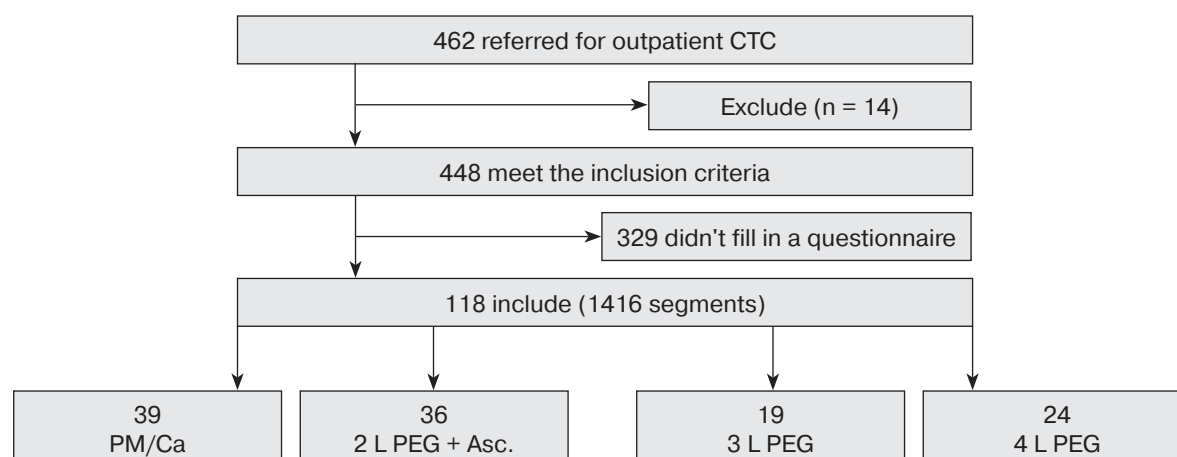
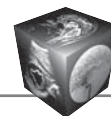


Fig. 1. Scheme of study participants inclusion. PM/Ca – sodium picosulfate, magnesium oxide, citric acid; 2 L PEG + Asc – polyethylene glycol (macrogol 3350) 2 L plus ascorbic acid; 3 L PEG – polyethylene glycol (macrogol 4000) 3 L; 4 L PEG – polyethylene glycol (macrogol 4000) 4 L.

**Table 1.** Bowel preparation scheme

Laxative	Preparation scheme
Sodium picosulfate, magnesium oxide, citric acid (PM/Ca)	Contents of the 1st pack are mixed with 150 ml of water. This solution must be ingested between 4 PM and 6 PM with no less than 5 glasses (250 ml) of water or clear liquid taken after. The 2 nd pack's contents must be diluted the same way and ingested before sleep (10 PM – 00 AM) with no less than 3 glasses (250 ml) of water or clear liquid taken after
Polyethylene glycol (macrogol 3350) 2L plus ascorbic acid (2 L PEG + Asc)	Contents of pack A and B are mixed with 1 liter of water. This solution's first liter must be taken between 7 and 8 PM, second liter – between 9 PM and 10 PM. 500 ml of water or clear liquid must be taken after every ingested liter of this solution
Polyethylene glycol (macrogol 4000) 3L (3L PEG)	Contents of one pack are mixed with 200 ml of water before use. A total of 15 packs must be ingested with 20 min. interval from 5 PM to 10 PM
Polyethylene glycol (macrogol 4000) 4L (4L PEG)	Contents of one pack should be dissolved in 1 liter of water before ingestion. 4 L of this solution must be taken in the evening before the day of the examination

for residue stool tagging. The solution was ingested in two steps (at 5 PM and before sleep).

Bowel distension and scan parameters

All the patients have undergone CTC between 9 AM and 11 AM. An hour before the exam, a spasmolytic was prescribed: 10 mg of hyoscine butylbromide.

Room air was administered to achieve colonic distension. The rate of distension was controlled with regard to patient discomfort and scout radiographs. No intravenous contrast medium was injected. Both supine and prone position scans were obtained. In case of inadequate distension in those positions additional decubitus scans were added.

The studies were performed on two CT scanners: GE Lightspeed 16 and GE Lightspeed VCT 64, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) using the low-dose scan protocol: 120 kV (140 kV for obese patients), effective tube current of 50–75 mAs with Z-plane current modulation, detector collimation 64×0.625 mm, 0.6 s. tube rotation time, 1.375 pitch, 1.25 mm slice thickness images reconstruction.

Assessment of bowel preparation and CTC data interpretation

The scan data was interpreted by radiologists with 2 to 10 years of experience in CT abdominal imaging (Advantage Workstation 4.5 GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) using dedicated CTC interpretation software (ColonVicar).

Evaluation of bowel preparation was accomplished using 2D multiplanar reconstructions with a wide (2000 HU width, 0 HU center) and narrow (400 HU, 40 HU center) window width.

We have used the following categories for bowel preparation evaluation: presence and volume of re-

sidual stool, presence, and volume of residual fluid, adequacy of distension. Additionally, we have evaluated the fecal tagging density in Hounsfield units, as well as having done the subjective bowel preparation evaluation.

We have used a modified, former suggested scheme in the assessment of residual stool, fluid, and adequacy of distension [22, 23] following a 4-point Likert scale, where 1 point corresponded to the maximum volume of residual stool, full-filling of colon lumen with residual fluid and no colon distension, whereas 4 points corresponded to no residual stool and fluid and maximal colon distension respectively (Fig. 2).

Every colonic segment has been assessed with these parameters in both supine and prone positions: caecum, ascending, transverse, descending, sigmoid, and rectum. Next, a total score of preparation quality was calculated for every patient. The maximum score of 48 points corresponded to excellent preparation, a minimum score of 12 points – to inadequate preparation. A 1-point mark for every parameter corresponded to the least adequate preparation.

The criteria of image quality were presented on a special training in order to provide maximum objectivity and repeatability of assessment. The training consisted of five representative cases for each parameter.

Patient tolerability of bowel preparation assessment

All the patients who have undergone CTC were suggested to fill a questionnaire in 3 to 7 days after the examination. Such an interval had been chosen to minimize the influence of the examination itself on the answers related to the preparation burden. The questionnaire included questions concerning the exam

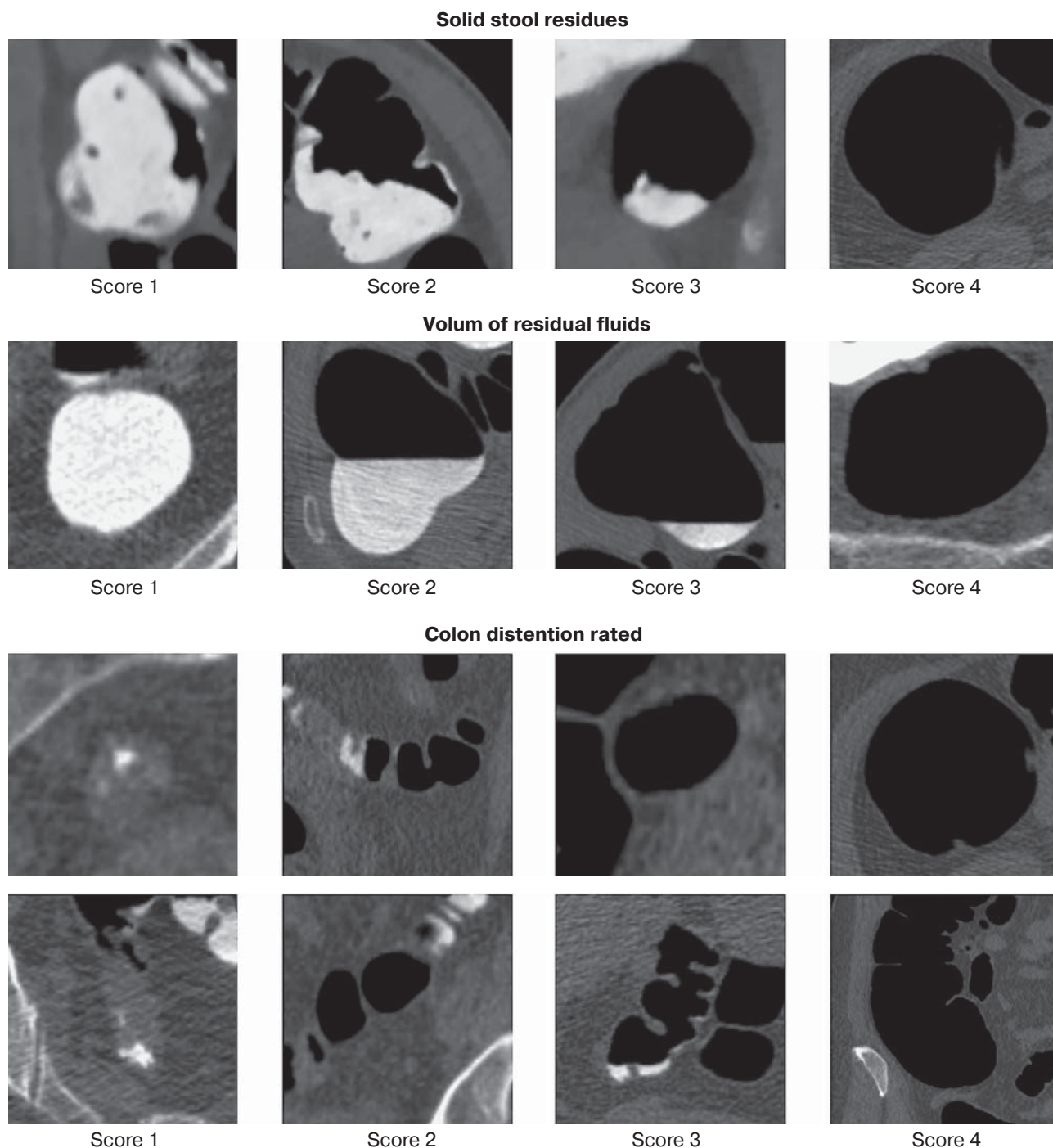
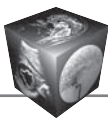
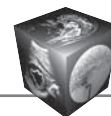


Fig. 2. Likert scale for visual assessment of preparation quality.

preparation and the examination and was composed according to the recommended bowel preparation tolerability questionnaire [24]. Preparation burden was assessed following the next parameters: subjective burden as a whole, abdominal pain, nausea and vomiting, headache and dizziness, bloating, sleep disturbances, and stool frequency. All of the parameters were assessed using a five-point Likert scale

with 1 point corresponding to the least burden and 5 point – maximum burden. Next, the points of personal tolerability were summarized for every patient.

A minimum possible sum of tolerability points of 9 corresponded to the least burdensome preparation, a maximum possible of 45 – to the most burdensome preparation. Likewise, the subjective burden of exam preparation was assessed.



Statistical analysis

The necessary sample size was calculated using Lehr's formula (with study power set to 80%). Comparison of demographic data and common patients' characteristics in groups was made with Kruskal-Wallis nonparametric criterion after the differing from normal distribution has been confirmed and using Pearson's χ criterion for categorical data.

Fisher's F-criterion was used as a method of comparison for the total score of distension ratio and residue stool points, and the Kruskal-Wallis nonparametric criterion with post-hoc tests was used for summarizing points of residue fluid and preparation burden.

Welch F-criterion and Games-Howell post-hoc test were used to determine the difference in subjective preparation burden evaluation after the normality of distribution has been confirmed. P-value <0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using Jamovi statistical software (version 1.2.27).

Results

The final sample included 118 patients: 81 females (68.6%), 37 males (31.4%) with median age being 75 years (IQR 67.5-80 years). For bowel preparation 39 (33.1%) patients had been prescribed PM/Ca, 36 (30.5%) patients – 2 L PEG + Asc, 19 (16.1%) – 3 L PEG, 24 (20.3%) – 4 L PEG. No statistically significant differences between groups were revealed (Table 2).

In the PM/Ca preparation group, large polyps and CRC were found in two cases (5.1%), a diverticular disease in 16 cases (41%). In the 2 L PEG + Asc group, large polyps and CRC also were found in two cases (5.9%), whereas diverticular disease in 14 cases

(38.9%). Among the patients prescribed 3 L PEG for preparation, large polyps and CRR were found in one case (9.6%), and diverticular disease in 11 cases (57.9%). Finally, in the 4 L PEG preparation group, large polyps and CRC were found in 3 cases, a diverticular disease in 8 (34.8%). No data on following colonoscopy was gathered as it exceeded this study's bounds.

77 patients had undergone colonoscopy sometime before the exam. No statistically significant difference for this rate has been found as well ($p > 0.05$). In the PM/Ca preparation group 26 patients have undergone colonoscopy before (66.7%), in the 2 L PEG + Asc group – 26 patients (72.2%); in 3 L PEG preparation group – 19 patients (47.4%), in 4 L PEG preparation group – 16 patients (66.7%).

No adverse events occurred during the preparation and the CTC exam.

Preparation quality

No statistically significant difference in preparation quality after using any of the prescribed laxatives was found during the evaluation. In particular, there was no difference in the evaluation of residual stool: the mean value of residual stool total score was 46.2 ± 2.87 for PM/Ca group; 46.9 ± 2.34 for 2 L PEG + Asc group; 46.5 ± 1.98 for 3 L PEG group; 45.9 ± 3.18 for 4 L PEG group ($p > 0.05$). (Fig.3). Also, there was no statistical difference in the volume of residual fluid and bowel distension. The median of residual fluid total score was 36 (33–38) for PM/Ca group; 36.5 (34–39) for 2 L PEG + Asc group; 37 (36–39) for 3 L PEG group; 36 (34–40) for 4 L PEG group ($p > 0.05$). The mean value of bowel distension total score was 43 ± 4.34 for PM/Ca group; 44.6 ± 3.13 for 2 L PEG + Asc group; 44.2 ± 3.98 for 3 L PEG group; 43.5 ± 4.9 for 4 L PEG group ($p > 0.05$) (Table 3).

Table 2. Basic characteristics of patients included

Parameter	Group PM/Ca	Group 2 L PEG + Asc	Group 3 L PEG	Group 4 L PEG	p-value
Patients characteristics					
Male to female ratio	12:27	9:27	6:13	6:11	>0.05
Age (Me (IQR))	76 (67–79.5)	74.5(70–79.5)	75 (67–79.5)	75 (68–81)	>0.05
<65 years (%)	8 (20.5%)	4 (11.1%)	3 (15.8%)	4 (16.7%)	>0.05
≥65 years (%)	31 (79.5%)	32 (88.9%)	16 (84.2%)	20 (83.3%)	>0.05
Previously undergone colonoscopy (%)	26 (66.7%)	26 (72.2%)	19 (47.4%)	16 (66.7%)	>0.05
Reported CTC pathologic findings					
Small polyps (6-9 mm)	5	6	2	2	>0.05
Large polyps (≥10 mm)	2	2	1	2	>0.05
CRC	0	0	0	1	>0.05
Diverticula	16	14	11	8	>0.05

PM/Ca – sodium picosulfate, magnesium oxide, citric acid, PEG + Asc – polyethylene glycol plus ascorbic acid, PEG – polyethylene glycol.

**Table 3.** Comparison of preparation quality parameters

Parameter	PM/Ca group	2 L PEG + Asc group	3 L PEG group	4 L PEG group	p-value
Residual stool total score (M ± SD)	46.2 ± 2.87	46.9 ± 2.34	46.5 ± 1.98	45.9 ± 3.18	>0.05
Residual fluid total score (Me (IQR))	36 (33–38)	36.5 (34–39)	37 (36–39)	36 (34–40)	>0.05
Bowel distension total score (M ± SD)	43 ± 4.34	44.6 ± 3.13	44.2 ± 3.98	43.5 ± 4.9	>0.05
Residual fluid density (Me (IQR))	505 (371–746)	724 (488–831)	1038 (716–1272)	816 (619–985)	<0.005* p ₁₋₄ = 0.012*

* statistically significant score difference ($p < 0.05$).

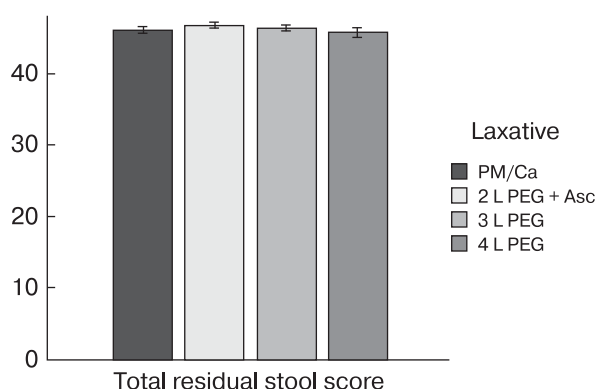


Fig. 3. Column chart showing preparation quality based on the total score of residue stool. No statistically significant differences were found between the preparation using sodium picosulfate, magnesium oxide, citric acid (PM/Ca), 2 L PEG combined with ascorbic acid (2 L PEG + Asc), 3 L of polyethylene glycol (3 L PEG), and 4 L of polyethylene glycol (4 L PEG) ($p > 0.05$).

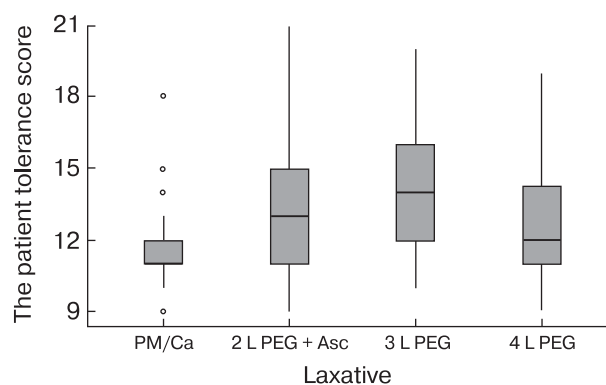
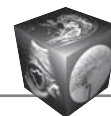


Fig. 4. Box chart of the total tolerance score. The tolerance of sodium picosulfate, magnesium oxide, citric acid (PM/Ca) preparation is significantly less than in preparation with 2 L PEG combined with ascorbic acid (2 L PEG + Asc), 3 L of polyethylene glycol (3 L PEG), and 4 L of polyethylene glycol (4 L PEG) ($p = 0.001$).

Table 4. Comparison of subjective burden tolerance parameters

Parameter	PM/Ca group	2 L PEG + Asc group	3 L PEG group	4 L PEG group	p-value
Total tolerance score (Me (IQR))	11 (11–12)	13 (11–15)	14 (12–16)	12 (11–14.3)	0.001* p ₁₋₂ = 0.021* p ₁₋₃ = 0.001* p ₁₋₄ = 0.043*
Subjective tolerance preparation score (M ± SD)	1.28 ± 0.51	1.72 ± 0.7	2.11 ± 0.86	1.75 ± 0.99	<0.001* p ₁₋₂ = 0.016*

* statistically significant score difference ($p < 0.05$). PM/Ca - sodium picosulfate, magnesium oxide, citric acid, PEG + Asc - polyethylene glycol plus ascorbic acid, PEG - polyethylene glycol.



Statistically different values of tagged residual fluid density were obtained in patients depending on the laxative used for preparation ($p < 0.005$). A pair-wise comparison of groups showed that residual fluid density is lower after using 4 L PEG than after using PM/Ca ($p = 0.012$). In other groups, the differences in residual fluid density were statistically insignificant ($p > 0.05$).

Preparation tolerance

A statistically significant difference was found in the total preparation tolerance score of the participants depending on the laxative used for preparation ($p = 0.001$). The total preparation tolerance score was significantly lower when using PM/Ca in comparison with 2 L PEG + Asc ($p = 0.021$), 3 L PEG ($p = 0.001$) and 4 L PEG ($p = 0.043$) (Fig. 4). In one case, the preparation using PM/Ca (2.6%) was named as the most burdensome, in 5 cases when using 2 L PEG + Asc (13.9%), in 6 cases when using 3 L PEG (31.6%), and in 5 cases when using 4 L PEG (20.8%). The difference in subjective burden tolerance was statistically significant between the studied laxatives ($p < 0.001$). A pair-wise comparison of groups showed that subjective preparation tolerance was significantly higher when using PM/Ca than using 2 L PEG + Asc ($p = 0.016$) (Table 4).

Discussion

In our study, the best score was received for patients using the combined saline laxative preparation (PM/Ca) when compared to other laxatives (2 L PEG + Asc, 3 L PEG, and 4 L PEG). According to our findings, this study is the first one evaluating the use of PM/Ca in CTC and comparing the data of four bowel preparation schemes.

In our study, we have compared four laxatives used for CTC preparation with full colon preparation, two of those representing classic preparation schemes (3 L PEG and 4 L PEG), one laxative with lessened volume based on macrogol (2 L PEG + Asc) and one combined osmotic laxative (PM/Ca). Other than the laxative used, the preparation scheme was identical for every group.

In all variations, the preparation quality was equally high: total residue stool, fluid, and distension score were in the range between 36 and 47 points out of 48 possible in all preparation schemes, and there was no statistical difference between groups. Bowel preparation quality corresponded to a fully cleansed colon that allowed performing a colonoscopy on the same day (Fig. 5).

Previous studies have shown a better tolerance of PM/Ca than PEG-based laxatives in bowel preparation [21, 25, 26]. Our study confirms this data: PM/Ca had

the highest tolerability in CTC bowel preparation. Besides, the tolerability was higher as in comparison with classic preparation schemes (3 L PEG and 4 L PEG, ($p = 0.001$, $p = 0.043$, respectively) so in the scheme with lesser laxative volume (2 L PEG + Asc) ($p = 0.021$).

Along with that, our study showed that type of laxative used for preparation influences the density of a tagged residual fluid.

Despite that the mean tagging density exceeded the recommended 500 HU in all preparation schemes, the density had a statistically significant lower value when using PM/Ca than when using 4 L PEG ($p = 0.012$).

Residual liquid density was also higher when using 3 L PEG and 2 L PEG + Asc than PM/Ca, but no statistically significant differences were found. This fact has to be considered during PM/Ca preparation, and possibly the scheme of residual stool tagging has to be optimized. One possible solution is to change the two-time ingestion of a contrast agent to a single ingestion; the other is to increase the amount of contrast agent, though the latter will increase the cost of preparation. The supposed advantage of a single contrast agent ingestion over the two-time ingestion needs to be confirmed in further experiments.

In our study, no statistically significant differences were found between the preparation with 2 L PEG + Asc and 3 L PEG and 4 L PEG, as opposed to previously published studies [19, 20].

This fact may be connected to the sample size, but it also can indirectly confirm a better tolerance of PM/Ca.

The study done by Gweon TG and contributing authors have proven the safety of PM/Ca in regards to electrolyte imbalance and hemodynamic markers during the preparation for colonoscopy [21]. In our study, 31 (79.5%) patients of the PM/Ca group belonged to the 65+ age group. No adverse events occurred, indicating the safety of using this laxative in the senior age group.

Our study has several limitations, the first being its retrospective nature. Next is a relatively small size of samples. We had not conducted the sensitivity and specificity analysis for polyps and CRC findings. Still, our study's bowel preparation scheme was the same as the one published before [13], which could guarantee the same diagnostic precision.

Conclusion

Using PM/Ca in CTC preparation lowers the burden of exam preparation with a full colon cleanse. It can be recommended as a safe laxative choice, including senior age patients. A less burdensome preparation is a significant achievement, increasing the CRC screening coverage among patients.

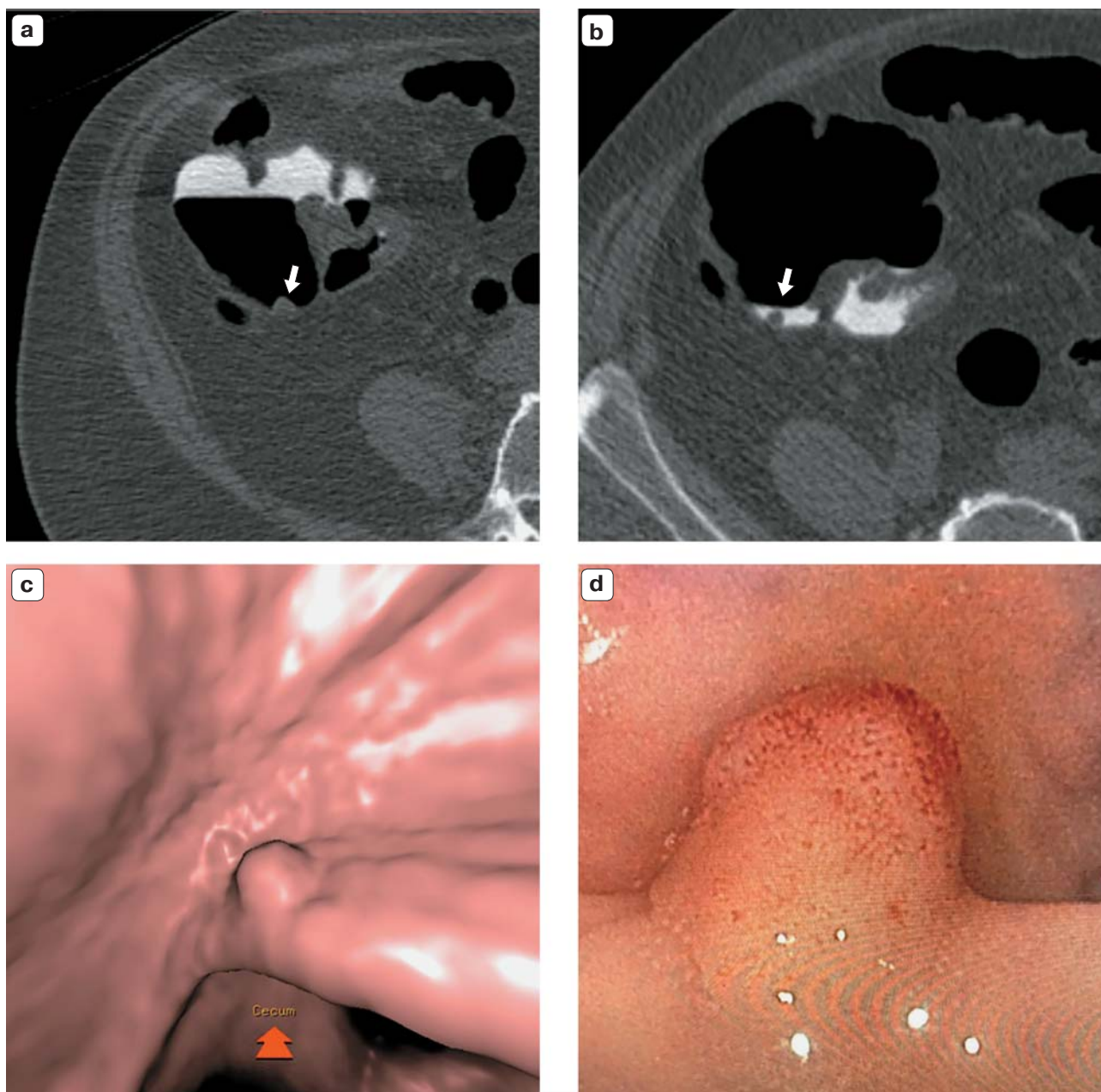
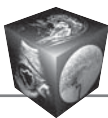
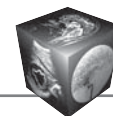
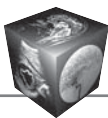


Fig. 5. CTC and OC within the same day in patient with identified polyp on CTC with full bowel preparation (2 L PEG + ascorbic acid). **a** – axial view in patients' prone position: ascending colon polyp 8 mm (arrow) near the bauhinia valve; **b** – on supine position polyp is hidden under the layer of tagged residual fluid (arrow). When changing the position displacement of polyp is absent; **c** – VRT reconstruction in endoscopic window. Red arrow shows the direction of virtual endoscope movement towards caecum. Polyp had been confirmed on OC (**d**) followed by polypectomy on the same day. Histologically proven adenoma.



Список литературы [References]

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Zauber A.G., Winawer S.J., O'Brien M.J., Lansdorp-Vogelaar I., van Ballegooijen M., Hankey B.F., Shi W., Bond J.H., Schapiro M., Panish J.F., Stewart E.T., Wayne J.D. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (8): 687–696. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100370>
- Spada C., Stoker J., Alarcon O., Barbaro F., Bellini D., Bretthauer M., De Haan M.C., Dumonceau J.M., Ferlitsch M., Halligan S., Helbren E., Hellstrom M., Kuipers E.J., Lefere P., Mang T., Neri E., Petruzzello L., Plumb A., Regge D., Taylor S.A., Hassan C., Laghi A.; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Endoscopy.* 2014; 46 (10): 897–915. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378092>
- US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., Davidson K.W., Epling J.W. Jr., García F.A.R., Gillman M.W., Harper D.M., Kemper A.R., Krist A.H., Kurth A.E., Landefeld C.S., Mangione C.M., Owens D.K., Phillips W.R., Phipps M.G., Pignone M.P., Siu A.L. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016; 315 (23): 2564–2575. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5989>
- Von Wagner C., Halligan S., Atkin W.S., Lilford R.J., Morton D., Wardle J. Choosing between CT colonography and colonoscopy in the diagnostic context: a qualitative study of influences on patient preferences. *Health Expect.* 2009; 12 (1): 18–26. <https://doi.org/10.1111/j.1369-7625.2008.00520.x>
- Ghanouni A., Smith S.G., Halligan S., Plumb A., Boone D., Magee M.S., Wardle J., von Wagner C. Public perceptions and preferences for CT colonography or colonoscopy in colorectal cancer screening. *Patient Educ. Couns.* 2012; 89 (1): 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2012.05.007>
- Ghanouni A., Halligan S., Taylor S.A., Boone D., Plumb A., Stoffel S., Morris S., Yao G.L., Zhu S., Lilford R., Wardle J., von Wagner C. Quantifying public preferences for different bowel preparation options prior to screening CT colonography: a discrete choice experiment. *BMJ Open.* 2014; 4 (4): e004327. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004327>
- Harewood G.C., Wiersema M.J., Melton L.J. 3rd. A prospective, controlled assessment of factors influencing acceptance of screening colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97 (12): 3186–3194. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07129.x>
- Beebe T.J., Johnson C.D., Stoner S.M., Anderson K.J., Limburg P.J. Assessing attitudes toward laxative preparation in colorectal cancer screening and effects on future testing: potential receptivity to computed tomographic colonography. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82 (6): 666–671. <https://doi.org/10.4065/82.6.666>
- Neri E., Halligan S., Hellström M., Lefere P., Mang T., Regge D., Stoker J., Taylor S., Laghi A; ESGAR CT Colonography Working Group. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. *Eur. Radiol.* 2013; 23 (3): 720–729. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2632-x>
- Рогозина Н.Н., Морозов С.П., Башанкаев Б.Н. Виртуальная колоноскопия. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014; 3 (6): 77–84. <https://doi.org/10.17116/oncolog2014677-84>
Rogozina N.N., Morozov S.P., Bashankaev B.N. Virtual colonoscopy. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena.* 2014; 3 (6): 77–84. <https://doi.org/10.17116/oncolog2014677-84>. (In Russian)
- Wexner S.D., Beck D.E., Baron T.H., Fanelli R.D., Hyman N., Shen B., Wasco K.E.; American Society of Colon and Rectal Surgeons; American Society for Gastrointestinal Endoscopy; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63 (7): 894–909. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.03.918>
- Мещеряков А.И., Гурова Н.Ю., Бурков С.Г., Пугачева О.Г., Балашов А.В., Золина А.С. Сравнительная эффективность компьютерной колонографии (виртуальной колоноскопии) в диагностике новообразований толстой кишки при использовании и без использования маркировки остаточного кишечного содержания. *Анналы хирургии.* 2018; 23 (1): 33–41. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2018-23-1-33-41>
Meshcheryakov A.I., Gurova N.Yu., Burkov S.G., Pugacheva O.G., Balashov A.V., Zolina A.S. Comparison of computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) efficacy in detecting colorectal lesions using two schemes of preparation: with fecal tagging and without it. *Annaly khirurgii.* 2018; 23 (1): 33–41. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2018-23-1-33-41>. (In Russian)
- Macari M., Lavelle M., Pedrosa I., Milano A., Dicker M., Megibow A.J., Xue X. Effect of different bowel preparations on residual fluid at CT colonography. *Radiology.* 2001; 218 (1): 274–277. <https://doi.org/10.1148/radiology.218.1.r01ja31274>
- Scalise P., Mantarro A., Pancrazi F., Neri E. Computed tomography colonography for the practicing radiologist: A review of current recommendations on methodology and clinical indications. *Wld J. Radiol.* 2016; 8 (5): 472–483. <https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i5.472>
- Taylor S.A., Slater A., Burling D.N., Tam E., Greenhalgh R., Gartner L., Scarth J., Pearce R., Bassett P., Halligan S. CT colonography: optimisation, diagnostic performance and patient acceptability of reduced-laxative regimens using barium-based faecal tagging. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (1): 32–42. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0631-0>
- Campanella D., Morra L., Delsanto S., Tartaglia V., Asnaghi R., Bert A., Neri E., Regge D. Comparison of three different iodine-based bowel regimens for CT colonography. *Eur. Radiol.* 2010; 20 (2): 348–358. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1553-9>



18. Nagata K., Okawa T., Honma A., Endo S., Kudo S.E., Yoshida H. Full-laxative versus minimum-laxative fecal-tagging CT colonography using 64-detector row CT: prospective blinded comparison of diagnostic performance, tagging quality, and patient acceptance. *Acad. Radiol.* 2009; 16 (7): 780–789. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2008.12.027>
19. Parente F., Vailati C., Bargiggia S., Manes G., Fontana P., Masci E., Arena M., Spinzi G., Baccarin A., Mazzoleni G., Testoni P.A. 2-Litre polyethylene glycol-citrate-simethicone plus bisacodyl versus 4-litre polyethylene glycol as preparation for colonoscopy in chronic constipation. *Dig. Liver Dis.* 2015; 47 (10): 857–863. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.06.008>
20. Téllez-Ávila F.I., Murcio-Pérez E., Saúl A., Herrera-Gómez S., Valdovinos-Andraca F., Acosta-Nava V., Barreto R., Elizondo-Rivera J. Efficacy and tolerability of low-volume (2L) versus single- (4L) versus split-dose (2L+2L) polyethylene glycol bowel preparation for colonoscopy: randomized clinical trial. *Dig. Endosc.* 2014; 26 (6): 731–736. <https://doi.org/10.1111/den.12265>
21. Gweon T.G., Kim S.W., Noh Y.S., Hwang S., Kim N.Y., Lee Y., Lee S.W., Lee S.W., Lee J.Y., Lim C.H., Hun Kim H., Kim J.S., Kyung Cho Y., Myung Park J., Seok Lee I., Myung-Gyu Choi. Prospective, randomized comparison of same-day dose of 2 different bowel cleanser for afternoon colonoscopy: picosulfate, magnesium oxide, and citric acid versus polyethylene glycol. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (13): e628. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000628>
22. Borden Z.S., Pickhardt P.J., Kim D.H., Lubner M.G., Agriantonis D.J., Hinshaw J.L. Bowel preparation for CT colonography: blinded comparison of magnesium citrate and sodium phosphate for catharsis. *Radiology*. 2010; 254 (1): 138–144. <https://doi.org/10.1148/radiol.09090398>
23. Bellini D., De Santis D., Caruso D., Rengo M., Ferrari R., Biondi T., Laghi A. Bowel preparation in CT colonography: Is diet restriction necessary? A randomised trial (DIETSAN). *Eur. Radiol.* 2018; 28 (1): 382–389. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4997-3>
24. Lawrance I.C., Willert R.P., Murray K. A validated bowel-preparation tolerability questionnaire and assessment of three commonly used bowel-cleansing agents. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (4): 926–935. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2449-0>
25. Rex D.K., Katz P.O., Bertiger G., Vanner S., Hookey L.C., Alderfer V., Joseph R.E. Split-dose administration of a dual-action, low-volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 78 (1): 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.02.024>
26. Katz P.O., Rex D.K., Epstein M., Grandhi N.K., Vanner S., Hookey L.C., Alderfer V., Joseph R.E. A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: results from the SEE CLEAR II study. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108 (3): 401–409. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.441>

Для корреспонденции*: Мещеряков Андрей Иванович – 109029 Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 28, стр.1. Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗ города Москвы. Тел.: +7-916-635-86-75. E-mail: aim.radiologist@gmail.com

Мещеряков Андрей Иванович – врач-рентгенолог, младший научный сотрудник Научно-практического клинического центра диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва. <http://orcid.org/0000-0002-6609-0614>

Гурова Надежда Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая рентгеновским отделением с томографией и лабораторией радиоизотопной диагностики ФГБУ “Поликлиника № 3” Управления делами Президента Российской Федерации, Москва. <http://orcid.org/0000-0003-1351-4193>

Пугачева Ольга Геннадиевна – врач-рентгенолог ФГБУ “Поликлиника № 3” Управления делами Президента Российской Федерации, Москва. <http://orcid.org/0000-0001-9297-3341>

Барыков Мингиян Радиславович – клинический ординатор ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” Управления делами Президента Российской Федерации, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9679-6722>

Сергеев Владислав Александрович – клинический ординатор ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” Управления делами Президента Российской Федерации, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9682-1369>

Морозов Сергей Павлович – доктор мед. наук, профессор Научно-практического клинического центра диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>

Contact*: Andrey I. Meshcheryakov – 28-1, Srednyaya Kalitnikovskaya str., Moscow, 109029, Russian Federation. Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department. Phone: +7-916-635-86-75. E-mail: aim.radiologist@gmail.com

Andrey I. Meshcheryakov – Radiologist, Junior Researcher of Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department, Moscow. <http://orcid.org/0000-0002-6609-0614>

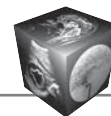
Nadezhda Yu. Gurova – Cand. of Sci. (Med.), Head of Roentgenologic Department with Tomography and Radionuclide Diagnostics Laboratory; Polyclinic № 3 of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow. <http://orcid.org/0000-0003-1351-4193>

Olga G. Pugacheva – Radiologist; Polyclinic № 3 of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow. <http://orcid.org/0000-0001-9297-3341>

Mingyan R. Barykov – Resident of Central State Medical Academy, Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9679-6722>

Vladislav A. Sergeev – Resident of Central State Medical Academy, Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9682-1369>

Sergey P. Morozov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department; Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>



Брюшная полость | Abdomen

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

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-932>

Основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах

© Морозова Т.Г.*, Симакина Е.Н., Гельт Т.Д.

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

Цель исследования: оценить основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах.

Материал и методы. На базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» Смоленска обследовано 111 пациентов с вирусными гепатитами, среди них 69 (62,2%) мужчин и 42 (37,8) женщины, средний возраст пациентов составил $48 \pm 5,4$ года. Всем обследуемым ($n = 111$) были проведены УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием сосудов, клиническая эластография, ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Референтным методом являлась трепанбиопсия печени у 69 (62,1%) человек.

Результаты. Пациенты наблюдались в течение 9 мес. Составлена пропорция прогноза течения вирусных гепатитов с последующим получением коэффициента PHBF/PABF, где PHBF – коэффициент кровотока в паренхиме печени, PABF – кровоток в печеночной артерии или брюшном отделе аорты. По результатам наблюдения за пациентами было установлено, что при поступлении у 54 (48,6%) пациентов коэффициент прогноза составил больше 1, у 57 (51,3%) – меньше 1. Отмечена высокая корреляционная связь при положительной клинико-лабораторной динамике и увеличением показателей ASL-перфузии печени ($r = 0,889$), а также при отрицательной клинико-лабораторной динамике и снижением показателей ASL-перфузии печени ($r = 0,887$). Было установлено, что у пациентов с минимальной степенью активности вирусного гепатита объемный печеночный кровоток (HBF) по данным ASL-перфузии печени при МРТ составил от 140 до 159 мл/100 г/мин, с умеренной – 118–139 мл/100 г/мин, с высокой – 40–117 мл/100 г/мин.

Заключение. Таким образом, при параметре коэффициента прогноза более 1 прогнозируют благоприятное течение ($AUC = 0,897$ (95% ДИ 0,884 – 0,951)), при коэффициенте менее 1 – неблагоприятное ($AUC = 0,895$ (95% ДИ 0,881 – 0,953)).

Ключевые слова: ASL-перфузия, магнитно-резонансная томография, вирусные гепатиты

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Морозова Т.Г., Симакина Е.Н., Гельт Т.Д. Основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 73–79.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-932>

Поступила в редакцию: 23.07.2020. **Принята к печати:** 11.02.2021. **Опубликована online:** 22.03.2021.

The main criteria for ASL-perfusion of the liver in viral hepatitis

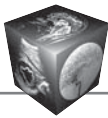
© Tatyana G. Morozova*, Elena N. Simakina, Tatyana D. Gelt

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 28, Krupskaya str, Smolensk, 214019, Russian Federation

Objective. Evaluate the main criteria for ASL-liver perfusion in viral hepatitis.

Material and methods. 111 patients with viral hepatitis, including 69 (62.2%) men and 42 (37.8) women, were examined on the basis of "Clinical hospital N 1", Smolensk. The average age of patients was 48 ± 5.4 years. All subjects ($n = 111$) underwent abdominal ultrasound with Doppler vascular examination, clinical elastography, and ASL-liver perfusion with magnetic resonance imaging (MRI). The reference method was trepan liver biopsy in 69 (62.1%) people.

Results. Patients were observed for 9 months. A proportion of the prognosis of the course of the viral hepatitis was compiled, followed by a coefficient-PHBF/PABF, where PHBF is the coefficient of blood flow in the liver paren-



chyma, PABF is the blood flow in the hepatic artery or abdominal aorta. According to the results of observation of patients, it was found that 54 (48.6%) received more than 1, and 57 (51.3%) had a prognosis coefficient of less than 1. There was a high correlation between positive clinical and laboratory dynamics and an increase in ASL-perfusion of the liver ($r = 0.889$), as well as negative clinical and laboratory dynamics and a decrease in ASL-perfusion of the liver ($r = 0.887$). It was found that in patients with a minimum degree of VH activity, the volume of hepatic blood flow (HBF) according to ASL-perfusion of the liver during MRI was from 140 – 159 ml/100 g/min, with a moderate – 118–139 ml/100 g/min, with high – 40–117 ml/100 g/min.

Conclusion. Thus, if the ratio of forecast of more than 1 predict a favorable course (AUC = 0,897 (95% CI 0,884–0,951)), with a coefficient less than 1 is unfavorable (AUC = 0,895 (95% CI 0,881–0,953)).

Keywords: ASL-perfusion, magnetic resonance imaging, viral hepatitis

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

For citation: Morozova T.G., Simakina E.N., Gelt T.D. The main criteria for ASL-perfusion of the liver in viral hepatitis. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 73–79. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-932>

Received: 23.07.2020.

Accepted for publication: 11.02.2021.

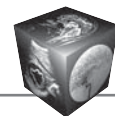
Published online: 22.03.2021.

Введение

Вирусные гепатиты являются одной из глобальных проблем здравоохранения. Хронические гепатиты и цирроз занимают одно из первых мест среди патологии желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Циррозы печени вирусной этиологии (в исходе хронических гепатитов В, С, В+D) составляют 10–24% среди всех циррозов [2, 3]. По данным проведенного метанализа, через 20 лет после инфицирования формирование цирроза печени в среднем происходит у 16% пациентов. Опасность этих заболеваний обусловлена преимущественной бессимптомностью на ранних этапах развития, склонностью к прогрессированию с развитием портальной гипертензии и формированием гепатоцеллюлярной карциномы [2, 3]. В Российской Федерации, по официальным данным, количество больных хроническим гепатитом С в мире приближается к 2 млн человек и более половины пациентов (около 65%) – это люди активного трудоспособного возраста от 30 до 50 лет [1, 2]. В настоящее время достигнут определенный прогресс в изучении вирусных гепатитов: расшифрован спектр их возбудителей; разработаны и внедрены в практику современные методы лабораторной диагностики, в том числе молекулярно-генетические; разработаны средства специфической профилактики наиболее распространенных гепатитов: А, В [3, 4]. Кроме того, расширены представления об исходах вирусных гепатитов с учетом особенностей их клинического течения и индивидуального иммунологического и вирусологического профиля пациентов. Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи в изучении вирусных гепатитов, эта группа инфекционных заболеваний остается одной из важных проблем медицины как с общемедицинских, так и экономических позиций [3, 4]. Успехи в борьбе с вирусными гепатитами во многом зависят от своевременной и ранней диагностики

вирусных гепатитов, точного прогнозирования течения и выбранной тактики ведения пациентов. Необходимость ранней диагностики и прогнозирования течения вирусных гепатитов обусловлена основными звеньями патогенеза заболевания: вирусу не свойственно прямое повреждающее действие на гепатоциты. Предварительная циркуляция вируса в крови приводит к продукции специфических антител к антигенам вирусного гепатита, их связыванию с образованием иммунных комплексов и прекращению циркуляции в крови в свободном виде. В результате размножения вируса в гепатоцитах, возникновения массивного некроза паренхимы печени белковые компоненты клеток начинают выступать в роли аутоантигенов [3, 4]. Гидролитический аутолиз гепатоцитов ведет к повреждению капилляров ткани печени и инфильтрации ее плазменными элементами с развитием фагоцитарно-лимфоцитарной активности, что и обуславливает развитие мезенхимально-воспалительного синдрома, который не проявляется клинически и отсутствуют изменения при ультразвуковом исследовании печени, нет специфических признаков при проведении компьютерной томографии, причем часто они непримечательны [3, 4]. Если нет клинической картины, то в большинстве случаев пациенты отказываются от инвазивного вмешательства – биопсии. Таким образом, основной задачей ранней диагностики является оценка ранних нарушений в микроциркуляторном русле печеночной паренхимы при вирусных гепатитах и актуальным остается вопрос выбора алгоритма ведения пациентов с хроническими гепатитами.

Важная диагностическая характеристика ASL (arterial spin labeling) – перфузии при магнитно-резонансной томографии (MPT) – неинвазивная методика измерения перфузии ткани [5–7]. ASL-перфузия при MPT не требует введения контрастного вещества и позволяет количественно оцени-



вать печеночный кровоток [6, 7]. При этом в качестве эндогенного контрастного вещества для изучения гемодинамики печени используется вода, содержащаяся в артериальной крови [7].

Цель исследования

Оценить основные критерии ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах.

Материал и методы

На базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» Смоленска обследовано 111 пациентов с вирусными гепатитами, среди них 69 (62,2%) мужчин и 42 (37,8) женщины, средний возраст пациентов составил $48 \pm 5,4$ года. Структура клинических форм вирусных гепатитов в зависимости от степени активности и от степени тяжести представлена в таблице.

Пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном отделении. Всем обследуемым ($n = 111$) были проведены УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием сосудов, клиническая эластография (транзиентная эластография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной). ASL-перфузия печени 111 (100%) больным проводилась на магнитно-резонансном томографе «Vantage Titan» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием 16-канальной абдоминальной катушки,

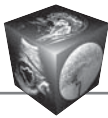
положение пациента горизонтальное, на спине, с применением датчика дыхательной синхронизации для исключения артефактов при получении взвешенных изображений. Референтным методом являлась трепанбиопсия печени иглой 21 G у 69 (62,1%) человек. Статистическая обработка результатов исследования: клинических данных, результатов обследований пациентов лучевыми методами производилась в стандартной программе Statistica for Windows, версия 4.0. Все статистические методы основывались на принципах доказательной медицины. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрических методов Kendall и Spearman с подтверждением методом множественной линейной регрессии. Проводились построение ROC-кривой и расчет площади под кривой AUROC, что определяло диагностическую и прогностическую значимость ASL-перфузии печени при MPT у пациентов с вирусными гепатитами.

Пациенты наблюдались в течение 9 мес. После установки предварительного клинического диагноза проводили трансабдоминальное УЗИ печени и доплеровское исследование воротной и селезеночной вен, затем MPT печени с предварительной оценкой T2 (время поперечной релаксации), T1 (время продольной релаксации) взвешенных изображений (ВИ) печени для четкого совмещения изображений, на следующем этапе проводили

Таблица. Распределение пациентов с вирусными гепатитами (ВГ) в зависимости от степени активности и степени тяжести ($n = 111$)

Table. Distribution of patients with viral hepatitis depending on the degree of activity and severity ($n = 111$)

Клинические формы	Степень активности		
	минимальная, абс. (%)	умеренная, абс. (%)	высокая, абс. (%)
ВГ В ($n = 38$)	16 (42,1)	13 (34,2)	9 (23,7)
ВГ С ($n = 33$)	11 (33,3)	16 (48,5)	6 (18,2)
ВГ В+С ($n = 21$)	8 (38,1)	6 (28,6)	7 (33,3)
Цирроз печени вирусной природы ($n = 19$):			
класс А по Чайлд–Пью	2 (10,5)	5 (26,3)	3 (15,8)
класс В по Чайлд–Пью	3 (15,8)	2 (10,5)	2 (10,5)
класс С по Чайлд–Пью	–	1 (5,3)	1 (5,3)
Всего	40 (36)	43 (38,7)	28 (25,3)
Клинические формы	Степень тяжести		
	легкая, абс. (%)	средняя, абс. (%)	тяжелая, абс. (%)
ВГ В ($n = 38$)	12 (30,6)	15 (38,8)	11 (30,6)
ВГ С ($n = 33$)	11 (34,4)	18 (53,1)	4 (12,5)
ВГ В+С ($n = 21$)	5 (23,8)	11 (52,4)	5 (23,8)
Цирроз печени вирусной природы ($n = 19$):			
класс А по Чайлд–Пью	1 (5,3)	6 (31,5)	3 (15,8)
класс В по Чайлд–Пью	2 (10,5)	4 (21,1)	1 (5,3)
класс С по Чайлд–Пью	–	2 (10,5)	–
Всего	31 (27,9)	56 (50,4)	24 (21,7)



режим маркирования спинов протонов магнитным полем в молекулах воды артериальной крови (ASL-перфузия). Последовательности имели строго аксиальное позиционирование срезов (толщина 4 мм и межсрезовый интервал 0 мм, количество 40) для построения их срез в срез с перфузией. Заключительный этап исследования – постпроцессинговая обработка, состоящая из получения качественных и количественных данных. Для получения относительных величин ROI 1 (маркер зоны измерения) устанавливался на паренхиму печени с целью получения показателей объемного печеночного кровотока (HBF) (мл/100 г/мин), ROI 2 – на печеночную артерию или срез брюшного отдела аорты (ABF) (мл/100 г/мин) – количественная оценка. Маркеры зон измерения должны были по площади иметь одинаковые значения с целью уменьшения неоднородности зоны интереса, выражаемого показателем стандартного отклонения от средних значений. Качественный анализ состоял из анализа перфузионных карт, автоматически выстраиваемых программой, характеризующихся цветовым картированием изображения (синий, красный, смешанный), по результатам которого проводился выбор зоны максимального красного картирования, указывающей на имеющийся артериальный кровоток. Параметры ASL-перфузии – качественный и количественный являлись взаимодополняющими, что позволяло комплексно подойти к заключению.

Результаты и их обсуждение

На основании полученных данных по результатам ASL-перфузии были получены следующие результаты: в печеночной артерии кровоток составлял от 120 до 148 мл/100 г/мин, в аорте – от 125 до 169 мл/100 г/мин. Вариабельность показателей была связана с физиологическими особенностями пациентов (занятия спортом), наличием сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердечной деятельности) ($r = 0,883$). Для паренхимы печени было установлено, что у пациентов с минимальной степенью активности вирусного гепатита HBF составил от 140 до 159 мл/100 г/мин, с умеренной – 118–139 мл/100 г/мин, с высокой – 40–117 мл/100 г/мин ($r = 0,886$). Для оценки возможностей параметров ASL-перфузии в прогнозировании течения заболевания исследование проводилось при поступлении, затем через 1, 3, 6, 9 мес: для этого была составлена пропорция прогноза течения вирусных гепатитов с последующим получением коэффициента – PHBF/PABF , где PHBF – коэффициент кровотока в паренхиме печени,

PABF – кровоток в печеночной артерии или брюшном отделе аорты.

По результатам наблюдения за пациентами было установлено, что при поступлении у 54 (48,6%) пациентов коэффициент прогноза составил больше 1, у 57 (51,3%) – меньше 1.

При динамическом наблюдении за пациентами с коэффициентом прогноза больше 1 у 51 (94,4%) из 54 на фоне проводимой противовирусной, дезинтоксикационной терапии отмечалась положительная клиничко-лабораторная динамика, сохранялись диффузные изменения паренхимы печени по данным УЗИ, при анализе результатов ASL-перфузии показатели HBF через 1 мес увеличились на $1,5 \pm 0,3$ мл/100 г/мин, через 3 мес – на $3,8 \pm 1,5$ мл/100 г/мин, через 6 мес – на $7,4 \pm 0,5$ мл/100 г/мин, через 9 мес – на $10 \pm 5,4$ мл/100г/мин. Таким образом, положительная клиничко-лабораторная динамика имела высокую корреляционную связь с показателями ASL-перфузии печени ($r = 0,889$). У трех больных через 1 мес наблюдений коэффициент прогноза диагностирован меньше 1, показатели ASL-перфузии печени сохранялись без динамики, через 3 мес результаты были прежние. В подробной беседе с пациентами было установлено, что двое больных самостоятельно прервали лечение в связи с плохой переносимостью, один исследуемый злоупотреблял алкоголем, в связи с чем наблюдалась отрицательная клиничко-лабораторная динамика. Была проведена коррекция лечения двум исследуемым, через 9 мес показатель ASL-перфузии печени увеличился на $3,5 \pm 1,3$ мл/100 г/мин, коэффициент составил больше 1. Исследуемый с гепатитом вирусной и алкогольной этиологии на протяжении всего периода наблюдения сохранял коэффициент меньше 1, показатели HBF без динамики, через 9 мес был выставлен диагноз цирроза печени, класс А по Чайлд–Пью (рис. 1).

Следовательно, результаты ASL-перфузии печени позволяли прогнозировать благоприятное течение вирусного гепатита ($\text{AUC} = 0,897$ (95% ДИ 0,884–0,951)).

При наблюдении за 57 пациентами с коэффициентом прогноза меньше 1 у 31 (54,4%) больного на фоне терапии через 1 и 3 мес отмечалось улучшение клиничко-лабораторных показателей, но показатели объемного печеночного кровотока оставались без динамики, у 26 (45,6%) пациентов отмечалась отрицательная динамика по лабораторным показателям (синдром цитолиза, холестаза), нарастание вирусной нагрузки. Через 6 мес на фоне проводимого лечения у 49 (86%) исследуемых показатели ASL-перфузии печени увеличились на $5,4 \pm 1,3$ мл/100 г/мин, коэффициент

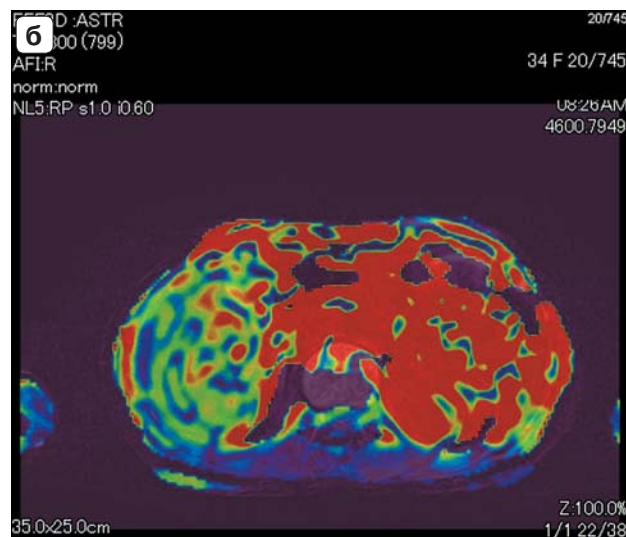
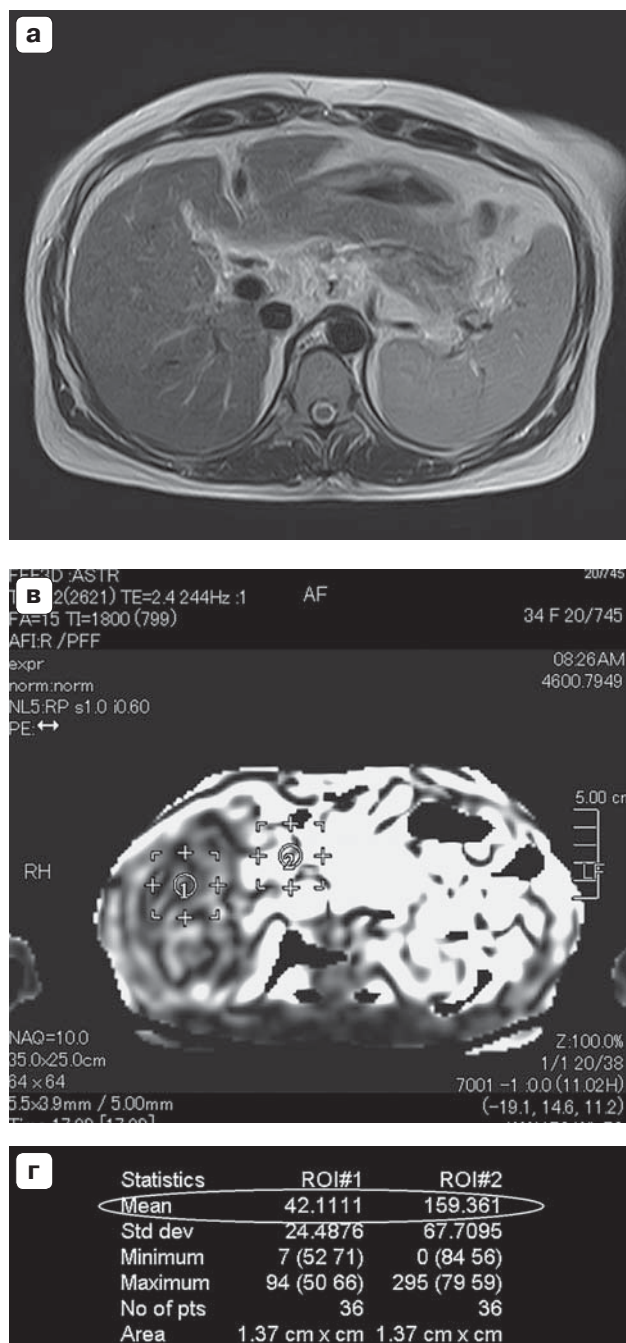
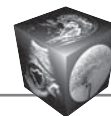


Рис. 1. Пациент М., 53 года, с гепатитом смешанной природы (вирусная+алкогольная) с исходом в цирроз. **а** – МРТ печени, T2ВИ: определяются увеличение печени в размерах, неоднородность структуры за счет мелкоузловых образований в паренхиме; **б** – ASL-перфузия печени (качественная характеристика): перфузионная карта демонстрирует смешанный тип картирования; **в** – ASL-перфузия печени для выбора зон интереса: анализ HBF (ROI 1) и ABF (ROI 2); **г** – статистическая карта ASL-перфузии печени.

Fig. 1. Patient M., 53 years old, with mixed hepatitis (viral + alcoholic) with an outcome in cirrhosis. **a** – liver MRI Axial T2 WI shows the increase of liver size, and heterogeneous structure of the liver parenchyma due to small-node formations; **б** – ASL-liver perfusion (qualitative characteristic): perfusion map shows a mixed type of mapping; **в** – ASL-liver perfusion for the selection of zones of interest: analysis of HBF (ROI 1) and ABF (ROI 2); **г** – statistical map of ASL-liver perfusion.

прогноза больше 1; 8 (14%) пациентов указывали на самочувствие без улучшения, сохранялся синдром цитолиза, холестаза. Через 9 мес 2 (25%) исследуемым из 8 был выставлен диагноз цирроза печени, класс В по Чайлд–Пью. Таким образом, отрицательная клинико-лабораторная динамика имела высокую корреляционную связь с показателями ASL-перфузии печени ($r = 0,887$), а результаты ASL-перфузии печени позволяют своевременно корректировать тактику ведения пациентов с вирусным гепатитом и прогнозировать неблаго-

приятное течение патологии (AUC = 0,895 (95% ДИ 0,881–0,953)).

Исходя из полученных данных, коэффициент прогноза по данным ASL-перфузии позволяет на первом этапе наблюдения за пациентами с вирусным гепатитом и при динамическом наблюдении прогнозировать благоприятное и неблагоприятное течение (рис. 2).

В литературе не встречается упоминания о клинико-диагностических возможностях ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусными

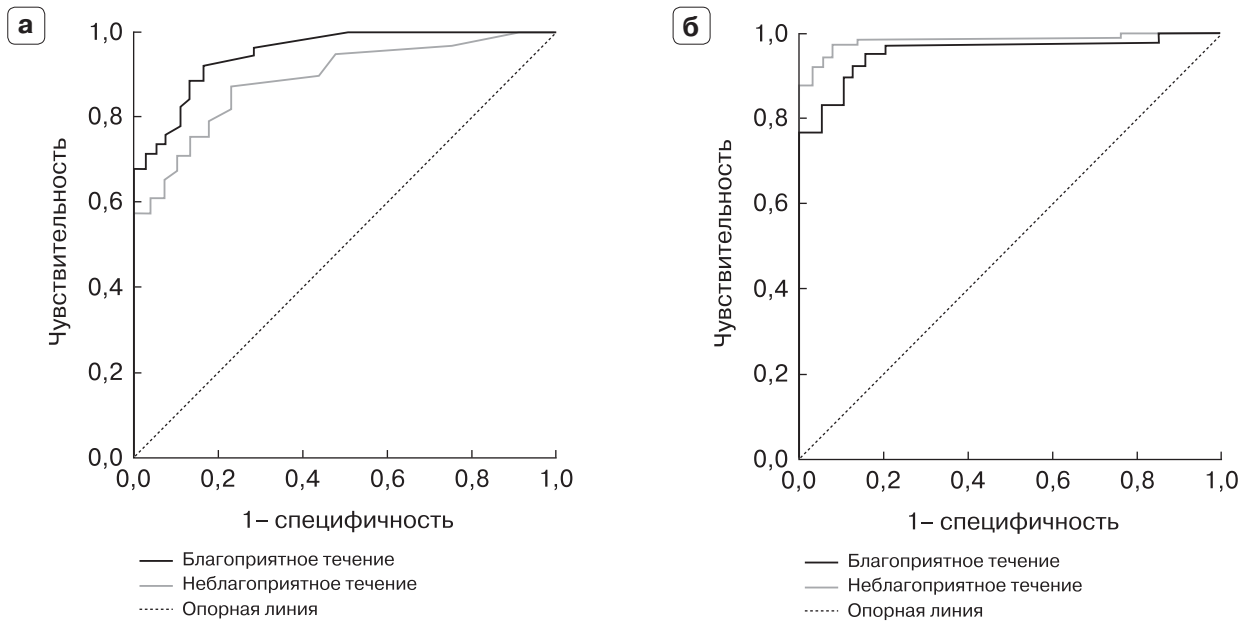


Рис. 2. Сравнительный ROC-анализ ASL-перфузии печени при вирусных гепатитах. **а** – при поступлении; **б** – при динамическом наблюдении.

Fig. 2. Comparative ROC-analysis of ASL-liver perfusion in viral hepatitis. **a** – on admission to the hospital; **b** – during follow up.

гепатитами. В.А. Ратников и соавт. (2016), Г.Е. Труфанов и соавт. (2019) указывают, что высокая диагностическая и прогностическая значимость МСКТ и МРТ в 95% случаев отмечена в группе больных с объемными образованиями гепатопанкреатодуоденальной зоны, центральной нервной системы, на основании чего можно сделать вывод о необходимости расширения диагностических возможностей лучевых методов диагностики при других нозологических формах с последующим использованием новейших опций [5, 7]. Перспективы развития ASL-перфузии печени во многом обусловлены необходимостью разработки более совершенных протоколов сбора МР-данных, оптимизацией программного обеспечения для количественного и качественного анализа полученных результатов, внедрением новых критериев оценки перфузии при заболеваниях печени, обязательной стандартизацией получаемых показателей кровотока, расширением инструментального алгоритма ведения пациентов с вирусным гепатитом. В исследованиях нет указаний на диагностические и прогностические возможности ASL-перфузии печени при МРТ при сопоставлении с клинико-лабораторными данными.

Заключение

Таким образом, при проведении ASL-перфузии печени при МРТ необходимо учитывать качественный и количественный параметры перфузии –

объемный печеночный кровоток. По данным ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с вирусными гепатитами с минимальной степенью активности составляет от 140 до 159 мл/100 г/мин, с умеренной – 118–139 мл/100 г/мин, с высокой – 40–117 мл/100 г/мин ($r = 0,886$). При ASL-перфузии печени используется коэффициент прогноза – $RHBF/PABF$, где $RHBF$ – коэффициент кровотока в паренхиме печени, $PABF$ – кровоток в печеночной артерии или брюшном отделе аорты, и при коэффициенте более 1 прогнозируют благоприятное течение ($AUC = 0,897$ (95% ДИ 0,884–0,951)), при коэффициенте менее 1 – неблагоприятное течение ($AUC = 0,895$ (95% ДИ 0,881–0,953)).

Участие авторов

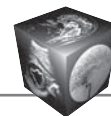
Морозова Т.Г. – концепция и дизайн исследования; проведение исследования, сбор и обработка данных; написание текста; утверждение окончательного варианта статьи.

Симакина Е.Н. – участие в научном дизайне; статистическая обработка данных; анализ и интерпретация полученных данных.

Гельт Т.Д. – подготовка и редактирование текста; подготовка, создание опубликованной работы; ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors' participation

Morozova T.G. – concept and design of the study; conducting research; collection and analysis of data; writing text, approval of the final version of the article.



Simakina E.N. – participation in scientific design; statistical analysis; analysis and interpretation of the obtained data.

Gelt T.D. – text preparation and editing; preparation and creation of the published work; responsibility for the integrity of all parts of the article.

Список литературы

1. World Health organization: resolution of the 63rd World Health Assembly on Viral Hepatitis (WHA63.18);2010. [accessed 5Aug 2018]. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R18-ru.pdf
2. WHO. Global hepatitis report. 2017. 83 p.
3. Ратникова Л.И., Миронов И.Л., Лаврентьева Н.Н., Конькова-Рейдман А.Б., Пермитина М.И., Елисеев В.А., Тер-Багдасарян Л.В., Ермакова Н.В., Бондаренко В.В., Дубовикова Т.А., Шип С.А. Вирусные гепатиты. Челябинск, 2013. 67 с.
4. Johnson S.P, Ramasawmy R., Campbell-Washburn A.E., Wells J., Robson M., Rajkumar V., Lythgoe M.F., Pedley R.B., Walker-Samuel S. Acute changes in liver tumour perfusion measured non-invasively with arterial spin labelling. *Br. J. Cancer*. 2016; 114 (8): 897–904. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.51>
5. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г., Ефимцев А.Ю., Шмедык Н.Ю., Машченко И.А., Чегина Д.С., Алдатов Р.Х. Методика артериального спинового маркирования: клиническое применение. *REJR*. 2019; 9 (4): 129–147. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-4-129-147>
6. Kalchev E., Georgiev R., Balev B. Arterial spin labeling MRI – clinical applications. *Varna Medical Forum*. 2019; 6 (2): 28–32.

7. Ратников В.А., Скульский С.К. Роль магнитно-резонансной томографии в комплексной лучевой диагностике причин обструкции дистального отдела общего желчного протока. *Медицинская визуализация*. 2016; 4: 64–75.

References

1. World Health organization: resolution of the 63rd World Health Assembly on Viral Hepatitis (WHA63.18);2010. [accessed 5Aug 2018]. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R18-ru.pdf
2. WHO. Global hepatitis report. 2017. 83 p.
3. Ratnikova L.I., Mironov I.L., Lavrent'eva N.N., Kon'kova-Rejdman A.B., Permitina M.I., Eliseev V.A., Ter-Bagdasaryan L.V., Ermakova N.V., Bondarenko V.V., Dubovikova T.A., Ship S.A. Viral hepatitis. Chelyabinsk, 2013. 67 p. (In Russian)
4. Johnson S.P, Ramasawmy R., Campbell-Washburn A.E., Wells J., Robson M., Rajkumar V., Lythgoe M.F., Pedley R.B., Walker-Samuel S. Acute changes in liver tumour perfusion measured non-invasively with arterial spin labelling. *Br. J. Cancer*. 2016; 114 (8): 897–904. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.51>
5. Trufanov G.E., Fokin V.A., Asaturyan E.G., Efimtsev A.Yu., Shmedyk N.Yu., Mashchenko I.A., Chagina D.S., Aldatov R.Kh. Arterial spin labeling: clinical applications. *REJR*. 2019; 9 (4): 129–147. (In Russian) <https://doi.org/10.21569/2222-74152019-9-4-129-147>
6. Kalchev E., Georgiev R., Balev B. Arterial spin labeling MRI – clinical applications. *Varna Medical Forum*. 2019; 6 (2): 28–32.
7. Ratnikov V.A., Skulskiy S.K. Role of MRI in Complex Imaging Distal Part of Common Bile Duct Obstruction. *Medical Visualization*. 2016; 4: 64–75. (In Russian)

Для корреспонденции*: Морозова Татьяна Геннадьевна – 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28. ФГБОУ ВО “Смоленский государственный медицинский университет” Минздрава России, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии. Тел.: +7-930-304-71-68. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Морозова Татьяна Геннадьевна – доктор мед. наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО “Смоленский государственный медицинский университет” Минздрава России, Смоленск. <https://orcid.org/0000-0003-4983-5300>

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

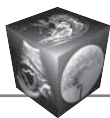
Гельт Татьяна Давыдовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО “Смоленский государственный медицинский университет” Минздрава России, Смоленск. <https://orcid.org/0000-0003-3661-3370>

Contact*: Tatyana G. Morozova – 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019. Smolensk State Medical University, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy. Phone: +7-930-304-71-68. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Tatyana G. Morozova – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Smolensk. <https://orcid.org/0000-0003-4983-5300>

Elena N. Simakina – assistant of the department of infectious diseases with a course of epidemiology, Smolensk. <https://orcid.org/0000-0002-5709-8913>

Tatyana D. Gelt – Cand. of Sci. (Med.), assistant of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Smolensk. <https://orcid.org/0000-0003-3661-3370>



Брюшная полость | Abdomen

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

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-925>

Спленоз: пути неизвестности или шаг через существующие предосторожности (часть II)

© Губергриц Н.Б.^{1*}, Zubov A.D.², Бородий К.Н.², Можина Т.Л.³¹ Украинский Клуб панкреатологов; 030039 Киев, ул. 40-летия Октября, д. 26, Украина² ГОУ ВПО Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; 83000 Донецк, проспект Ильича, д. 16³ Центр здорового сердца доктора Крахмаловой; 63000 Харьков, ул. Целиноградская, 58-Б, Украина

Цель исследования: представить результаты обзора литературы, посвященной посттравматическому спленозу различной локализации, а также завершить изложение редкого клинического случая множественного посттравматического интраабдоминального спленоза в сочетании с макроамилаземией 2-го типа, хроническим панкреатитом у женщины 27 лет.

Основные положения. Рассмотрены данные литературы, освещающие патогенез и классификацию спленоза. Пристальное внимание уделено клиническим проявлениям посттравматического спленоза: приведены результаты визуализирующих исследований при внутригрудной, диссеминированной абдоминальной, внутривисцеральной и интрапанкреатической формах спленоза.

Представлено окончание описания редкого клинического случая прогрессирующего множественного посттравматического интраабдоминального спленоза в сочетании с макроамилаземией 2-го типа, хроническим панкреатитом. Описан процесс диагностического поиска, дифференциальной диагностики, рассмотрены дискуссионные моменты в отношении тактики ведения пациентки, возможность и целесообразность беременности.

Заключение. Исключительность данного клинического случая требует проведения дальнейшего динамического наблюдения, особенно в случае наступления беременности.

Ключевые слова: спленоз, новообразование малого таза, макроамилаземия, беременность

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Губергриц Н.Б., Zubov A.D., Бородий К.Н., Можина Т.Л. Спленоз: пути неизвестности или шаг через существующие предосторожности (часть II). *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 80–93. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-925>

Поступила в редакцию: 07.07.2020. Принята к печати: 24.11.2020. Опубликовано online: 22.03.2021.

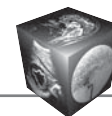
Splenosis: fetters of the unknown or step through existing precautions (part II)

© Natalia B. Gubergrits^{1*}, Alexander D. Zubov², Ksenia N. Borodiy², Tetiana L. Mozhyzna³¹ Ukrainian pancreatic Club; 26, 40th anniversary of October str., Kiev, Ukraine, 030039² GOO VPO Donetsk National Medical University named after M. Gorky; 16, Ilyich Avenue, Donetsk, 83000³ The Dr. Krakhmalova Center of the Healthy Heart; 58-B, Tselinogradskaya str., Kharkov, Ukraine, 63000

Aim: to present a review of the literature on post-traumatic splenosis of different localization, as well as to complete the presentation of a rare clinical case of multiple post-traumatic intra-abdominal splenosis in combination with type 2 macroamylaseemia, chronic pancreatitis in a 27-year-old woman.

Main results. The literature data of the pathogenesis and classification of splenosis are considered. Close attention is paid to the clinical manifestations of post-traumatic splenosis: the results of imaging studies in intrathoracic, disseminated abdominal, intrahepatic and intrapancreatic forms of splenosis are presented.

The end of the description of a rare clinical case of progressive multiple post-traumatic intra-abdominal splenosis in combination with type 2 macroamylaseemia and chronic pancreatitis is presented. The process of diagnostic



search, differential diagnosis is described, the controversial points to the patient's management, the possibility and expediency of pregnancy are considered.

Conclusion. The exclusivity of this clinical case requires further dynamic monitoring, especially in the possible pregnancy.

Keywords: splenosis, pelvic neoplasm, macroamylasemia, pregnancy

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

For citation: Gubergrits N.B., Zubov A.D., Borodij K.N., Mozhyina T.L. Splenosis: fetters of the unknown or step through existing precautions (part II). *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 80–93.

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-925>

Received: 07.07.2020.

Accepted for publication: 24.11.2020.

Published online: 22.03.2021.

Патогенез

Спленоз является относительно доброкачественным приобретенным состоянием. Процесс диссеминации клеток селезенки начинается в момент разрыва органа или выполнения спленэктомии, когда пульпа селезенки попадает в брюшную полость. Предполагается, что количество узлов эктопической ткани селезенки, которые развиваются в брюшной полости, коррелирует с тяжестью травмы селезенки. После травмы или спленэктомии селезеночная ткань может аутотрансплантироваться в эктопическом месте. Типичные места локализации очагов спленоза хорошо известны: максимально часто узлы регенерации селезенки обнаруживают на серозной поверхности тонкой или толстой кишки, в большом сальнике и брюшине, что дает возможность предположить контактный механизм распространения клеток селезенки [1]. Несколько реже регенераторные узлы селезенки обнаруживают в печени [2–5], желудке [6], поджелудочной железе (ПЖ) [7], грудной клетке [8, 9], диафрагме, передней брюшной стенке [10]. Почки [11], яичники [12] и подкожная жировая клетчатка [13] реже становятся зонами имплантации селезеночных клеток. Поражение данных органов также объясняют контактным механизмом поражения. Известны случаи изолированной внутригрудной локализации очагов спленоза без признаков разрыва и повреждения диафрагмы, что доказывает иной возможный механизм диссеминации клеток селезенки – гематогенный или лимфогенный [14, 15]. Подтверждением этого факта может быть гистологически верифицированный случай спленоза головного мозга [13, 16].

Еще один механизм возникновения спленоза – ятрогенный. В ряде случаев во время проведения спленэктомии намеренно проводят имплантацию небольшого участка селезенки на поверхность органов, имеющих порталное кровообращение; полагают, что данная мера позволит частично сохранить иммунную функцию селезенки [11, 13, 16, 17].

Гистологически очаги спленоза несколько отличаются от нормальной селезенки, подтверждая,

что они являются результатом хаотичного клеточного роста, а не участками разорванной селезенки. Отсевы селезенки содержат меньшее количество белой пульпы, они содержат многие клеточные элементы, характерные для нормальной селезенки; однако регенераторные селезеночные узлы имеют меньшую массу. Недостаточность иммунной функции эктопических участков селезенки может быть частично объяснена уменьшением количества белой пульпы, а также отсутствием уникального эффективного артериального и венозного кровеносного ложа, крайне важного для осуществления иммунологической роли селезенки [11]. Некоторые авторы следующим образом трактуют несовершенство иммунологической защиты у пациентов, перенесших спленэктомию и даже имеющих очаги спленоза: “Во-первых, несмотря на относительно приемлемую васкуляризацию, резко снижается общее количество фильтрующейся крови; во-вторых, микроанатомия регенераторных узлов селезенки, вероятно, не в состоянии обеспечить плотные контакты между антигеном, фагоцитами и иммунными клетками, свойственные нормальной селезенке” [18]. Таким образом, после травматического повреждения селезенки происходит отсев клеток-предшественников на внутренние органы, имплантация эктопических очагов с их последующей дифференциацией, подобной, но не полностью соответствующей интактной селезенке.

Классификация

В.М. Тиммербулатов и соавт. (2007) определяют спленоз как разрастание ткани селезенки вне зоны естественной ее локализации, которое может быть врожденным (в виде добавочной селезенки и эктопии в ткани других органов) или приобретенным (в результате травмы селезенки и имплантации ее клеток в соседние органы) и предназначенным для компенсации функции утраченной селезенки (рис. 1) [19].

Однако не все исследователи (в том числе и мы) разделяют эту точку зрения, подчеркивая,

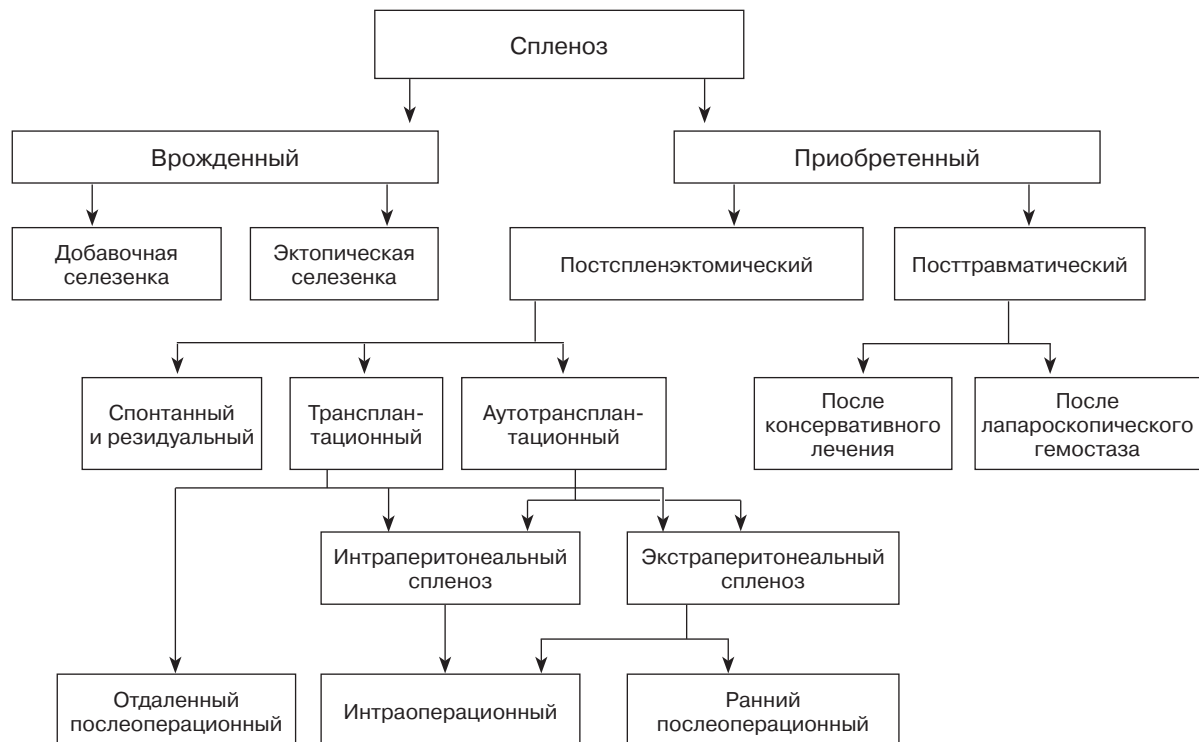
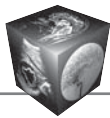


Рис. 1. Классификация спленоза (по В. М. Тимербулатову и соавт., 2007 [19]).

Fig. 1. Classification of splenosis (by V. M. Timerbulatov et al., 2007 [19]).

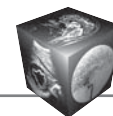
что, согласно используемой дефиниции спленоза, этот термин сам по себе подчеркивает приобретенное состояние (см. выше). Поэтому обнаружение эктопического очага селезеночной ткани у пациентов различного возраста без отягощенного травматического анамнеза следует рассматривать исключительно как добавочную дольку селезенки.

Клинические проявления

Спленоз редко сопровождается значимыми клиническими проявлениями: как правило, на протяжении многих лет или нескольких десятилетий пациенты не испытывают каких-либо неприятных ощущений, а само состояние диагностируется случайно при проведении визуализирующего исследования по другому поводу. Учитывая доброкачественный и бессимптомный характер спленоза, а также появление регенераторных узлов спустя несколько лет/десятилетий после травмы, достаточно не просто определить временной отрезок, необходимый для формирования очагов спленоза. Вероятно, что процесс отсева селезеночных клеток и их роста на серозной поверхности внутренних органов занимает несколько лет: в литературе описаны случаи спленоза, которые диагностировали спустя 5–46 лет после травмы или выполнения спленэктомии [11, 13, 16].

Однако, несмотря на длительное бессимптомное течение спленоза, клиническая симптоматика этого заболевания может появиться внезапно спустя несколько лет в виде острого живота, выраженной абдоминальной боли, сопровождающейся тошнотой, рвотой [10]. В случае торакальной локализации очагов спленоза первыми проявлениями заболевания могут стать внезапная выраженная боль в грудной клетке (как правило, со стороны спленоза), кровохарканье без сопутствующей гипертермии, кашля, одышки [16]. Особую трудность в диагностике представляет спленоз, симулирующий первичное заболевание других органов (печени, ПЖ), новообразование, кишечную непроходимость, карциноматоз брюшины [3, 5, 20]. В ряде случаев развиваются гнойно-септические осложнения в виде синдрома генерализованной постспленэктомической инфекции [18], некроза тканей, абсцедирования, желудочно-кишечного кровотечения [20].

Достаточно не просто заподозрить спленоз, особенно при нетипичном расположении очагов и наличии значимой сопутствующей патологии, отягощенного анамнеза. Приведем несколько показательных клинических случаев, с которыми столкнулись наши зарубежные коллеги. Согласно данным одного из них, 51-летний мужчина, актив-



ный курильщик (индекс пачко/лет – 40), доставлен в стационар с жалобами на внезапное появление болей в грудной клетке, одышки, прогрессирующее снижение массы тела (15 кг за последние 4 мес), без лихорадки, ночных потов, вероятных контактов с инфекционными больными [21]. Даже приняв во внимание данные анамнеза жизни (пулевое ранение грудной клетки в детском возрасте), лечащие врачи приняли решение о проведении торакоскопии и гистологическом подтверждении диагноза, так как результаты компьютерной томографии (КТ) легких свидетельствовали об опухолевом поражении левого легкого (рис. 2).

В подобной ситуации оказались L. Pichon и соавт., описавшие случай распространенного абдоминального спленоза у 44-летнего активного курильщика с сопутствующим ожирением, предъявлявшего жалобы на внезапное появление одышки [22]. Отягощенный анамнез по перенесенной спленэктомии в детском возрасте по поводу тяжелой травмы брюшной полости позволил врачам включить спленоз в перечень нозологий для дифференциальной диагностики. Пациенту выполнена сцинтиграфия с Tc^{99m} -DRBC, полученные результаты подтвердили диагноз диссеминированного абдоминального спленоза (рис. 3).

Крайне непростой диагностический случай представили E. Matsubayashi и соавт. [11]. Больной хроническим панкреатитом, умеренно употребляющий алкоголь и являющийся активным курильщиком, стал отмечать усиление абдоминально-болевого синдрома, изменение привычных для него характеристик боли. Отягощенный наследственный анамнез по раку ПЖ (мать, дядя со стороны матери), легочному туберкулезу (родной старший брат) предопределил направление диагностического поиска, несмотря на наличие в анамнезе жизни упоминания о спленэктомии, выполненной по поводу разрыва органа вследствие травмы брюшной полости [11]. Проведение эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ) с тонкоигольной биопсией позволило исключить туберкулезное поражение и ряд других заболеваний, но, учитывая высокий риск неоплазии, исключить который не позволила даже позитронно-эмиссионная компьютерная томография, врачи прибегли к выполнению диагностической лапароскопии (рис. 4) [11].

Частая интерпретация обнаруженных очагов спленоза как злокачественных новообразований можно объяснить онконастороженностью. Помимо выше представленных клинических ситуаций, в литературе описаны случаи спленоза, имитирующие карциноматоз брюшины, опухоль желудка,

яичников, печени, головного мозга. Например, образование фундального отдела желудка, визуально соответствовавшее стромальной опухоли, в действительности оказалось регенераторным узлом селезеночной ткани; для подтверждения диагноза понадобилось проведение эндоУЗИ с тонкоигольной биопсией [6].

Течение спленоза может осложняться развитием некроза собственно регенераторного узла селезенки с заворотом пряди большого сальника, гнойно-септическими осложнениями и развитием синдрома генерализованной постспленэктомической инфекции [11, 13, 16, 18]. К осложнениям спленоза относят кишечную непроходимость, вызванную внешним сдавлением, желудочно-кишечные кровотечения и спаечную или обтурационную кишечную непроходимость, обусловленную внутримышечным ростом селезеночных узелков в кишечнике [11, 17, 18, 23]. Существует вероятность кровотечения из поврежденной добавочной селезенки при травме живота [18]. Осложнениями внутригрудного спленоза можно считать кровохарканье и плеврит [11]. В случаях, когда спленэктомия была выполнена по поводу гематологического заболевания, спленоз может служить причиной его рецидива [11, 18].

Диагностика

Поскольку большинство пациентов не предъявляют жалоб, зачастую обнаружение эктопической ткани селезенки является случайной находкой при УЗИ, КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Нередко анамнестические сведения о травме брюшной стенки, разрыве селезенки или спленэктомии позволяют заподозрить спленоз и рассматривать обнаруженное объемное образование, схожее с нормальной тканью селезенки, сквозь призму очагов регенерации органа. Однако в подавляющем большинстве случаев обнаружение объемных образований в брюшной полости, грудной клетке расценивается как опухолевый процесс, а спленоз является диагнозом исключения. Данная тактика влечет за собой проведение оперативных вмешательств с установлением правильного диагноза только после биопсии и получения результатов гистологического исследования. Некоторые авторы указывают на недостатки такого подхода, учитывая интра- и постоперационные риски развития кровотечения из очага спленоза, из которого проводился забор биоптатов, а также высокую вероятность возникновения инфекционных осложнений [18]. Отчасти указанная последовательность действий обусловлена относительно небольшой распространенностью спленоза по сравнению с таковой неопластиче-

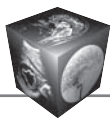


Рис. 2. Внутригрудной спленоз (по А. Хан и соавт., 2019 [21]). **а** – при проведении КТ органов грудной клетки обнаружено образование верхней доли левого легкого, прилежащее к плевре (оранжевая стрелка); **б** – в ходе видеоторакоскопии выявлено дольчатое образование, взята биопсия.

Fig. 2. Intra-thoracic splenosis (by A. Khan et al., 2019 [21]). **a** – during the thoracic CT scan of the organs the upper left lung was formed adjoining the pleura (orange arrow); **б** – during the videothoracoscopy a lobular formation was revealed, biopsy was taken.

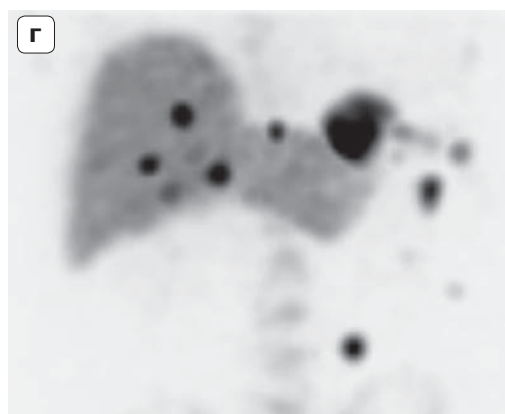
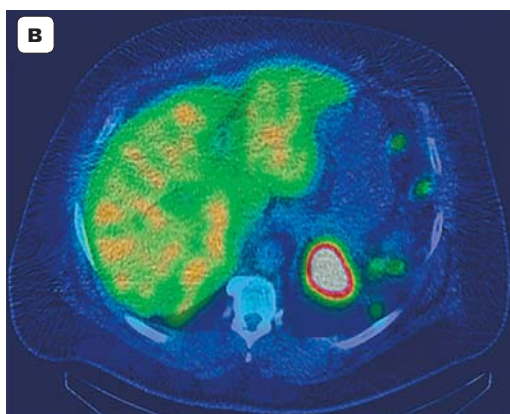
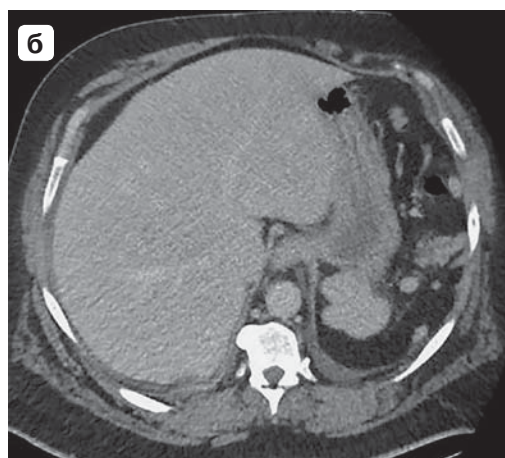
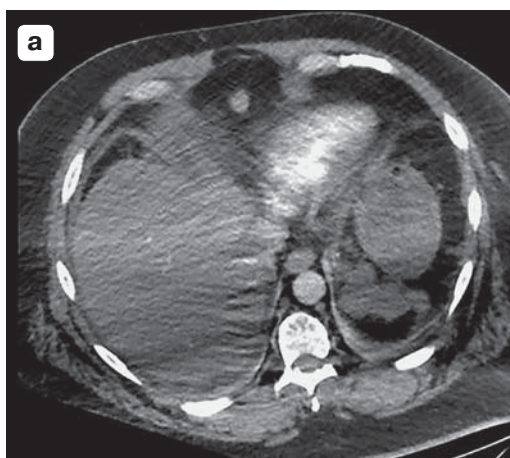


Рис. 3. Диссеминированный абдоминальный спленоз (по L. Pichon и соавт., 2020 [22]). **а** – КТ-ангиография, артериальная фаза, на аксиальном срезе визуализируются очаговые образования в эпигастрии; **б** – то же, множественные очаги в брюшной полости. Сцинтиграфия с Tc^{99m} -DRBC с одновременной КТ (**в**) и фронтальная реконструкция (**г**) – зафиксированы множественные очаги поглощения радиоактивного контраста.

Fig. 3. Disseminated abdominal splenosis (by L. Pichon et al., 2020 [22]). **a** – CT angiography, arterial phase, focal formations in epigastria are visualized on axial section; **б** – also, multiple foci in abdominal cavity. Scintigraphy with Tc^{99m} -DRBC with simultaneous CT (**в**) and frontal reconstruction (**г**) – multiple foci of absorption of radioactive contrast are recorded.

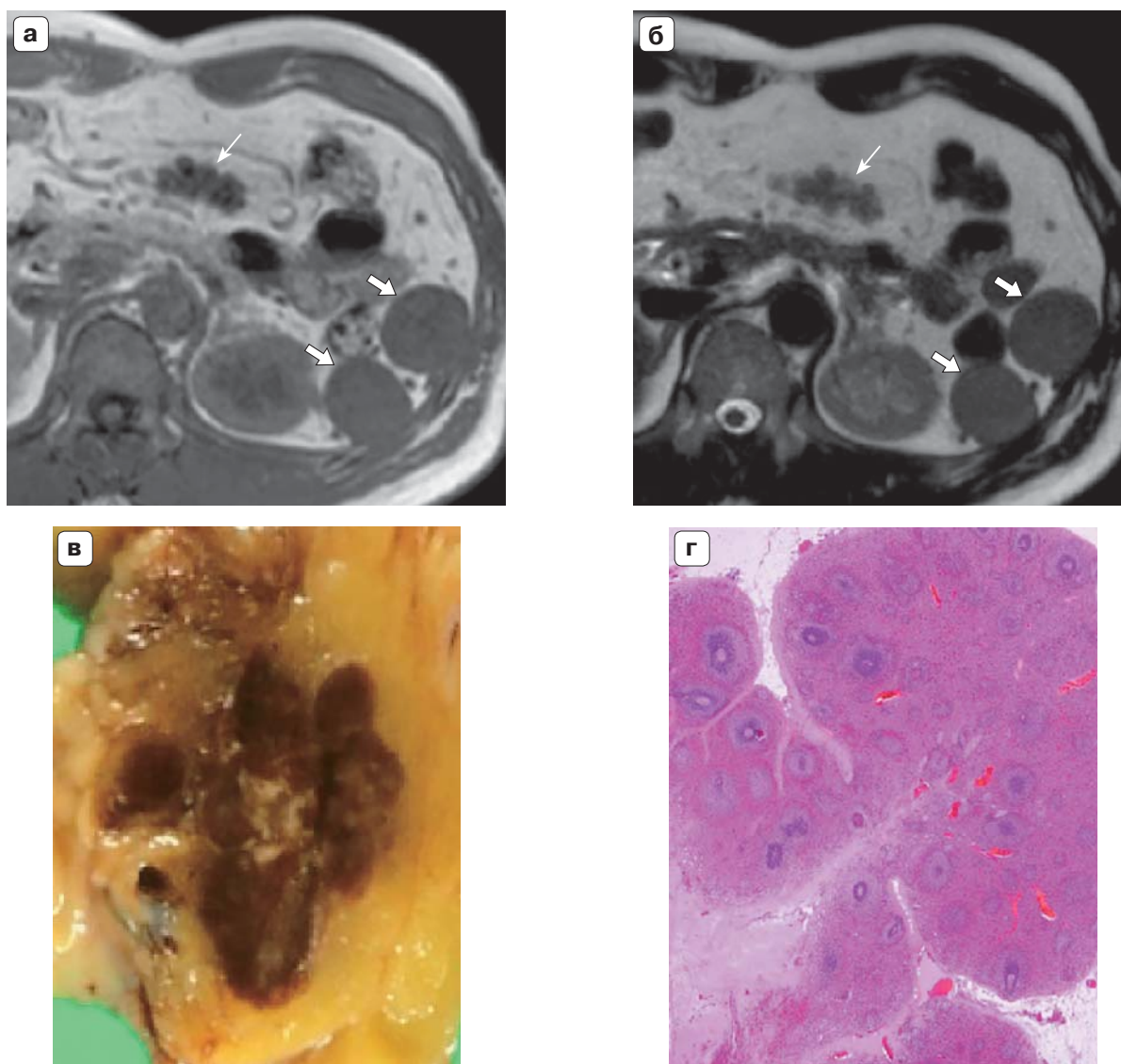
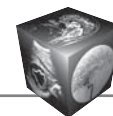


Рис. 4. Множественный абдоминальный спленоз, клинически имитировавший опухоль поджелудочной железы (по E. Matsubayashi и соавт., 2019 [11]). МРТ органов брюшной полости: на T1-взвешенном изображении (**а**) и T2-взвешенном изображении (**б**) визуализируются множественные гиподенсные очаги, подобные селезенке. **в** – интраоперационный материал; на разрезе ткань коричневатого цвета с множественными узлами, образование прикреплялось к брыжейке толстой кишки; **г** – при гистологическом исследовании обнаружена ткань селезенки: белая и красная пульпа, трабекулы (окраска гематоксилин-эозином).

Fig. 4. Multiple abdominal splenosis that clinically simulated a pancreas tumor (according to E. Matsubayashi et al., 2019 [11]). MRI of the abdominal cavity organs: multiple hypodense foci similar to the spleen are visualized in T1-weighted image (**a**) and T2-weighted image (**б**). **в** – is an intraoperative material; on the section, the tissue is brownish with multiple nodes, the formation was attached to the mesentery of the large intestine; **г** – histological examination revealed spleen tissue: white and red pulp, trabecula (hematoxylin eosin staining).

ских заболеваний. В ряде случаев наличие сопутствующей хронической патологии затрудняет поиск правильного ответа: вирусный гепатит является значимым фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, а злоупотребление алкоголем, никотином делает более вероятным диагноз неопластического поражения паренхимы ПЖ, легких. В таких случаях биопсия обнаружен-

ных образований является обоснованным решением, позволяющим определить спектр последующих действий.

В настоящее время практические рекомендации по диагностике и лечению спленоза не разработаны, поэтому примерная диагностическая последовательность при наличии анамнестических данных о перенесенной травме передней брюш-

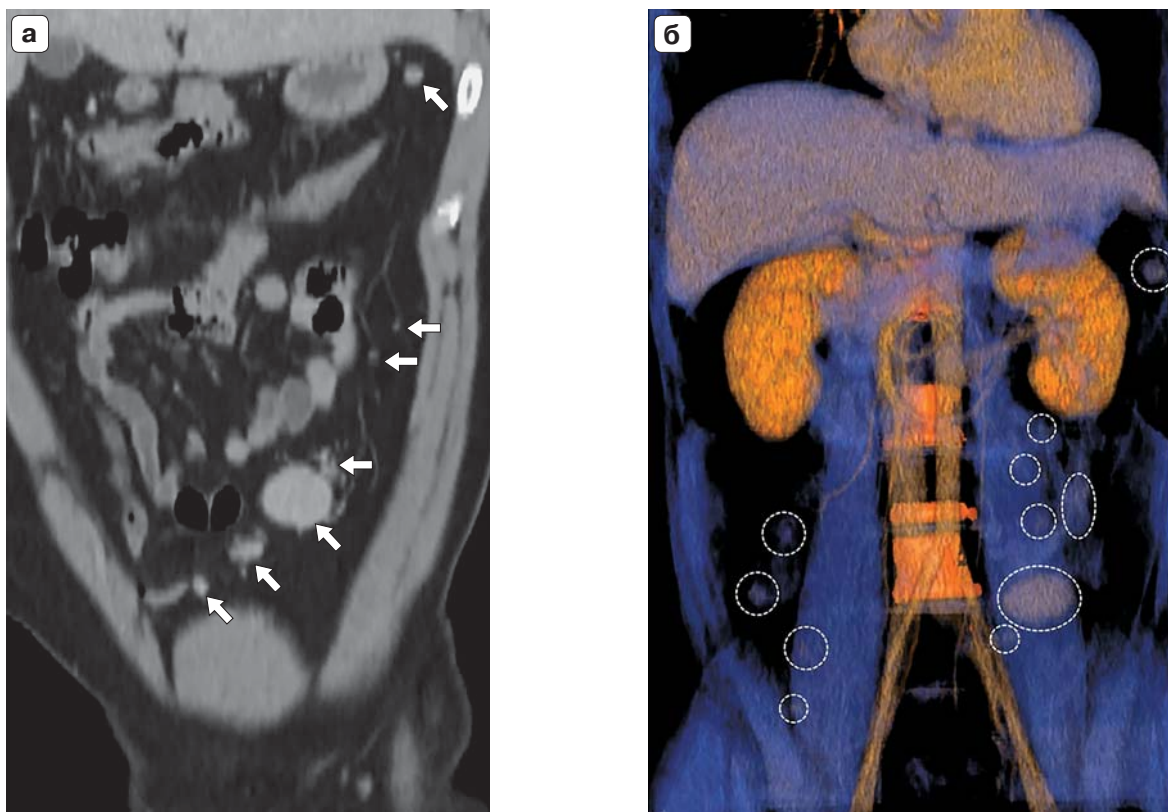
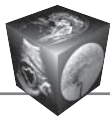


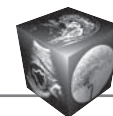
Рис. 5. Диссеминированный интраабдоминальный спленоз (по О. Al Dandan и соавт., 2020 [13]). Многоплоскостная МРТ-реконструкция по фронтальной плоскости (**а**) и реконструкция с использованием техники объемного преобразования (**б**) демонстрируют отсутствие селезенки и наличие множественных очагов (стрелки на рис. **а**, на рис. **б** – участки, обведенные пунктирной линией) различной формы и размеров, расположенные в брюшной полости и малом тазу.

Fig. 5. Disseminated intraabdominal splenosis (by O. Al Dandan et al., 2020 [13]). Multiplane MRI reconstruction on the frontal plane (**a**) and reconstruction using volume conversion technique (**b**) demonstrate the absence of spleen and the presence of multiple foci (arrows in Fig. **a**, in Fig. **b** – areas circled by a dotted line) of various shapes and sizes, located in the abdominal cavity and small pelvis.

ной стенки, спленэктомии может выглядеть следующим образом. При получении клинических изображений (видеоэндоскопических, ультразвуковых) единичных или множественных, округлых или овальных образований, напоминающих разнообразными злокачественные опухоли, в частности стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, мезотелиому брюшины, рак почек, гепатоцеллюлярную карциному, следует рекомендовать проведение КТ или МРТ с контрастированием. В ряде случаев выполнение какого-либо из этих исследований может дать основания для правильной постановки диагноза, учитывая особенности визуализации селезенки (классическая гетерогенная “полосатая” картина с неравномерностью контрастирования паренхимы в артериальную фазу, которая обусловлена особенностями накопления контрастного препарата красной и белой пульпой – так называемый симптом “зебры”) (рис. 5).

В таком случае регенераторные узлы селезенки будут иметь «пестрый», «полосатый» вид в артериальную фазу [16]. Однако этих данных может оказаться недостаточно для окончательного диагноза, ведь таким доброкачественным образованиям печени, как гемангиома, аденома, фокальная нодулярная гиперплазия, свойственно усиление в артериальную фазу, следовательно, они могут имитировать спленоз печени [16].

По мнению некоторых авторов, при наличии обоснованных подозрений в отношении спленоза следует использовать не стандартный йодсодержащий контраст, а ввести особое рентгеноконтрастное вещество – супермагнитный оксид железа [16]. После внутривенного введения частицы железа удаляются из кровообращения ретикуло-эндотелиальными клетками печени и селезенки, что приводит к снижению интенсивности сигнала, получаемого от печеночной и селезеночной парен-



химии на T2-взвешенных изображениях МРТ. При этом очаги спленоза будут иметь более высокую интенсивность по сравнению с печенью, так как клетки селезенки в большей мере накапливают контраст. Такое изменение интенсивности сигнала не характерно для злокачественных новообразований, за исключением некоторых высокодифференцированных опухолей печени [16]. В то же время данную методику не рекомендуется использовать при фокально-нодулярной гиперплазии печени, которой также свойственно накопление контраста, поэтому специфичность указанного исследования имеет некоторые ограничения [16].

Достаточно высокой специфичностью в отношении идентификации селезеночной ткани обладает сцинтиграфия с использованием Tc-99 DRBC [9]. Исследование предполагает внутривенное введение эритроцитов, подвергшихся тепловой денатурации и меченных Tc-99. Большинство (90%) эритроцитов секвестрируется в селезеночной ткани, тогда как неизменная ткань печени или злокачественные образования способны накапливать лишь относительно небольшое количество радиоактивного изотопа (рис. 6) [16]. Считается, что проведение сцинтиграфии с Tc-99 DRBC позволяет избежать ненужных оперативных вмешательств, которые имеют свои собственные риски, связанные с проведением этих процедур.

Если проведение сцинтиграфии не смогло дать ответы на все имеющиеся вопросы, то прибегают к эндоскопическим методам исследования (лапароскопии, торакоскопии, гастроскопии) (рис. 7, 8) [13, 21] или эндоУЗИ с тонкоигольной биопсией [24]. Существуют сомнения в целесообразности получения биоптатов из очагов спленоза по причине высокой вероятности развития кровотечений и септических осложнений [11, 18]. Ряд авторов полагают, что биопсию следует по возможности заменить радионуклидными методами исследования [13, 16].

Возможность поставить точку в диагностическом поиске дают результаты гистологического исследования, подтверждающие наличие хорошо сформированной красной пульпы, недостаточно выраженной белой пульпы, отсутствие трабекул и ворот [11, 13].

Дифференциально-диагностические критерии спленоза и добавочной селезенки сформулировали О. Al Dandan и соавт. (табл. 1).

Лечение

Согласно установившимся догмам, бессимптомные пациенты со спленозом не нуждаются в хирургических вмешательствах, направленных

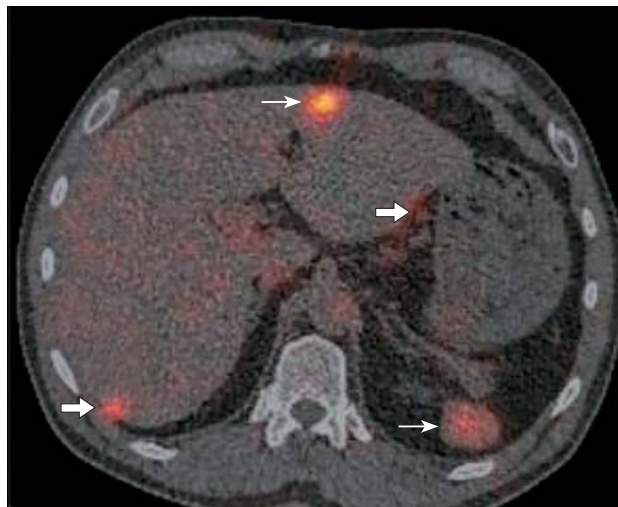


Рис. 6. Интраабдоминальный и внутripеченочный спленоз (по К. Ananthan и соавт., 2019 [16]). Сцинтиграфия с технецием-99m и термически денатурированными эритроцитами (Tc-99 DRBC) позволила обнаружить множественные очаги поглощения меченых эритроцитов (спленоз), расположенные внутри печени, интраабдоминально, в забрюшинных лимфатических узлах.

Fig. 6. Intraabdominal and intrahepatic splenosis (by K. Ananthan et al., 2019 [16]). Scintigraphy with technetium-99m and thermally denatured erythrocytes (Tc-99 DRBC) allowed detection of multiple absorption sites of labeled erythrocytes (splenosis) located inside the liver, intraabdominal, in retroperitoneal lymph nodes.

на удаление регенераторных очагов селезеночной ткани, а подлежат только динамическому наблюдению. Считается, что приобретенный спленоз требует органосохраняющей тактики с целью профилактики и коррекции гипоспленизма [11, 18]. Оперативное лечение показано при развитии таких достаточно редких осложнений спленоза, как инфаркт паренхиматозного органа, желудочно-кишечное кровотечение, непроходимость кишечника [17], острый аппендицит [11, 13].

Учитывая высокую вероятность развития инфекционных заболеваний, вызванных пневмококком, всем пациентам, перенесшим спленэктомию, рекомендуется проведение иммунизации против пневмококка, возбудителя отита и синусита, пневмонии и менингита, бактериемии с использованием вакцины Превенар-13. Международные рекомендации предусматривают вакцинацию против гриппа, гемофильной инфекции и менингококка. При urgentной спленэктомии иммунизацию рекомендуется проводить спустя 14 дней после выполнения оперативного вмешательства, в случае плановой спленэктомии вакцинацию следует пройти, как минимум, за 14 дней до удаления селезенки.

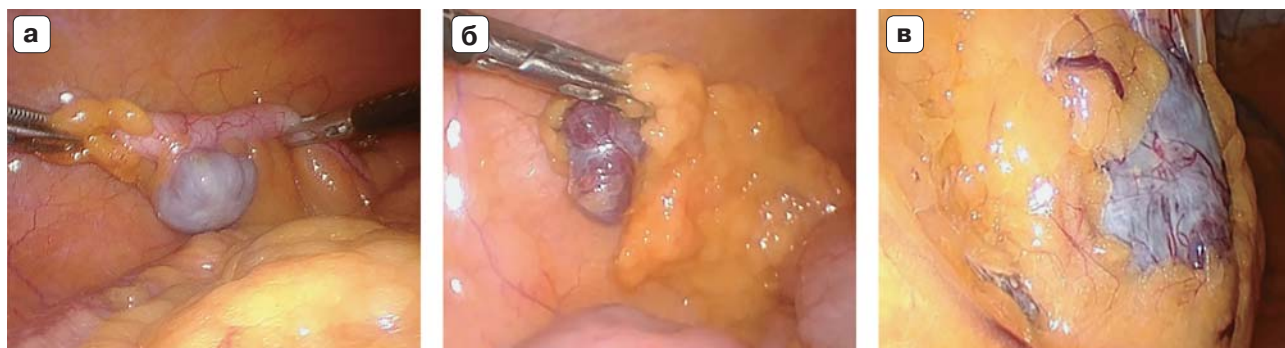
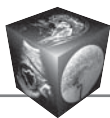


Рис. 7. Диагностическая лапароскопия при диссеминированном интраабдоминальном спленозе (по O. Al Dandan и соавт., 2020 [13]). Множественные очаги спленоза различных размеров и формы, один из узлов локализован на брыжейке аппендикса (**а–в**).

Fig. 7. Diagnostic laparoscopy in disseminated intra-abdominal splenosis (by O. Al Dandan et al., 2020 [13]). Multiple splenosis foci of different sizes and shapes, one of the nodes is localized on the appendix mesentery (**a–v**).

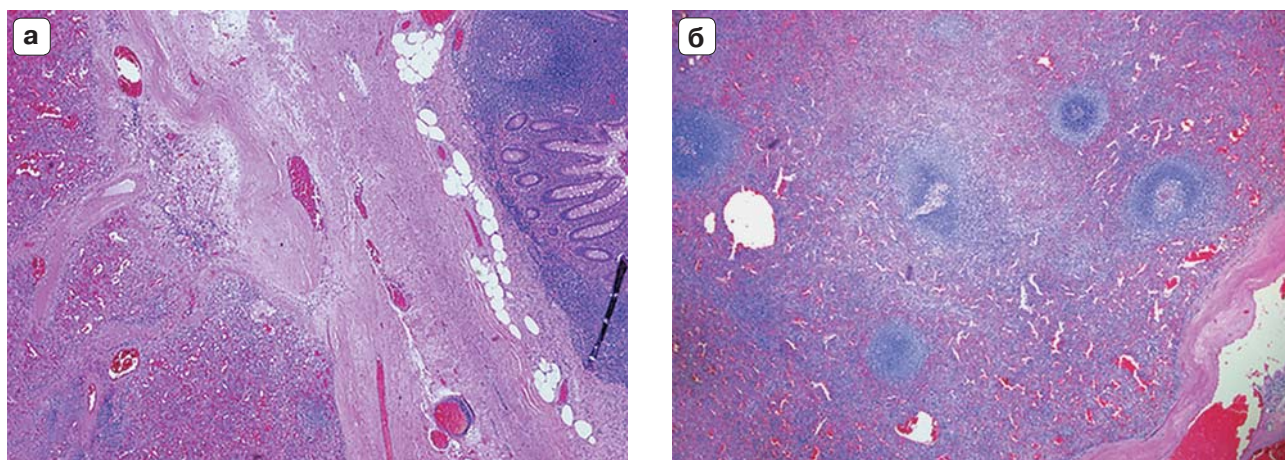


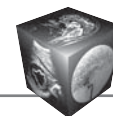
Рис. 8. Гистологическое исследование интраоперационного биоптата (по O. Al Dandan и соавт., 2020 [13]). **а** – капсулированный эктопический очаг селезеночной ткани, прикрепленный к стенке аппендикса; **б** – четкие гистологические признаки селезеночной ткани с наличием красной и белой пульпы (**а, б** – окраска гематоксилин-эозином).

Fig. 8. Histological study of intraoperative biopsy (by O. Al Dandan et al., 2020 [13]). **a** – capsule ectopic focus of splenic tissue attached to appendix wall; **b** – clear histological signs of splenic tissue with red and white pulp (**a, б** – hematoxylin eosin staining).

Таблица 1. Сравнительная характеристика спленоза и добавочной селезенки (по O. Al Dandan и соавт., 2020 [13])

Table 1. Comparative characteristics of splenosis and additional spleen (by O. Al Dandan et al., 2020 [13])

Характеристики	Сплениоз	Добавочная селезенка
Этиопатогенез	Приобретенный: непосредственная диссеминация или гематогенное распространение клеток селезенки (преимущественно пульпы) во время повреждения органа	Врожденный: несостоятельность слияния мезенхимальных клеток во время эмбриогенеза
Количество	Как правило, множественное	Как правило, единичные
Размер	Небольшой	Варьирует
Расположение	Различное	Рядом с селезенкой
Гистология: капсула ворота трабекулярная структура	Без мышечного компонента Отсутствует Менее выражена	Эластичная мышечная капсула Есть Более выражена
Кровоснабжение	Не имеет собственных сосудов, “паразитирующее”	Селезеночная артерия



Макроамилаземия

Следует также отметить, что особенностью данного клинического наблюдения является наличие макроамилаземии (MAE), что определяет необходимость динамического наблюдения за показателями α -амилазы крови. Этиопатогенетическая связь между спленозом и MAE остается неясной и ранее не описана.

MAE возникает вследствие присутствия в кровотоке активных в ферментном отношении макромолекулярных комплексов, включающих амилазу; эти комплексы вследствие большого размера плохо фильтруются почками и задерживаются в кровотоке. Это подтверждается высокой активностью амилазы крови и низкой активностью этого фермента в моче [25–27]. Обычно веществами, с которыми связана амилаза в крови при MAE, являются белки с высокой молекулярной массой – чаще это иммуноглобулины А, реже иммуноглобулины G [25–27].

Подтверждением того, что макроамилаза обычно представляет собой амилазо-иммуноглобулиновый комплекс, сформировавшийся в результате реакции антиген–антитело, служит тот факт, что этот комплекс обнаруживают при различных аутоиммунных заболеваниях и заболеваниях, сопровождающихся мальабсорбцией: целиакии, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, а также при СПИДе и других инфекциях [25–27]. Описаны случаи MAE у беременных, у здоровых детей и детей, часто болеющих простудными заболеваниями. MAE может развиваться при различной патологии, в основе которой лежит выраженный воспалительный процесс, например при остром аппендиците [25–27]. Макроамилазные комплексы могут формироваться при наличии в крови аномальных белков, соединяющихся с амилазой, например при миеломной болезни, миелолейкозе. MAE может сочетаться с наличием других макроэнзимов в крови [25–27].

Напомним, что диагностика MAE очень важна для исключения органического заболевания ПЖ. Поскольку MAE не имеет клинических проявлений, то она, по-видимому, не требует никакого специального лечения. Лечение должно быть направлено на заболевание, которое, возможно, спровоцировало развитие MAE.

Окончательный диагноз и тактика ведения пациента

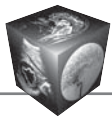
Рассмотренный нами случай (см. часть I) имеет несколько неоднозначных особенностей. Во-первых, исходно мнения специалистов относительно очага, локализованного в эпигастральной области, оказались неоднозначными: его расце-

нивали либо как добавочную селезенку, либо как очаг спленоза. Мы расцениваем это образование как спленоз, поскольку при прецизионном доплерографическом исследовании не выявлен питающий сосуд, исходящий из бассейна селезеночной вены. Следует отметить, что данный вопрос имеет исключительно научное значение и не влияет на тактику ведения пациента. Также неоднозначны и заключения о количестве очагов: как при КТ, так и при УЗИ в ходе первичного обследования разными специалистами (2011–2020 гг.) определялось от 2 до 4 очагов.

Единая диагностическая тактика при спленозе не определена. Сцинтиграфия с термически обработанными эритроцитами, считающаяся в настоящее время единственным надежным неинвазивным методом выявления спленоза, в большинстве случаев не является доступной. Вопрос диагностической значимости и целесообразности применения статической сцинтиграфии с ^{99m}Tc остается спорным: в данном исследовании применение этого метода, сопряженного с лучевой нагрузкой, не позволило получить дополнительной диагностической информации. Проведение КТ с пероральным и внутривенным контрастированием привело к обнаружению очагов в брюшной полости, но не дало информации об их происхождении.

По нашему мнению, оптимальным методом диагностики и динамического контроля за состоянием очагов спленоза является УЗИ, которое, как неинвазивный, безвредный и доступный метод, предоставляет необходимую диагностическую информацию. Весомым аргументом также является возможность оценки васкуляризации и гемодинамики образования. Однако УЗИ не позволяет убедительно дифференцировать очаги спленоза от злокачественной патологии, но возможность контроля за размером и формой очагов может быть использована в дифференциальной диагностике указанных состояний. Обязательным условием применения такой тактики, по нашему мнению, является отсутствие других данных в пользу злокачественной патологии – в частности, повышения уровня онкомаркеров.

В отношении биопсии предполагаемых очагов спленоза существует мнение, что данное вмешательство сопряжено с высоким риском кровотечений, а также не всегда выполнимо в связи с отсутствием безопасной траектории доступа. Можно предположить, что травматизация очага спленоза при биопсии может привести к возникновению новых очагов; однако в литературе мы не нашли данные, которые могли бы подтвердить или опровергнуть это мнение.



Открытым остается вопрос о происхождении пятого очага, локализованного в правой подвздошной области. Как указывалось, он был выявлен через 21 год после травмы и спустя 8 лет после обнаружения первых четырех очагов. Вероятность того, что такой достаточно крупный очаг не был визуализирован при столь детальном обследовании с использованием различных методов лучевой визуализации, минимальна. Имеется, как минимум, два варианта формирования этого очага. Наиболее вероятным, по нашему мнению, является вариант внезапного роста незначительного по объему (т.е. ранее не определяемого методами лучевой визуализации) очага, возникшего одновременно с другими регенераторными селезеночными узлами. Что спровоцировало такой рост, почему он замедлился или остановился (как указывалось, на протяжении 15-месячного динамического наблюдения изменения в размере пятого очага не зафиксированы) и почему изменения не коснулись остальных четырех узлов, остается неясным. Косвенно данное предположение подтверждают данные доплерографии, зафиксировавшие более выраженную васкуляризацию пятого очага по сравнению с менее обильным кровотоком в других узлах. Возможен также другой вариант формирования нового очага спленоза: вероятно, толчком к его появлению стал фрагмент, попавший в подвздошную область при микротравме одного из первоначально существовавших очагов.

Тактика ведения описываемой пациентки также diskutabelna. Если в отношении первых четырех очагов можно применить тактику невмешательства, то в отношении пятого очага возникает ряд вопросов, обусловленных его локализацией и связанных с планируемой беременностью. К сожалению, нам не удалось найти литературные данные, описывающие течение абдоминального спленоза при беременности и родах, поэтому прогнозировать дальнейшее развитие очага не представляется возможным. К потенциальным рискам, по нашему мнению, относятся:

- ишемия и некроз очага вследствие его смещения беременной маткой и нарушения кровоснабжения;
- выраженное увеличение очага в размерах в связи с гормональной перестройкой на фоне беременности с возможной компрессией на прилежащие органы;
- разрыв в процессе родовой деятельности с развитием клинически значимого кровотечения.

В связи с описанными рисками пациентке консилиумом рекомендовано профилактическое лапароскопическое удаление пятого очага до наступления беременности. С другой стороны, отсут-

ствие связи пятого очага с яичниками и его значительная подвижность допускают возможность ведения беременности с сохранением данного очага при условии настороженности в отношении вышеописанных осложнений. Отсутствие в литературе сообщений о подобных клинических ситуациях не позволяет сделать однозначный выбор между предложенными вариантами.

Окончательный диагноз сформулирован следующим образом:

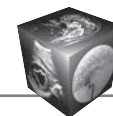
- основной диагноз: прогрессирующий множественный (пять очагов) посттравматический (1998) интраабдоминальный спленоз;
- сопутствующий диагноз: макроамилаземия, тип 2. Хронический панкреатит в стадии ремиссии. Хронический холецистит вне обострения. EBV-инфекция, стадия персистенции.

Необходимо подчеркнуть, что информированность врачей о МАЕ и вариантах эктопии селезенки позволит в ряде случаев, когда они оказываются случайной находкой, предупредить проведение ненужных обследований и оперативных вмешательств.

Заключение

Наличие в анамнезе упоминаний о травме селезенки и/или спленэктомии следует учитывать при трактовке результатов исследований, проведении дифференциальной диагностики. Однако, даже при отягощенном анамнезе, диагноз спленоза следует устанавливать методом исключения. При осуществлении динамического контроля за состоянием очагов спленоза целесообразно использовать УЗИ как наиболее безопасный и доступный метод исследования. Учитывая высокий риск развития инфекционных осложнений у больных спленозом, перенесших спленэктомию, возможное выполнение хирургического вмешательства, нашей пациентке рекомендовано проведение иммунизации в отношении пневмококка, менингококка, гриппа, гемофильной палочки.

В данном случае лечебную тактику необходимо определять, учитывая наличие клинической симптоматики и осложнений спленоза, а также принимая во внимание потенциальные риски, которые могут сопровождать беременность и роды. Могут ли очаги спленоза являться источником МАЕ? Точных данных, подтверждающих или опровергающих данное предположение, мы не нашли, так же как и не обнаружили в доступной нам мировой медицинской литературе описаний клинических случаев течения спленоза на фоне беременности. Поэтому мы планируем осуществлять дальнейшее пристальное наблюдение за нашей пациенткой, особенно при наступлении возможной беремен-

**Таблица 2.** Ключевые положения**Table 2.** Main points

- Спленоз – это, как правило, посттравматическая очаговая (“узелковая”) имплантация ткани селезенки преимущественно, в брюшную (на париетальную и висцеральную брюшину), грудную полость или в виде фрагмента селезеночной ткани в ложе удаленного органа.
- Спленоз является диагнозом исключения, требующим всестороннего обследования больного и исключения опухолевого генеза образований.
- Наиболее информативным методом диагностики, обладающим высокой чувствительностью, является скintiграфия с мечеными эритроцитами.
- Спленоз не требует медикаментозной или хирургической коррекции при отсутствии клинических проявлений, осложнений.
- Спленэктомия является показанием к проведению иммунизации в отношении пневмококка, гемофильной палочки, гриппа, менингококка.

ности. В табл. 2 приводим основополагающие данные в отношении спленоза.

Завершить представление этого клинического случая мы хотели бы словами великого писателя Германа Гессе: “Ты страшился тысячи вещей... Но все это были лишь маски, лишь видимость. На самом деле страшило тебя только одно – решиться упасть, сделать шаг в неизвестное, маленький шаг в неизвестное, маленький шаг через все существующие предосторожности”. Кто знает, стоит ли отказываться от счастья материнства сегодня из-за неведомого завтра?

Участие авторов

Губергриц Н.Б. – идея, концепция и дизайн, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи.

Зубов А.Д. – анализ и интерпретация полученных данных, проведение УЗИ, утверждение окончательного варианта статьи.

Бородий К.Н. – организация процесса и лечение пациента, подбор индивидуальной терапии, подготовка и редактирование текста.

Можина Т.Л. – сбор и обработка данных, написание текста, подготовка, создание опубликованной работы.

Authors' participation

Gubergrits N.B. – idea, concept and design, analysis and interpretation of the obtained data, approval of the final version of the article.

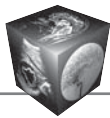
Zubov A.D. – concept and design, analysis and interpretation of the obtained data, conducting US-study, approval of the final version of the article.

Borodiy K.N. – text preparation and editing.

Mozhyna T.L. – collection and analysis of data, writing text, preparation and creation of the published work.

Список литературы

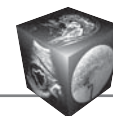
1. Ananthan K., Yusuf G.T., Kumar M. Intrahepatic and intra-abdominal splenosis: A case report and review of literature. *Wld J. Hepatol.* 2019; 11 (12): 773–779. <http://doi.org/10.4254/wjh.v11.i12.773>.
2. Gandhi D., Sharma P., Garg G., Songmen S., Solanki S., Singh T. Intrahepatic splenosis demonstrated by diffusion weighted MRI with histologic confirmation. *Radiol. Case Rep.* 2020; 15 (5): 602–606. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.02.022>.
3. Luo X., Zeng J., Wang Y., Min Y., Shen A., Zhang Y., Deng H., Gong N. Hepatic splenosis: Rare yet important – a case report and literature review. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (4): 1793–1801. <http://doi.org/10.1177/0300060519828901>.
4. Wu C., Zhang B., Chen L., Zhang B., Chen X. Solitary perihepatic splenosis mimicking liver lesion: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (9): e586. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000000586>.
5. Xuan Z., Chen J., Song P., Du Y., Wang L., Wan D., Zheng S. Management of intrahepatic splenosis: a case report and review of the literature. *Wld J. Surg. Oncol.* 2018; 16 (1): 119. <http://doi.org/10.1186/s12957-018-1419-1>.
6. Barbuscio I., Fantin A., Ghisa M., Savarino E.V., Mescoli C., Farinati F. Gastric fundal splenosis presenting as a stromal tumor and diagnosed by endoscopic ultrasound-guided SharkCore biopsy. *Endoscopy*. 2019; 51 (7): E160–E161. <http://doi.org/10.1055/a-0866-8930>.
7. Mascioli F., Ossola P., Esposito L., Iascone C. A rare case of pancreatic splenosis and a literature review. *Ann. Ital. Chir.* 2020; 9: S2239253X20032120.
8. Barrio E., Ramon M.D.C., Valcárcel A. Thoracoabdominal splenosis [published online ahead of print, 2020 May 19]. Esplenosis toracoabdominal [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Med. Clin. (Barc)*. 2020; S0025-7753(20)30237-2. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.016>.
9. Le Bars F., Pascot R., Ricordel C., Corbineau H., Verhoye J.P., Richard De Latour B., Rouzé S. Thoracic splenosis: Case report of a symptomatic case [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Chin. J. Traumatol.* 2020; S1008-1275(20)30117-6. <http://doi.org/10.1016/j.cjtee.2020.05.003>.
10. Kosydar S.R., Sanchirico P.J., Pfeiffer D.C. A case of thoracoabdominal splenosis. *Radiol. Case Rep.* 2019; 15 (1): 7–10. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2019.10.017>.
11. Matsubayashi H., Bando E., Kagawa H., Sasaki K., Ishiwatari H., Ono H. A Multinodular Mass of Abdominal Splenosis: Case Report of Uncommon Images of a Rare Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2019; 9 (3): 111. <http://doi.org/10.3390/diagnostics9030111>.
12. Karpithiou G., Chauleur C., Mehdi A., Peoc'h M. Splenic tissue in the ovary: Splenosis, accessory spleen or splenogonadal fusion? *Pathol. Res. Pract.* 2019; 215 (9): 152546.



13. Al Dandan O., Hassan A., Alsaif H.S., Altalaq S., Al-Othman A., Aljawad B., Alhajaj G., Alshomimi S. Splenosis of the Mesoappendix with Acute Appendicitis: A Case Report. *Am. J. Case Rep.* 2020; 21: e921685. <http://doi.org/10.12659/AJCR.921685>.
14. Buttar S.N. Lymphatic pathway of intrathoracic splenosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2020. [Epub ahead of print]. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.01.048>.
15. Buttar S.N., Ravn J. Intrathoracic Splenosis Without Clinical Evidence of Diaphragmatic Rupture. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108 (4): e221–e222. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.01.083>
16. Ananthan K., Yusuf G.T., Kumar M. Intrahepatic and intra-abdominal splenosis: A case report and review of literature. *Wld J. Hepatol.* 2019; 11 (12): 773–779. <http://doi.org/10.4254/wjh.v11.i12.773>.
17. El-Helou E., Alimoradi M., Sabra H., Ghoussoub Y., Zaarour M., Abousleiman G. Small bowel obstruction due to splenosis 30 years after splenectomy [published online ahead of print, 2020 Jun 8]. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2020; e1–e3. <http://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0131>
18. Connell N.T., Brunner A.M., Kerr C.A., Schiffman F.J. Splenosis and sepsis: The born-again spleen provides poor protection *Virulence.* 2011; 2 (1): 4–11. <http://doi.org/10.4161/viru.2.1.14611>.
19. Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Хасанов А.Г., Тимербулатов М.В., Каюмов Ф.А., Тимербулатов Ш.В., Сагитов Р.Б. Спленоз в хирургической практике. *Анналы хирургической гепатологии.* 2007; 12 (1): 90–95.
20. Arena R., Gasperoni S., Lisotti A., Petrini C.A.A., Brancaccio M.L., Triossi O., Mussetto A. An unusual cause of gastrointestinal bleeding and intestinal obstruction. *Turk. J. Gastroenterol.* 2018; 29 (3): 365–366. <http://doi.org/10.5152/tjg.2018.17647>.
21. Khan A., Khan S., Pillai S. Symptomatic Intrathoracic Splenosis More than Forty Years After a Gunshot Injury. *Cureus.* 2019; 11 (10): e5985. <http://doi.org/10.7759/cureus.5985>.
22. Pichon L., Lebecque O., Mulquin N. Splenosis Mimicking Peritoneal Carcinomatosis. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2020; 104 (1): 14. <http://doi.org/10.5334/jbsr.2089>.
23. El-Kheir A., Abdelnour M., Boutros J.G. Simultaneous small bowel and colon obstruction due to splenosis. A case report and review of literature. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2019; 58: 63–66. <http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.03.040>.
24. Fujita A., Nakahara K., Matsuda K., Ozawa S.I., Itoh F. Splenosis diagnosed by EUS-guided fine-needle aspiration [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *Gastrointest. Endosc.* 2020; S0016-5107(20)34372-8. <http://doi.org/10.1016/j.gie.2020.05.037>.
25. Губергриц Н.Б., Зубов А.Д., Голубова О.А., Фоменко П.Г., Дугад Лув, Дугад Куш. Клиническое наблюдение макромилаземии на фоне спленоза вследствие посттравматической спленэктомии (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Вестник Клуба панкреатологов.* 2014; 1 (22): 50–56.
26. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Макроамилаземия – безобидное заблуждение или опасное незнание? *Сучасна гастроентерологія.* 2006; 32 (6): 93–99.
27. Губергриц Н. Б., Музыка С. В. Клиническое наблюдение эозинофильного эзофагита в сочетании с макроамилаземией. *Сучасна гастроентерологія.* 2018; 5: 100–115.

References

1. Ananthan K., Yusuf G.T., Kumar M. Intrahepatic and intra-abdominal splenosis: A case report and review of literature. *Wld J. Hepatol.* 2019; 11 (12): 773–779. <http://doi.org/10.4254/wjh.v11.i12.773>.
2. Gandhi D., Sharma P., Garg G., Songmen S., Solanki S., Singh T. Intrahepatic splenosis demonstrated by diffusion weighted MRI with histologic confirmation. *Radiol. Case Rep.* 2020; 15 (5): 602–606. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.02.022>
3. Luo X., Zeng J., Wang Y., Min Y., Shen A., Zhang Y., Deng H., Gong N. Hepatic splenosis: Rare yet important – a case report and literature review. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (4): 1793–1801. <http://doi.org/10.1177/0300060519828901>
4. Wu C., Zhang B., Chen L., Zhang B., Chen X. Solitary perihepatic splenosis mimicking liver lesion: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (9): e586. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000000586>.
5. Xuan Z., Chen J., Song P., Du Y., Wang L., Wan D., Zheng S. Management of intrahepatic splenosis: a case report and review of the literature. *Wld J. Surg. Oncol.* 2018; 16 (1): 119. <http://doi.org/10.1186/s12957-018-1419-1>.
6. Barbuscio I., Fantin A., Ghisa M., Savarino E.V., Mescoli C., Farinati F. Gastric fundal splenosis presenting as a stromal tumor and diagnosed by endoscopic ultrasound-guided SharkCore biopsy. *Endoscopy.* 2019; 51 (7): E160–E161. <http://doi.org/10.1055/a-0866-8930>.
7. Mascioli F., Ossola P., Esposito L., Iacone C. A rare case of pancreatic splenosis and a literature review. *Ann. Ital. Chir.* 2020; 9: S2239253X20032120.
8. Barrio E., Ramon M.D.C., Valcárcel A. Thoracoabdominal splenosis [published online ahead of print, 2020 May 19]. Esplenosis toracoabdominal [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Med. Clin. (Barc).* 2020; S0025-7753(20)30237-2. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.016>.
9. Le Bars F., Pascot R., Ricordel C., Corbiveau H., Verhoye J.P., Richard De Latour B., Rouzé S. Thoracic splenosis: Case report of a symptomatic case [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Chin. J. Traumatol.* 2020; S1008-1275(20)30117-6. <http://doi.org/10.1016/j.cjtee.2020.05.003>.
10. Kosydar S.R., Sanchirico P.J., Pfeiffer D.C. A case of thoracoabdominal splenosis. *Radiol. Case Rep.* 2019; 15 (1): 7–10. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2019.10.017>.
11. Matsubayashi H., Bando E., Kagawa H., Sasaki K., Ishiwatari H., Ono H. A Multinodular Mass of Abdominal Splenosis: Case Report of Uncommon Images of a Rare Disease. *Diagnostics (Basel).* 2019; 9 (3): 111. <http://doi.org/10.3390/diagnostics9030111>
12. Karpithiou G., Chauleur C., Mehdi A., Peoc'h M. Splenic tissue in the ovary: Splenosis, accessory spleen or splenogonadal fusion? *Pathol. Res. Pract.* 2019; 215 (9): 152546.
13. Al Dandan O., Hassan A., Alsaif H.S., Altalaq S., Al-Othman A., Aljawad B., Alhajaj G., Alshomimi S. Splenosis of the Mesoappendix with Acute Appendicitis: A Case Report. *Am. J. Case Rep.* 2020; 21: e921685. <http://doi.org/10.12659/AJCR.921685>.
14. Buttar S.N. Lymphatic pathway of intrathoracic splenosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2020. [Epub ahead of print]. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.01.048>.
15. Buttar S.N., Ravn J. Intrathoracic Splenosis Without Clinical Evidence of Diaphragmatic Rupture. *Ann. Thorac.*



- Surg.* 2019; 108 (4): e221–e222.
<http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.01.083>
16. Ananthan K., Yusuf G.T., Kumar M. Intrahepatic and intra-abdominal splenosis: A case report and review of literature. *Wld J. Hepatol.* 2019; 11 (12): 773–779.
<http://doi.org/10.4254/wjh.v11.i12.773>.
 17. El-Helou E., Alimoradi M., Sabra H., Ghousoub Y., Zaarour M., Abousleiman G. Small bowel obstruction due to splenosis 30 years after splenectomy [published online ahead of print, 2020 Jun 8]. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2020; e1–e3. <http://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0131>
 18. Connell N.T., Brunner A.M., Kerr C.A., Schiffman F.J. Splenosis and sepsis: The born-again spleen provides poor protection *Virulence.* 2011; 2 (1): 4–11.
<http://doi.org/10.4161/viru.2.1.14611>.
 19. Timerbulatov V.M., Fayazov R.R., Khasanov A.G., Timerbulatov M.V., Kayumov F.A., Timerbulatov Sh.V., Sagitov R.B. Splenoz v khirurgicheskoy praktike. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2007; 12 (1): 90–95. (In Russian)
 20. Arena R., Gasperoni S., Lisotti A., Petrini C.A.A., Brancaccio M.L., Triossi O., Mussetto A. An unusual cause of gastrointestinal bleeding and intestinal obstruction. *Turk. J. Gastroenterol.* 2018; 29 (3): 365–366.
<http://doi.org/10.5152/tjg.2018.17647>.
 21. Khan A., Khan S., Pillai S. Symptomatic Intrathoracic Splenosis More than Forty Years After a Gunshot Injury. *Cureus.* 2019; 11 (10): e5985.
<http://doi.org/10.7759/cureus.5985>.
 22. Pichon L., Lebecque O., Mulquin N. Splenosis Mimicking Peritoneal Carcinomatosis. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2020; 104 (1): 14. <http://doi.org/10.5334/jbsr.2089>.
 23. El-Kheir A., Abdelnour M., Boutros J.G. Simultaneous small bowel and colon obstruction due to splenosis. A case report and review of literature. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2019; 58: 63–66.
<http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.03.040>.
 24. Fujita A., Nakahara K., Matsuda K., Ozawa S.I., Itoh F. Splenosis diagnosed by EUS-guided fine-needle aspiration [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *Gastrointest. Endosc.* 2020; S0016-5107(20)34372-8.
<http://doi.org/10.1016/j.gie.2020.05.037>.
 25. Gubergrits N.B., Zubov A.D., Golubova O.A., Fomenko P.G., Dugad Luv, Kush Dugad. Clinical observation of macroamylaseemia on the background of splenosis due to the post-traumatic splenectomy (literature review and clinical observation). *Herald of Pancreatic club.* 2014; 1 (22): 50–56. (In Russian)
 26. Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., Zagorenko Y.A. Macroamylaseemia – harmless fallacy or dangerous ignorance? *Modern Gastroenterology.* 2006; 32 (6): 93–99. (In Russian)
 27. Gubergrits N.B., Mouzyka S.V. A clinical case of eosinophilic esophagitis combined with macroamylaseemia. *Modern Gastroenterology.* 2018; 5: 100–115. (In Russian)

Для корреспонденции*: Губергриц Наталья Борисовна – 030039 Киев, ул. 40-летия Октября, д. 26. E-mail: profnbg@ukr.net

Губергриц Наталья Борисовна – доктор мед. наук, профессор, президент Украинского клуба панкреатологов, Киев.
<https://orcid.org/0000-0003-3655-9554>. E-mail: profnbg@ukr.net

Зубов Александр Демьянович – доктор мед. наук, профессор кафедры онкологии и радиологии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, Донецк. <https://orcid.org/0000-0002-9948-9744>. E-mail: ius-don@mail.ru

Бородий Ксения Николаевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, Донецк. <https://orcid.org/0000-0001-5585-1572>. E-mail: vmmed2@gmail.com

Можина Татьяна Леонидовна – канд. мед. наук, врач-консультант Центра здорового сердца доктора Крахмаловой, Харьков.
<https://orcid.org/0000-0001-8239-6093>. E-mail: info@krakhmalova.com

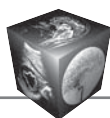
Contact*: Natalia B. Gubergrits – 26, 40th anniversary of October str., 030039, Kiev, Ukraine. E-mail: profnbg@ukr.net

Natalia B. Gubergrits – the President of Ukrainian Pancreatic Club, Doct. of Sci. (Med), Professor, Kiev. <https://orcid.org/0000-0003-3655-9554>. E-mail: profnbg@ukr.net

Alexander D. Zubov – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiology of the M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk. <https://orcid.org/0000-0002-9948-9744>. E-mail: ius-don@mail.ru

Ksenia N. Borodiy – Cand. of Sci. (Med.), assistant of the Department of Faculty Therapy named after A. Ya. Gubergrits of the M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk. <https://orcid.org/0000-0001-5585-1572>. E-mail: vmmed2@gmail.com

Tetiana L. Mozhyina – Cand. of Sci. (Med.), Consultant Doctor of The Dr. Krakhmalova Center of the Healthy Heart, Kharkov.
<https://orcid.org/0000-0001-8239-6093>. E-mail: info@krakhmalova.com



Сердце и сосуды | Heart and vessels

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

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-937>

Предикторы возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий

© Кадырова М. *, Степанова Ю.А., Гринберг М.С., Рагузина В.Ю.,
Малышенко Е.С., Широков В.С., Попов В.А., Ревিশвили А.Ш.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: изучить предикторы возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП), эффективные способы прогнозирования и лечения по данным анализа мировых литературных данных.

В настоящее время ПОФП считается одним из наиболее частых среди всех сердечно-сосудистых осложнений и развивается в 30–65% случаев у пациентов после операций на сердце. В последние десятилетия частота ПОФП постоянно увеличивалась, несмотря на достижения хирургии и анестезиологии. ПОФП является значимым осложнением, влияющим на течение послеоперационного периода и требующим особого внимания, так как приводит к более длительному пребыванию в стационаре, увеличивает затраты, необходимые для лечения пациентов данной категории, а также может привести к смерти. Учитывая последствия ПОФП, было проведено много исследований для выявления факторов, связанных с патофизиологией фибрилляции предсердий и позволяющих разрабатывать профилактические меры, направленные на лечение пациентов с повышенным риском, минимизировать побочные эффекты антиаритмических препаратов. Представлен обзор и анализ мировой литературы, посвященный причинам, профилактике и лечению ПОФП.

Ключевые слова: кардиохирургия, послеоперационная фибрилляция предсердий, патофизиология, предикторы, объем левого предсердия, профилактика, лечение

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Кадырова М., Степанова Ю.А., Гринберг М.С., Рагузина В.Ю., Малышенко Е.С., Широков В.С., Попов В.А., Ревিশвили А.Ш. Предикторы возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 94–116. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-937>

Поступила в редакцию: 03.08.2020. **Принята к печати:** 15.01.2021. **Опубликована online:** 22.03.2021.

Predictors of postoperative atrial fibrillation

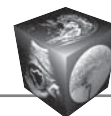
© Madina Kadyrova *, Yulia A. Stepanova, Mariya S. Grinberg, Vlada Yu. Raguzina,
Egor S. Malysenko, Shirokov V.S., Vadim A. Popov, Amiran Sh. Revishvili

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Review purpose: to study the occurrence predictors of postoperative atrial fibrillation (PAF), effective predicting and treating methods according to global literature.

Currently, PAF is considered one of the most frequent events among all cardiovascular complications as it develops in 30–65% of cases in patients after heart surgery. In recent decades, the PAF incidence has steadily increased despite advances in surgery and anesthesiology. PAF is a significant complication that affects the course of the postoperative period and requires special attention, since it leads to a longer hospital stay, increased treatment costs and can also lead to lethal outcomes in patients in this category. Considering PAF consequences, many studies have been performed to identify factors associated with the atrial fibrillation pathophysiology, to develop preventive measures aimed at treating high risk patients and minimize the side effects of antiarrhythmic drugs. The review and analysis of the global literature on the PAF causes, prevention and treatment are presented.

Keywords: cardiac surgery, postoperative atrial fibrillation, pathophysiology, predictors, left atrial volume, prevention, treatment



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

For citation: Kadyrova M., Stepanova Yu.A., Grinberg M.S., Raguzina V. Yu., Malysenko E.S., Shirokov V.S., Popov V.A., Revishvili A.Sh. Predictors of postoperative atrial fibrillation. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 94–116. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-937>

Received: 03.08.2020.

Accepted for publication: 15.01.2021.

Published online: 22.03.2021.

Every year, postoperative atrial fibrillation (PAF) after cardiac surgery is becoming an increasingly urgent issue. The PAF frequency back in the 1970s was about 10%, and by 2019 this figure reached 65% of the operated patients [1–4].

PAF rate varies in different types of surgery, indicating surgical interventions as triggers of the formation of increased predisposition of the atrial myocardium to develop atrial fibrillation (AF) [5].

The literature demonstrates that in cardiac surgery, PAF rate is 30% after coronary artery bypass graft surgery (CABG) and 40% after correction of heart valves, while the risk of PAF increases to 50% with combined interventions (CABG, valve repair and replacement), [6, 7]. To compare, in thoracic surgery, at lung operations, PAF rate is 12.5 to 33% [8], and in patients undergoing noncardiothoracic surgery, it varies from 0.4 to 12% [9].

In some cases, atrial fibrillation is accompanied by life-threatening disorders of central and systemic hemodynamics, increases the risk of cerebrovascular accidents and thromboembolic complications, thus worsening the surgery outcomes [10]. The rate of atrial fibrillation in the early postoperative period has a significant share in higher mortality rate of cardiac surgery patients. Thus, the risk of mortality increases by 9.7% [11]. The problems associated with the onset of atrial fibrillation in the first few days after cardiac surgery prompt many researchers to seek predictors of its development and ways of timely and effective prevention of this complication [10]. The issue of determining prognostic parameters that would allow a high probability prediction of defining the patients with high PAF development risk becomes especially urgent [12, 13].

Early and late postoperative atrial fibrillations are classified. Early PAF occurs within the first 5 days after cardiac surgery, mostly on day 2 after the operation, and 70% of cases occur within days 1–4 [10, 14]. Late PAF occurs between days 6 to 30 after the operation [15].

Various publications show that the following factors make a large contribution to PAF development: age, race (higher risk in Caucasians, compared to African Americans), atria dilatation, underlying structural heart damage, hypertension and other morbid conditions [16, 17]. Among cases with AF developed after surgery, elderly patients and those with major surgeries predominate [3].

The causes contributing to PAF development may also include electrolytes imbalance, excessive secretion of the own or external catecholamines, changes in sympathetic and parasympathetic tone, higher or lower circulating blood volume, neurohumoral activation and systemic inflammation, adding to the direct triggering of arrhythmias, increase in C-reactive protein [18, 19]. The inflammatory response after coronary artery bypass grafting is one of the important mechanisms of PAF development [18].

AF promotes such local and systemic disorders as myocardial ischemia, impaired cardiopulmonary hemodynamics, and thromboembolic complications [10, 14]. PAF patients have a higher risk of cardiovascular mortality, stroke, and other arrhythmias compared with patients without PAF [5].

PAF is a serious clinical problem due to the significant increase in costs of the postoperative treatment of this complication. PAF can worsen the condition due to readmission, as well as thromboembolism and death. Despite a large number of studies, there is still no clear understanding of PAF pathophysiology after cardiac surgery; nevertheless, it is no doubt its inner mechanics is multifactorial in nature [4, 14, 20, 21].

In H. Jawad et al., 13% of PAF patients developed thromboembolic syndrome. The overall AF readmission rate was 48.2% [20].

In M. Lin et al., 160 stroke cases were found in 8,588 PAF patients (1.9%), while 240 stroke cases – in 24,731 patients without PAF (1.0%). Moreover, 1,269 deaths were seen in 30,361 PAF patients (4.2%), while 7,942 deaths were seen in 428,823 patients without PAF (1.9%). Pooled random effects showed PAF was associated with an increased risk of early stroke and early mortality. At the same time, with PAF prevention performed early, the stroke rate decreased [22].

In addition, 5 studies were reported where PAF led to deaths: the total of 1,437 deaths were recorded, 8,693 of which in PAF patients (16.5%), while of 26,438 deaths 2,672 were seen in patients without PAF (10.1%). Pooled data also showed high PAF risk for long-term mortality (OR, 1.43; 95% CI, 1.21–1.70; $P < 0.0001$) [22–27].

Also, 5,912 deaths were registered in 18,080 PAF patients (32.7%), while 15,720 deaths were seen in 70,217 patients without PAF (22.4%). Pooled

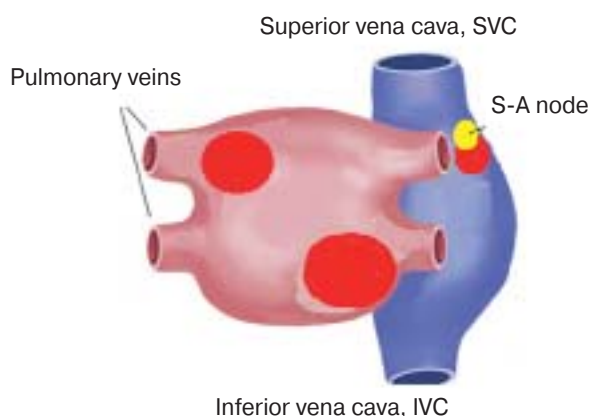
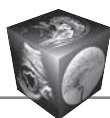


Fig. 1. Areas of the heart arrhythmogenic activity (red).

Рис. 1. Зоны аритмогенной активности сердца (выделены красным).

random effects showed that PAF was associated with an increased risk of long-term stroke and long-term mortality [22].

Nonvalvular atrial fibrillation increases the risk of ischemic stroke by 4–5 times. Patients with established chronic atrial fibrillation are at high stroke risk

and as a consequence, have increased hospital stay, higher risk of mortality and lower functional levels compared to peers without atrial fibrillation [22, 28].

PAF development areas

The arrhythmogenic activity most often develops in the areas of the so-called “sheaths” of left atrias (LAs) located in the pulmonary vein ostia (Fig. 1). Due to some histological, anatomical and electrophysiological properties of the pulmonary veins, the arrhythmogenic activity is much higher here compared to other parts of the myocardium.

Other “nonpulmonary” foci are known accountable for AF triggering. They include coronary sinus, fold of left vena cava, LA posterior wall, atrial septum, superior vena cava, and LA appendage [8].

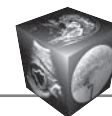
Main PAF risk factors

It should be noted that the basis for PAF development is a combination of several predisposing factors. It is generally accepted that in each individual case, PAF can be caused by various factors leading to structural and electrophysiological changes, thus creating conditions favorable for the initiation and preservation of atrial fibrillation (Table 1).

Table 1. Risk factors for new postoperative atrial fibrillation [4, 12, 13, 19, 29–35]

Таблица 1. Факторы риска впервые возникшей послеоперационной фибрилляции предсердий [4, 12, 13, 19, 29–35]

Risk factors / Факторы риска		
Preoperative Предоперационные	Intraoperative Интраоперационные	Postoperative Послеоперационные
• elderly age / пожилой возраст • history of atrial fibrillation / фибрилляция предсердий в анамнезе • essential hypertension / гипертоническая болезнь • increased LA / увеличение ЛП • COPD / ХОБЛ • LV reduced EF / сниженная фракция выброса ЛЖ • cardiac impairment / сердечная недостаточность • IHD / ишемическая болезнь сердца • cardiomyopathy / кардиомиопатии • valvular pathology / клапанная патология • diabetes mellitus / сахарный диабет • obesity / ожирение • smoking / курение • alcohol addiction / алкоголизм • hyperthyroidism / гипертиреозидизм • genetic disposition / генетическая предрасположенность	• heart valve surgery / операции на клапанах сердца • use of artificial circulation / использование искусственного кровообращения • venous cannulation / венозная канюляция • pericardium and atria damage / повреждение перикарда и предсердий	• hypervolemia / гиперволемия • hypovolemia / гиповолемия • high afterload / увеличенная постнагрузка • hypotonia / гипотония • p-blockers withdrawal / отмена р-блокаторов • ACE inhibitors withdrawal / отмена ингибиторов АПФ • low Ca and Mg in serum / снижение уровня калия и магния в сыворотке крови • high C-reactive protein / повышение С-реактивного белка



PAF development mechanisms

The mechanism of PAF development is believed to have much in common with that of other AF forms. Until recently, the pathogenesis of atrial fibrillation has been explained by multifocal excitation waves and focal activity. It is assumed that here, as with other ectopic tachycardias, two main mechanisms are important:

1) local changes in conductivity due to the presence of cells with different refractory periods in the cardiac conducting system, which makes it possible to re-conduct excitation (micro- and macro-reentries).

2) high automatism of the cells of the cardiac conducting system, which causes the formation of one or more ectopic foci that generate high frequency excitation waves.

The mechanism of macro-re-entry explains the occurrence of circular motion of the excitation wave, and increased automatism or the mechanism of micro-re-entry leads to the emergence of one or many high-frequency impulse foci. These mechanisms are present in both classical theories of the pathogenesis of atrial fibrillation [36].

Recently, PAF development has been strongly associated with the activation of proinflammatory mediators and oxidative stress (Fig. 2). The severity of inflammation and oxidative stress in the postoperative period is believed to be the result of both preoperative status and surgery-associated factors [3, 37].

In CAD patients undergoing HB, cardiopulmonary bypass surgery was credibly associated with higher PAF rate [38].

In S.Yu. Ivanov et al., the study of 134 patients of different sex and age, all patients had CAD in history, 60% – myocardial infarction, 47% – concomitant arterial hypertension, 33% – atrial fibrillation in history. All 134 patients were operated for CABG; a 6-day postoperative electrocardiographic (ECG) follow-up, AF paroxysms were recorded in 60 patients (45% of cases). Of these, 31 patients had AF for the first time (in 23% of cases). On average, the onset of the first paroxysm after surgery was on day 2 (30.2 hours) after operation [39].

O.A. Rubanenko et al. found that among 469 patients of different sex and age operated for CABG, in the early postoperative period AF occurred in 17.7% of patients with the standard approach surgery: median sternotomy with cardia bypass (CB) and in 7.5% of patients operated off-pump without CB. In the former case, AF prevalence was higher than in the latter [26]. The univariate analysis (S. Davoodil et al.) also proved that in the CB group, a higher PAF incidence was noted compared to the group without CB [40].

Early PAF is an independent predictor of late PAF. M. Rowlen et al. proved that of 60% of patients with early PAF after cardiac surgery also developed late PAF with the mean time of onset 8.3 ± 4.2 years. The highest risk of late PAF was observed during the first year after cardiac surgery – 18%, gradually decreasing to about 7.2% per year for five years and to 5.5% per year for ten years [41].

G. Filardo et al. conducted their large volume study in three academic centers in the United States and

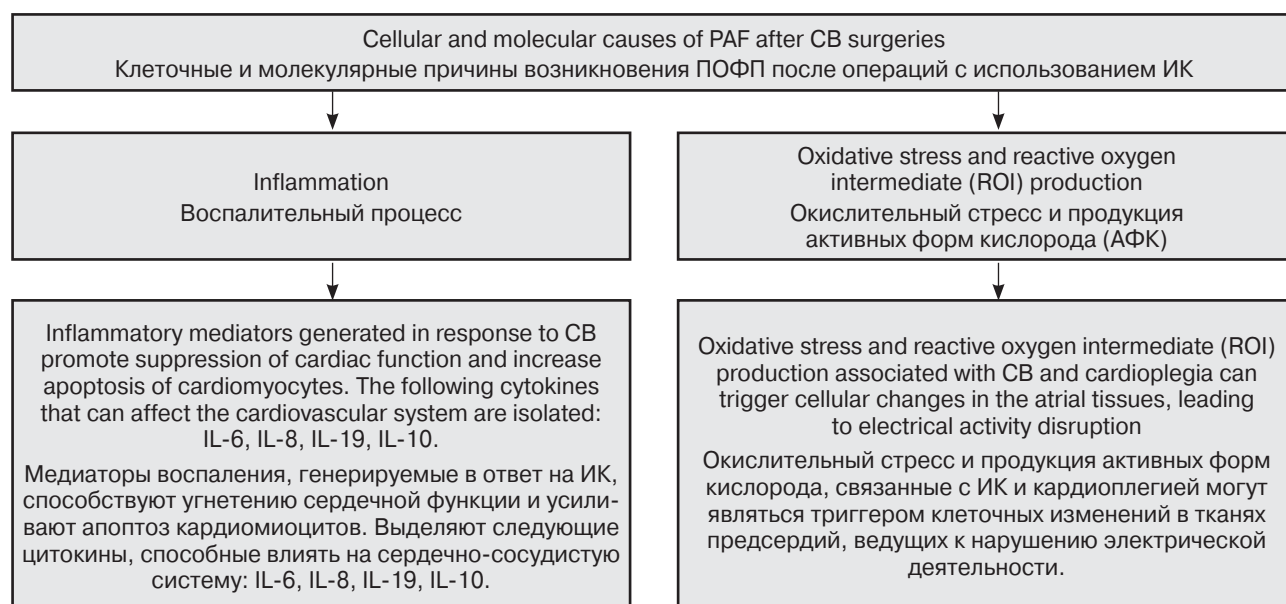
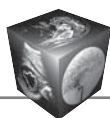


Fig. 2. PAF pathogenesis

Рис. 2. Патогенез возникновения ПОФП



one large specialized cardiological hospital; such factor as the patient's gender was proved to play an important role in PAF incidence. PAF rate after predisposition-adjusted coronary bypass surgery was 32.8% in men and 27.4% in women. During the 9-year study period, women had a significantly lower risk of developing PAF after coronary artery bypass grafting and shorter PAF episodes when compared with men [42].

The release of tumor necrosis factor – α , interleukins and C-reactive protein after cardiopulmonary bypass plays an important role in PAF occurrence by changing electrical activity. An increase in C-reactive protein values leads to impaired release of nitric oxide [43–45]. In the Ucar HI clinical study, an increase in preoperative interleukin-6 and C-reactive protein parameters were predictors of PAF occurrence after surgery [46]. This indicates that surgical intervention in some patients will inevitably lead to PAF [46–48].

Oxidative stress increase in open heart surgery is mediated by ischemia / reperfusion, at which reactive oxygen intermediate (ROI) production occurs, leading to tissue damage [4]. An increased level of ROI in myocytes may contribute to the development of arrhythmias along the main pathways: altered sodium channels, abnormal Ca^{2+} processing, mitochondrial dysfunction, and remodeling of intercellular connections [49].

Besides, atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) oxidase activity is increased in AF patients compared to those without AF. Y.M. Kim et al. found that NADP-stimulated ROI release significantly increases PAF incidence in patients, suggesting a role for oxidative stress in AF pathogenesis [50]. NADP acts as the main source of oxidation in AF development. Perioperative blood transfusion increases oxidative stress. In addition, diabetes mellitus and atherosclerosis in history are also tied to increase in oxidative stress [51].

F. Mikael et al. revealed the conformity between the time after surgery and the survival rate of patients with and without PAF. Of the patients without PAF, 96.3% were alive one year after surgery, compared with 90.1% of patients with PAF. 10-year difference in survival after surgery was 70.2% of patients without PAF in history vs. 55.2% of patients with PAF in history. Thus, it can be concluded that the difference in survival obviously increased over time (6% after 1 year and 15% after 10 years) [52].

E.M. Mahoney et al. developed a predictive model for atrial fibrillation after valve surgery, including age, ejection fraction, time of aortic clamping and ischemia [53].

M. Osranek et al. proposed a different prognostic model that included age and LA volume over 32 ml/m^2 .

LA volume was significantly greater in patients who developed AF. Patients with an LA volume of $>32 \text{ ml/m}^2$ had an almost five-fold increased risk of PAF, regardless of age and clinical risk factors [54].

Finally, G. Mariscalco et al. analyzed data of over 17,000 patients who underwent coronary artery bypass grafting and / or valve replacement and developed a risk prognosis score that included age, COPD, glomerular filtration rate, preoperative use of an intra-aortic balloon pump, left ventricular (LV) ejection fraction $<30\%$ and any valve operation as independent predictors of postoperative atrial fibrillation [32].

Thus, it can be concluded that significant indicators determining the occurrence of arrhythmia were the patient's age and sex, LA volume, LV ejection fraction, time of aortic clamping and ischemia [38, 42].

PAF diagnosis

The patients should be identified at high PAF risk, given the relatively high rate of the complication (Tabl. 2). Data on the timing of PAF occurrence are presented in Table 3. The main issue is to understand the cause of early AF relapses, since a relapse can be paroxysmal and/or asymptomatic.

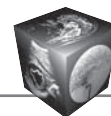
The following PAF diagnostic methods are distinguished:

- 1) collection of complaints and anamnesis;
- 2) instrumental examination [15, 33, 55–57];
 - ECG registration to verify AF diagnosis;
 - Holter ECG monitoring;
 - to assess the state of the heart and determine the treatment tactics, transthoracic echocardiography is recommended (for patients with AF paroxysm for more than 48 hours, it is recommended to perform a transesophageal EchoCG to verify LA and LA thrombosis before the planned cardioversion);
 - MRI.

- 3) laboratory diagnostics (to evaluate K, glucose, thyroid hormones, Ca and Mg) [15, 33, 58].

Various studies noted that of all the methods for PAF diagnosing, such echocardiographic parameters as the degree of impairment of LV diastolic function and LA volume are the most important criteria in the study in the postoperative period [54, 59].

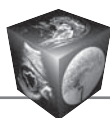
L.M. Burgos et al. conducted a single-center cohort study by performing a retrospective analysis of prospectively collected data. The study included consecutive patients from January 2010 to December 2016, who underwent cardiac surgery. No history of atrial fibrillation. A total of 3113 patients underwent heart surgery during the study: CABG surgery (45%), valve replacement (24%), combined procedure (revascularization, valve surgery) (15%) and other pro-

**Table 2.** PAF incidence rate after cardiac surgery according to the literature**Таблица 2.** Частота возникновения ПОФП после кардиохирургических операций на сердце по данным литературы

Source Источник	Surgery Операция	PAF incidence, % % возникновения ПОФП
Bockeria L.A. et al. [3] Ivanov S.Yu. et al. [39] Lee S.H. et al. [52] Steinberg B.A. et al. [84] Ismail M.F. et al. [85] Maimari M. et al. [86]	НВ (with and without CB) КШ (с и без ИК)	18.5–45
Bockeria L.A. et al. [3] Blessberger H. et al. [31] Mariscalco G. et al. [32] Maimari M. et al. [86]	Concurrent procedures (НВ, valve repair and replacement) Сочетанные операции (КШ, пластика и протезирование клапанов)	36.6–50
Rubenko O.A. et al. [38]	НВ (off-pump) КШ (на работающем сердце)	7.5
Mariscalco G. et al. [32] Rubenko O.A. et al. [38]	НВ (with CB) КШ (с ИК)	17.7–23
Bockeria L.A. et al. [3] Mariscalco G. et al. [32] Maimari M. et al. [86]	Valve correction Коррекция клапанов	31–40
Carter-Storch R. et al. [19]	Aortic valve replacement Протезирование аортального клапана	53

Table 3. PAF timing after cardiac surgery according to the literature**Таблица 3.** Сроки возникновения ПОФП после кардиохирургических операций на сердце по данным литературы

Reference Источник	PAF incidence rate, % Частота возникновения ПОФП в %	Days Сутки
Bockeria L.A. et al. [3]	до 60	1 to 4 с 1 по 4-е сутки
Lomivorotov V. V. et al. [8]	30–50	1 to 5 с 1 по 5-е сутки
Chelazzi C. et al. [9]	16–46	2 to 5 от 2 до 5-е суток
Centurión O.A. et al. [15]	до 45	from 5 с 5-х суток
Lancaster T.S. et al. [33]	17,8	1 to 3 с 1 по 3-и сутки
Dobrev D. et al. [37]	20–40	2 to 4 со 2 по 4-е сутки
Ivanov S.Yu. et al. [39]	45	first 5 первые 5-е суток
Kato M. et al. [81]	22	2 to 4 со 2 по 4-е сутки
Chaudhary R. et al. [82]	25–40	from 2 со 2-х суток
Kron J. et al. [83]	50	1 to 7 с 1 по 7-е сутки

**Table 4.** Sampling characteristics and univariate analysis [21]**Таблица 4.** Характеристики выборки и одномерный анализ [21]

Variable Переменная		All patients Все пациенты (n = 1054)	PAF ПОФП (n = 272)	Without PAF Без ПОФП (n = 782)	RR	95% CI	p
Age ≥ 70 Возраст ≥ 70 лет		281 (26.8%)	141 (41.9%)	167 (21.2%)	2.67	1.99–3.59	<0.0001
Mean age ± Средний возраст ±		60.1 ± 12.1					
Male Мужчина		690 (65.2%)	182 (66.9%)	508 (64.6%)	1.1	0.82–1.48	0.507
Surgery Тип хирургического вмешательства	Revascularization Реваскуляризация	675 (63.8%)	141 (51.8%)	534 (67.9%)	1		
	Valve surgery Клапанная хирургия	306 (28.9%)	105 (38.6%)	201 (25.6%)	1.98	1.45–2.70	<0.001
	Combined surgery Комбинированная хирургия	77 (7.3%)	26 (9.6%)	51 (6.5%)	1.93	1.11–3.28	0.14
	Mitral valve diseases Заболевания митрального клапана	109 (10.3%)	46 (16.9%)	63 (8%)	2.33	1.55–3.51	<0.001
	No beta blocker Отсутствие бета-блокатора	454 (42.9%)	197 (72.4%)	257 (32.7%)	5.40	3.98–7.33	<0.001
	Water balance >1,500 ml Водный баланс > 1,500 мл	685 (64.7%)	203 (74.6%)	482 (61.3%)	1.85	1.36–2.52	<0.001

*p-values: exact chi-squared test; POAF – postoperative atrial fibrillation; CI – confidence interval.

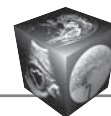
*р-значения: точный тест Фишера; POAF – послеоперационная фибрилляция предсердий; CI – доверительный интервал.

cedures (16%). Postoperative atrial fibrillation had 21% of patients. The median scores in patients with postoperative atrial fibrillation were significantly higher ($P < 0.001$). CHA2DS2-VASc score showed greater discriminatory ability to predict an event (0.77; 95% confidence interval [CI], 0.75–0.79) compared to POAF score and HATCH score (0.71; 95% CI, 0.69–0.73 and 0.70; 95% CI, 0.67–0.72, respectively). All 3 assessments presented good calibration according to H. Lemeshow test, univariate and multivariate analysis showed that the independent predictors of postoperative atrial fibrillation were: CHA2DS2-VASc odds ratio 1.87 (95% CI, 1.64–2.13), POAF odds the ratio is 1.18 (95% CI, 1.01–1.36), and the HATCH odds ratio is 1.62 (95% CI, 1.37–1.92) [60, 61].

According to R.M. Ronsoni et al., of the total sample ($n = 1.054$), 272 patients had PAF (25.7%). When considering operations for myocardial revascularization (63.8%), the PAF rate was 20.3%. With valve interventions (23.9%), the incidence of PAF was 34.3%, and with combined interventions (7.3%), the highest prevalence was observed – 36.6%. The average age of patients was 60.1 ± 12.1 years, and 26.6% of patients were over 70 years old. Most of the patients (65.2%) were men (Table 4). PAF is associated with longer hospital stays compared to patients with this complication (median 10 days vs. 7 days, respectively,

$P < 0.05$) and increased in-hospital mortality (5.5% vs. 1.0%, respectively; $P < 0.001$). In addition, with a median follow-up of five years, there was a higher late mortality rate for patients with PAF compared with patients without PAF (6.5% vs. 1.4%, respectively, $P = 0.002$). Multivariate analysis of predictors in the derivational cohort ($n = 448$) is described in Table 5. Based on their statistical significance, the predictors selected for the assessment included age (≥ 70 years), mitral valve disease, non-use or discontinuation of beta-blocker therapy, and positive water balance over 1500 ml [21].

LA volume can be taken as a direct predictor of PAF occurrence. It also serves as an indicator of the process duration and reflects not only the severity of diastolic dysfunction, but also the degree of changes in the atrium, which is a substrate that predisposes to electrophysiological disturbances and arrhythmia development [62–66]. The LA volume is assessed using the apical 4- and 2-chamber position, measured at the end of systole before mitral valve opening. Reconstruction of 2D and 3D images is required for reliable estimation of LA volume. Although 3D echocardiography is now becoming more widely available, 2D echocardiographic techniques are still easier to implement and more commonly used. However, LA may increase asymmetrically due to surrounding

**Table 5.** Logit regression and multivariate risk estimate [21]**Таблица 5.** Логистическая регрессия и многомерная оценка риска [21]

Variable Переменная	B	p	RR	95% CI	Points Точки
Age ≥ 70 Возраст ≥ 70 лет	0.96	<0.001	2.67	1.59–4.48	2
Mitral valve diseases Заболевания митрального клапана	0.77	0.03	2.18	1.08–4.35	1
No beta blocker Отсутствие бета-блокатора	0.91	<0.001	2.49	1.53–4.03	1.5
Water balance >1,500 ml Водный баланс > 1,500 мл	0.5	0.06	1.65	0.96–2.83	0.5
Constant Постоянный	–2.471	<0.001		0.08	

Table 6. Multivariate logit regression model for PAF prediction [67]**Таблица 6.** Многомерная логистическая регрессионная модель для прогнозирования ПОФП [67]

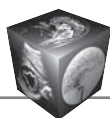
Parameter / Показатели	Odd ratio (95% confidence interval) Нечетное соотношение (95% интервал достоверности)	p
LA volume index (increase by 1 ml / m ²) / Индекс объема ЛП (увеличение на 1 мл/м ²)	1.046 (1.007–1.087)	0.0198
Age / Возраст	1.032 (0.985–1.081)	0.1866
Male / Мужчины	1.254 (0.482–3.258)	0.6426
Diastolic dysfunction / Диастолическая дисфункция	1.14 (0.367–3.542)	0.8213
Cerebrovascular disease (accident) / Цереброваскулярные заболеваний (несчастный случай)	1.219 (0.308–4.828)	0.7778
CCF / Застойная сердечная недостаточность	3.612 (0.589–22.152)	0.1652
AMI / Инфаркт миокарда	1.372 (0.331–5.686)	0.6629
Arterial hypertension / Артериальная гипертония	0.591 (0.237–1.473)	0.2588
Obesity / Ожирение	1.821 (0.737–4.501)	0.194
Nonvalvular cardiac surgery / Неклапанная кардиохирургия	5.995 (1.164–30.875)	0.0371
Valvular cardiac surgery / Клапанная кардиохирургия	10.145 (1.709–60.231)	–
Diabetes mellitus / Сахарный диабет	1.381 (0.507–3.76)	0.5272

structures such as the aorta, chest wall, and eccentrically directed stream of mitral regurgitation, which leads to incorrect size estimation [19, 54].

E. Mahmood et al. conducted a prospective cohort study identifying PAF-significant predictors: age increase, increase in LA volume indexed by body surface area, and diastolic dysfunction ($p = 0.02$, 0.0001 , and 0.001 , respectively). Multivariate spline regressions demonstrated a non-linear correlation between the increase in LA volume and the risk of PAF. Before surgery, you can efficiently estimate the LA volume and predict the PAF. The study also demonstrated that LA volume provides a simple measure for identifying patients in need of targeted PAF prophylaxis (Table 6) [67].

Speckle tracking echocardiography is a promising current technique for assessing structural and

functional changes in the myocardium. It allows to assess the global longitudinal deformation of the myocardium. To assess LA deformity, the endocardial contour is traced in the apical 4-chamber position after contraction, when LA has a minimum volume. Then the epicardial contour is isolated, the difference in bending indicates dysfunction of the subepicardial fibers. Early dysfunction of subepicardial fibers is associated with a higher risk of PAF due to increased electrical atrial vulnerability and neurohumoral activation. Disruption of LV systolic function causes electrical remodeling and also results in PAF. LA systolic deformity and LV deformity were significant predictors of PAF according to various authors. Such echocardiographic parameters will help identify patients at increased risk of developing PAF [59, 64–66, 68–75].



In addition, preoperative LA function can be assessed with speckle tracking echocardiography based on velocity vector imaging (VVI). Positive systolic peak, early and late diastolic strain rates are measured with VVI [63].

D.P. Leong et al. performed the study to assess the relationship between new two-dimensional transthoracic measures of LA mechanical function (speckle tracking and tissue Doppler parameters), conventional measures (peak A-wave velocity) and transesophageal echocardiographic parameters (LA appendage ejection rate and spontaneous echo contrast) and to assess the clinical feasibility of measuring speckle tracking indicators. Assessment of LA mechanical function with speckle tracking echocardiography is a valid approach compared to transesophageal echocardiography (TEE). The main results of this study showed that in a population of patients with a wide range of indications and LA function, both speckle tracking and tissue Doppler deformity of the reservoir, and the rate of contraction of the contractile atrium showed a moderately strong correlation with the rate of LA appendage ejection; however, the parameters obtained from the tracking were more predictable for moderate to severe spontaneous echo contrast, measured technically faster and easier. Determination of LA mechanical function with speckle-tracking echocardiography is a valid approach compared to TEE and potentially promising for clinical use [76].

G. Pessoa-Amorim et al. give evidence that structural and functional LA remodeling may increase atrial arrhythmias risk, both before and after surgery. With speckle tracking echocardiography (STE) to analyze LA from the apical position, two-dimensional, gray scale 4-camera views were obtained at a frame rate of 50–100 frames / sec. The LA endocardial border was manually traced, analysis was performed using velocity vector imaging software (Syngo VVI 2.0, Siemens Medical Solutions USA Inc), the software divides the LA into 6 segments, and image quality was visually checked in all segments. The maximum LA volume, the minimum LA volume, and the pre-A wave were measured. The LA reserve function is measured using the emptying fraction LP ($[\text{maximum LA volume} - \text{minimum LA volume}] / \text{maximum LA volume} \times 100$), and the expansion index LA ($[\text{maximum LA volume} - \text{minimum LA volume}] / \text{minimum LA volume} \times 100$). The LA conduit function was also determined using the passive evacuation volume LA ($\text{maximum LA volume} - \text{pre-A volume LA}$), passive emptying fraction LA ($[\text{maximum volume LA} - \text{pre-A volume LA}] / \text{maximum volume LA}$), and also the volume LA ($\text{stroke volume LV} - [\text{maximum volume LA} - \text{minimum volume}]$) (Table 7) [74, 77].

LA deformity consists of a positive wave with the peaks at the end of ventricular systole, followed by a decrease after mitral valve opening. From the mean of the strain curves from all segments, the peak LA load at the end of the ventricular systole (PALS) was estimated, which is a measure of LA reservoir function, peaks of atrial contraction stress (PACS) which can be considered a marker of LA pumping function. LA was then calculated using the passive ejection tension (PALS-PACS), which is a measure of the LA conductance function and active LA emptying tension (PACS-minimum voltage) as a measure of LA tension in a patient with severe aortic stenosis [74].

Main conclusions:

- 1) impaired reservoir and pumping function were associated with LV hypertrophy, high LV pressure and LA dilatation;
- 2) AF after aortic valve replacement can be independently predicted using LA stretch and volumes assessed by speckle tracking echocardiography;
- 3) LA distension can predict AF onset;
- 4) LA deformity disorder predicts the risk of developing AF in patients without LA dilatation [65, 75].

In aortic stenosis, increased afterload causes a number of changes in LV structure and diastolic function leading to an increase in LV filling pressure and, therefore, to an increase in LA pressure and dilatation. This study showed that impairment of LA reservoir and pumping function, represented by decreased PALS and PACS, respectively, and correlated with increased LA volume index and LV size. This correlation was observed regardless of age, aortic valve area index, comorbidities (such as diabetes mellitus or arterial hypertension), and the use of beta-blockers or statins [74, 78–80]. The predictors of AF recurrence are shown in Figure 3.

Also, a useful diagnostic criterion is P wave duration and variance (PWD), which is considered a non-invasive ECG marker for atrial remodeling and a predictor for AF. PWD reflects abnormalities of intra-atrial and interatrial conduction and is defined as the difference between the length of the longitudinal dental wave, which is wider and narrower, recorded from 12 ECG leads at a paper speed of 50 mm/s. It has been shown that an increase in the duration of the P wave and PWD reflects an increase in the time of intra-atrial and interatrial conduction and non-uniform propagation of sinus impulses in the atrium. An extensive clinical assessment of P wave dispersion was carried out in assessing the risk of atrial fibrillation in patients without organic heart disease, in patients with arterial hypertension, in patients with coronary artery disease, in patients undergoing coronary artery bypass grafting, in patients with congenital heart defects, as well as in other groups of patients suffering from various

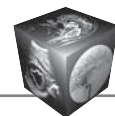
**Table 7.** Regression analysis of LA dimension and function with AF incidence after aortic valve replacement [74]

Таблица 7. Регрессионный анализ размеров и функции ЛП с частотой возникновения ФП после замены аортального клапана [74]

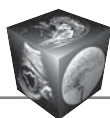
Parameters / Показатели	1D / Одномерный				Model 1 / Модель 1			
	HR	Under 95%CI Ниже 95%CI	Over 95%CI Выше 95%CI	P	HR	Under 95%CI Ниже 95%CI	Over 95%CI Выше 95%CI	P
LA structure / Структура ЛП								
LA dia Диаметр ЛП	1.055	1.004	1.111	0.035	1.075	1.021	1.132	0.006
LA volume index (BP) Индекс объема ЛП (BP)	1.014	0.993	1.035	0.203	1.021	0.996	1.046	0.099
Max LA volume* Максимальный объем ЛП*	1.008	1.001	1.016	0.031	1.010	1.002	1.019	0.017
Min LA volume* Минимальный объем ЛП*	1.010	1.001	1.020	0.036	1.016	1.004	1.027	0.009
Pre-A LA volume Пре-А объем ЛП	1.008	1.001	1.017	0.048	1.012	1.001	1.022	0.025
LA reservoir function / Функция резервуара ЛП								
PALS	0.968	0.938	0.998	0.042	0.946	0.910	0.983	0.005
LA ejection fraction Фракция опорожнения ЛП	0.976	0.953	0.999	0.045	0.015	0.001	0.275	0.005
LA dilatation index Индекс расширения ЛП	0.493	0.252	0.967	0.04	0.341	0.151	0.767	0.009
LA conductance function / Конduitная функция ЛП								
Passive ejection volume Пассивный объем опорожнения	1.019	0.991	1.048	0.174	1.019	0.989	1.050	0.206
Passive ejection fraction Пассивная фракция опорожнения	0.984	0.953	1.015	0.315	0.116	0.004	3.101	0.2
Conductance volume Конduitный объем	0.948	0.984	1.013	0.802	1.000	0.984	1.016	0.965
PALS-PACS	0.963	0.913	1.014	0.154	0.953	0.900	1.008	0.096
LA pump function / Насосная функция ЛП								
PACS	0.962	0.919	1.007	0.098	0.932	0.883	0.984	0.011
LA passive ejection fraction Активная фракция опорожнения ЛП	0.973	0.948	0.998	0.037	0.010	0.004	0.222	0.003
LA active ejection fraction Активный объем опорожнения ЛП	1.006	0.971	1.041	0.749	0.995	0.958	1.033	0.816
PACS min.def. PACS минимальная деформация	0.949	0.904	0.998	0.041	0.934	0.991	0.978	0.004

95% CI, 95% confidence interval; BP – biplanar; HR – hazard ratio; LA – left atrial; PACS – peak atrial contraction stress; PALS – peak atrial lateral stress; STE – speckle tracking echocardiography. Model 1 includes preoperative treatment with beta-blockers or statins, type of procedure (only CABG or CABG combined with coronary artery bypass grafting).

* By Speckle tracking echocardiography

95% CI, 95% доверительный интервал; BP – бипланарный; HR – отношение рисков; ЛП – левое предсердие; PACS – пиковое напряжение сокращения предсердий; PALS – пиковое продольное напряжение предсердий; STE – спекл-трекинг эхокардиография. Модель 1 включает в себя предоперационное лечение бета-адрено-блокаторами или статинами, тип процедуры (только АКШ или АКШ в сочетании с аортокоронарным шунтированием).

* Оценивается по спекл-трекинг эхокардиографии.

**Early relapse / Ранний рецидив**

- Structural heart disease / Структурная болезнь сердца
- Diameter of the LP / Диаметр ЛП
- A large amount of LP / Большой объем ЛП
- C-reactive protein / С-реактивный белок

Late relapse / Поздний рецидив

- Restoration of the pulmonary veins / Восстановление легочных вен
- The presence of an early relapse / Наличие раннего рецидива
- Metabolic syndrome / Метаболический синдром
- Low-amplitude F-waves / Низкоамплитудные F-волны
- Duration of the AF / Длительность ФП
- Diameter of the PL / Диаметр ЛП

Very late relapse / Очень поздний рецидив

- Based on MB-LATER / Оценка по MB-LATER
- Based on Apple / Оценка по Apple
- Obesity / Ожирение
- Triggers unrelated to the pulmonary veins / Триггеры несвязанные с легочными венами
- Structural heart disease / Структурная болезнь сердца

Fig. 3. AF relapse predictors (APPLE evaluation – one point per age > 65, constant AF, constant rate of glomerular filtration ("60 m / min / 1.73 m), LA diameter over 43 mm, ejection fraction <50%; MB-LATER evaluation – male, His bundle branch block, LA, AF type (paroxysmal, persistent or long-term) and early recurrent AF).

Рис. 3. Предикторы рецидивов ФП (APPLE оценка - по одному баллу за возраст > 65 лет, наличие постоянной ФП, постоянная скорость клубочковой фильтрации ("60 м / мин / 1,73 м), Диаметр ЛП более 43 мм, фракция выброса <50%; MB-LATER оценка – мужчины, блокада ножек пучка Гисса, ЛП, тип ФП (пароксизмальная, постоянная или длительно стойкая) и ранняя рецидивирующая ФП).

heart or non-cardiac diseases. Hence, PWD may be useful in identifying patients who are prone to developing paroxysmal PAF [15].

Prevention and treatment

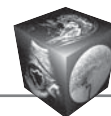
The clinical relevance of PAF depends on the duration of paroxysmal events, ventricular rate, response to treatment, and comorbidities. In most cases, postoperative atrial fibrillation is self-limited. It is statistically shown that the cessation of arrhythmia can occur within 2 hours in 30% of patients, within 24 hours with the use of antiarrhythmic drugs or without drug therapy – in 70%. Modern prevention of atrial fibrillation after surgery includes medication (Tabl. 8) and non-medication approaches, as well as their various combinations [3, 87].

1. Beta-blockers. This group of drugs is most effective when used both before and after cardiac surgery, compared to using only before or only after surgery. At least 1 week before the intervention, treatment with a beta1-blocker, which does not have intrinsic sympathomimetic activity, should be started [3, 6, 8, 82, 85].

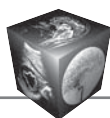
2. Amiodarone. The drug is the most widely studied antiarrhythmic drug used for the relief of supra-ventricular and ventricular arrhythmias. Prophylactic use of Amiodarone reduced the incidence of postoperative AF (OR 0.50; 95% CI 0.42–0.59), significantly reduced the length of hospital stay, decreased the incidence of strokes and postoperative ventricular tachyarrhythmias, but did not affect postoperative mortality. The frequency of AF in the amiodarone group was lower than in the placebo group (OR 0.52; 95% CI 0.34–0.69), including in patients <65 years of age and ≥65 years of age, patients undergoing coronary artery bypass grafting or heart valve surgery with or without coronary artery bypass grafting, as well as in patients who received and did not receive beta-blockers before surgery [3, 4, 6, 8, 82, 85].

3. Sotalol. With this drug, the incidence of postoperative AF was reduced by 64% compared with placebo, but it did not affect length of hospital stay, risk of stroke or mortality [3, 8, 82].

4. Magnesium. Due to its low cost and relative safety of use, magnesium is often used in the pre- and postoperative period. In a meta-analysis of 20 rand-

**Table 8.** Drugs and dosage for PAF treatment and prevention**Таблица 8.** Препараты и их дозы для лечения и профилактики ПОФП [8]

Drugs Препараты	Indications Показания	Dosage Дозы	Side effects Побочные эффекты
β-blockers	Prevention of AF, myocardial ischemia	Metoprolol 150 mg / day per os for 14 days after admission to ICU. Carvedilol 40–50 mg / day per os 10 days before surgery	Bradycardia, hypotension, bronchospasm, heart failure
В-блокаторы	Профилактика ФП, ишемия миокарда	Метопролол 150 мг/сут per os в течение 14 дней после поступления пациента в ОРИТ. Карведилол 40–50 мг/сут per os за 10 дней до операции	Брадикардия, гипотония, бронхоспазм, сердечная недостаточность
Sotalol	AF prevention	160–240 mg per os daily up to 6 days after surgery, starting in the morning of the first DAS	Bradycardia, prolongation of the QT interval, fatigue, dizziness, headache, heart palpitations
Соталол	Профилактика ФП	160–240 мг per os в сутки до 6 дней после операции начиная с утра первого ПОД	Брадикардия, удлинение интервала QT, усталость, головокружение, головная боль, учащенное сердцебиение
Amiodarone	AF prevention	5–15 mg / kg per day per os 1–6 days before surgery or iv (1 g / day for 2 days) immediately after surgery	Bradycardia, prolongation of the QT interval, gastrointestinal disorders, constipation
Амиодарон	Профилактика ФП	5–15 мг/кг в сутки per os за 1–6 дней перед операцией или в/в (1 г/сут в течение 2 дней) сразу после операции	Брадикардия, удлинение интервала QT, ЖКТ расстройства, запор
Omega-30-PFA	AF prevention	2 g / day per os, 5–7 days before surgery until discharge	Increased risk of bleeding
Омега-30 ПЖК	Профилактика ФП	2 г/сут per os за 5–7 дней перед операцией до выписки	Повышенный риск кровотечения
Statins	Stabilization of atherosclerotic plaques, prevention of AF	Atorvastatin 40 mg / day per os, 7 days before surgery	Rhabdomyolysis, increased liver enzymes, diabetes risk
Сатины	Стабилизация атеросклеротических бляшек, профилактика ФП	Аторвастатин 40 мг/сут per os за 7 дней до операции	Рабдомиолиз, повышение уровня печеночных ферментов, риск развития диабета
Corticosteroids	Decrease of inflammatory response	Dexamethasone 0.6–1 mg/kg iv after anesthesia induction or 100 mg hydrocortisone: first dose the evening before surgery, then every 8 hours for 3 days	Hyperglycemia, osteoporosis, ulceration, hypertension, retinopathy
Кортикостероиды	Снижение воспалительного ответа	Дексаметазон, 0,6–1 мг/кг в/в после индукции анестезии или 100 мг гидрокортизона: первая доза вечером накануне операции, затем каждые 8 ч в течение 3 дней	Гипергликемия, остеопороз, язвообразование, гипертония, ретинопатия
Mg	AF prevention	10 mmol of magnesium sulfate iv for 3 days after surgery or 6 mmol preoperative	Hypotension, bradycardia, nausea, vomiting, diarrhea and postoperative
Магний	Профилактика ФП	10 ммоль сульфата магния в/в в течение 3 дней после операции или 6 ммоль предоперационно	Гипотония, брадикардия, тошнота, рвота, диарея и послеоперационно



Drugs Препараты	Indications Показания	Dosage Дозы	Side effects Побочные эффекты
Colchicine Колхицин	Prevention of post-pericardiotomy syndrome and AF Профилактика постперикардического синдрома и ФП	1.0 mg twice a day per os from the 3rd DAS with a maintenance dose of 0.5 mg twice a day for 1 month 1,0 мг дважды в день per os начиная с 3-го ПОД с поддерживающей дозой 0,5 мг дважды в день в течение 1 мес.	GIT disorders, neuropathy, anemia, hair loss ЖКТ расстройства, нейропатия, анемия, выпадение волос
NSAIDs НПВС	Decrease of inflammatory response Снижение воспалительного ответа	Ketolorac 30 mg iv every 6 hours before per os possible, then ibuprofen 600 mg orally 3 times a day (up to 7 days) Кетолорак 30 мг в/в каждые 6 ч до возможности приема per os, затем ибупрофен 600 мг per os 3 раза в сутки (до 7 дней)	Renal dysfunction, dyspepsia, ulceration, diarrhea Почечная дисфункция, диспепсия, язвообразование, диарея

Abbreviations: AF – atrial fibrillation, ICU – resuscitation and intensive care unit, iv – intravenously, DAS – day after surgery, GIT – gastrointestinal tract, omega-3-PFA – omega-3- polyunsaturated fatty acids, NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Сокращения: ФП – фибрилляция предсердий, ОРИТ – отделение интенсивной терапии, в/в – внутривенный путь введения, ПОД – послеоперационный день, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, омега-3-ПЖК – омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты.

omized trials, including 2490 patients in total, it was shown that prophylactic intravenous magnesium administration reduces the likelihood of postoperative AF (OR 0.54; 95% CI 0.38–0.75) (by A.Sh. Revishvili. [58] and Ho K.M. [88]).

However, the large randomized double-blind study by R.Y. Klinger et al. showed that large doses of magnesium did not reduce the risk of PAF after cardiac surgery [89].

5. Statins. Given the important role of the inflammatory process in the formation of a substrate for arrhythmia, statins have been shown to be effective in the prevention of PAF. Taking statins reduces the risk of PAF by 22–34% [3, 58].

6. Corticosteroids. According to a meta-analysis, treatment with corticosteroids was associated with a 26–45% decrease in the incidence of postoperative AF and a decrease in the length of hospital stay [58].

7. Vitamins are widely used for the prevention of PAF after cardiac surgery [38]. A meta-analysis by H. Hemila and T. Suonsyrja showed that perioperative vitamin C intake was associated with a significant decrease in POAF and a decrease in the length of hospital stay [90]. In addition, the use of vitamin C, vitamin E and N-3 polyunsaturated fatty acids was associated with a significant decrease in PAF (9.7% PAF in the vitamin C group, 32% in the placebo group) [91].

8. Atria stimulation. In a meta-analysis of 8 studies, prophylactic atrial pacing was shown to reduce the

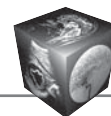
incidence of postoperative AF regardless of the location or algorithm of pacing (OR 0.57; 95% CI 0.38–0.84), but other studies have not confirmed the effectiveness of this method (cited after Ucar HI [46], Steinberg BA [85], Burgess DC [92].

Current guidelines for cardiothoracic surgery recommend anticoagulant therapy for 12–48 hours after the onset of postoperative AF, balancing the risk of bleeding after cardiac surgery. Most cardiac surgeons usually discontinue anticoagulant therapy as soon as sinus rhythm is restored to avoid late bleeding complications [93].

Preventive measures including such pharmacological strategies as early resumption of beta-blockers and early correction of electrolyte imbalances, in particular those targeted at high-risk patients, can reduce cost and, more importantly, postoperative morbidity and mortality [65, 89].

Concomitant AF ablation in patients after CABG and heart valve surgery in combination with other cardiac surgery is currently a Class I recommendation. Numerous studies have shown that concomitant AF ablation can be performed safely and effectively during CABG and valve replacement, which leads to a return to sinus rhythm after surgery and improved long-term results. However, it is performed less frequently than it should be [67].

Also, it is worth noting that existing preventive and therapeutic strategies may be useful only in a certain category of patients after heart surgery. Currently, none of the proposed preventive therapy regimens



guarantees 100% protection of the patient from the development of PAF and associated complications [8].

Thus, postoperative atrial fibrillation is a common complication after cardiac surgery, which directly lengthens the period of early rehabilitation in patients undergoing cardiac surgery. The increased LA volume, as a marker of chronically increased LA pressure, is closely associated with the occurrence of PAF. The atrium dilatation can be an indicator of the process duration and directly reflect remodeling, being a quantitatively replaceable arrhythmogenic substrate [54, 81, 94].

In patients with coronary artery disease undergoing HB, cardiopulmonary bypass surgery was reliably associated with a more frequent occurrence of PAF [38, 40].

A systematic review and meta-analysis were performed to assess the risk of stroke after PAF in non-cardiac surgery. Articles published prior to April 2020 were searched through MEDLINE, Cochrane, and EMBASE for studies of patients undergoing cardiac surgery who reported the incidence of new PAF cases. We have not contacted the authors for additional information. More details have been obtained through a manual link search from recent reviews and corresponding published original studies.

The results of numerous clinical and experimental studies have demonstrated the prognostic significance of neurohumoral markers, markers of inflammation, fibrosis, and myocardial damage in relation to the development of arrhythmia and its complications [95].

Significant indicators determining the occurrence of arrhythmia in patients after cardiac surgery are the patient's age and sex, LA volume, LV ejection fraction, time of aortic clamping and ischemia [38, 42].

STE is an important technique in predicting the development of postoperative AF after cardiac surgery. LA dysfunction is an important prognostic predictor for assessing the risk of developing PAF. Studies have shown that LA deformity was one of the most important predictors of PAF development and is also a significant indicator in predicting cardiovascular events such as stroke, AF and myocardial infarction [34, 63, 75].

POAF, CHA2DS2-VASc and HATCH screening systems have shown good discrimination and calibration for predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. Among these, the CHA2DS2-Vasc score presented the best discriminating ability of postoperative atrial fibrillation and has the advantage of simplicity of calculation [60].

It is necessary to focus on identifying patients at risk of developing PAF, since this complication leads to hemodynamic instability, thromboembolic events,

longer hospital stay and increases treatment costs [68, 69].

Acute atrial fibrillation increases the risk of thrombus formation in the LA appendage, which leads to an increased risk of systemic embolization and stroke. PAF after heart surgery significantly increases the risk of early stroke and mortality. Most PAF occurred within 2–4 days after surgery, with a peak incidence on day 2 after surgery [22].

Conclusion

Currently, PAF is an extremely urgent problem. According to the world literature data, the incidence of PAF in the period from 1970 to 2019. increased from 10 to 65% of the total number of operated patients. The main causes of postoperative atrial fibrillation are not fully understood. This complication is a significant problem requiring an even more detailed analysis of the molecular and pathogenetic mechanisms of its occurrence and progression. A complete understanding of the pathogenetic mechanisms of the development of arrhythmias will help reduce the cost of hospitalization of patients, reduce postoperative complications caused by this arrhythmia, and also increase the life expectancy of this category of patients. Evaluation of echocardiographic parameters is required to identify patients requiring PAF prophylaxis. The main task of the researcher at present is to draw up a unified algorithm for predicting and preventing episodes of postoperative atrial fibrillation.

Authors' participation

Kadyrova M. – conducting research, text preparation and editing.

Stepanova Yu.A. – statistical analysis, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Grinberg M.S. – collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data.

Raguzina V.Y. – collection and analysis of data, writing text.

Malysenko E.S. – conducting research, participation in scientific design.

Popov V.A. – participation in scientific design, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Revishvili A.Sh. – concept and design of the study.

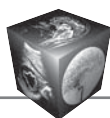
Участие авторов

Кадырова Мадина – проведение исследования, подготовка и редактирование текста.

Степанова Юлия Александровна – статистическая обработка данных, ответственность за целостность всех частей статьи.

Гринберг Мария Сергеевна – сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Рагузина Влада Юрьевна – сбор и обработка данных, написание текста.



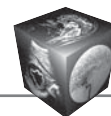
Малышенко Егор Сергеевич – проведение исследования, участие в научном дизайне.

Попов Вадим Анатольевич – участие в научном дизайне, утверждение окончательного варианта статьи.

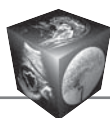
Ревишвили Амиран Шотаевич – концепция и дизайн исследования.

References

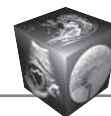
1. Maesen B., Nijs J., Maessen J., Allesie M., Schotten U. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012; 14: 159–174. <http://doi.org/10.1093/europace/eur208>
2. Frendl G., Sodickson A.C., Chung M.K., Waldo A.L., Gersh B.J., Tisdale J.E., Calkins H., Aranki S., Kaneko T., Cassivi S., Smith S.C.Jr., Darba D., Wee J.O., Waddell T.K., Amar D., Adler D., 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148: 153–193. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.036>
3. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Gafurov F.S., The current state of the problem of atrial fibrillation prevention in the early period after coronary artery bypass grafting. *Surg. News*. 2018; 26 (5): 605–615. (In Russian)
4. Rezaei Y., Peighambari M.M., Naghshbandi S., Samiei N., Ghavidel A.A., Dehghani M.R., Haghjoo M., Hosseini S. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2020; 20: 19–49. <http://doi.org/10.1007/s40256-019-00365-1>
5. Kolesnikov V.N., Boeva O.I., Bulgakova N.E., Shcheglova E.V., Krasnov A.Yu. Aspects of the pathogenesis of postoperative atrial fibrillation. *Int. J. Applied Basic Res.* 2015; 10: 638–642. (In Russian)
6. Melikulov A.Kh., Maglakelidze D.A. Possible mechanisms and strategies for preventing atrial fibrillation after open heart surgery. *Ann. Arhythmol.* 2012; 9 (1): 13–19. (In Russian)
7. Maaros M., Tuomainen R., Price J., Rubens F.D., Jideus R.L., Halonen J., Hartikainen J., Hakala T. Preventive strategies for atrial fibrillation after cardiac surgery in Nordic countries. *Scand. J. Surg.* 2013; 102 (3): 178–181. <http://doi.org/10.1177/14574969134926712>
8. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Pokushalov E.A., Boboshko V.A. Atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology and methods of prevention. *Bulletin Anesthesiol. Resuscitation*. 2017; 14 (11): 58–65. (In Russian)
9. Chelazzi C., Villa G., De Gaudio A. R. Postoperative Atrial Fibrillation. *ISRN Cardiology*. 2011; Article ID 203179: 10 pages. <http://doi.org/10.5402/2011/203179>
10. Bockeria L.A. Prevention of stroke in atrial fibrillation. *Ann. Arhythmol.* 2005; 3: 47–54. (In Russian)
11. Kaiviciute D., Aidietis A., Lip G.Y.H., Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: Clinical Features and Preventative Strategies *Eur. Heart J.* 2009; 30 (4): 410–425. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn609>
12. Shorokhova I.V. Predictors of atrial fibrillation in the early postoperative period of surgical myocardial revascularization: Dis. ... cand. of med. sci. M., 2009. 127 p. (In Russian)
13. Shen J., Lall S., Zheng V., Buckley P., Damiano R.J., Schuessler R.B., The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades. *Am. Assoc. Thorac. Surg.* 2011; 141 (2): 559–570. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.011>
14. Heintz K.M., Hollenberg S.M. Perioperative cardiac issues: postoperative arrhythmias. *Surg. Clin. N. Am.* 2005; 85 (6): 1103–1114. <http://doi.org/10.1016/j.suc.2005.09.003>
15. Centurión O.A., Rodríguez F., Scavenius K., Miño L., Sequeira O. Postoperative Atrial Fibrillation and its association with the Atrial Substrate and the electrophysiological properties of the Atrial Myocardium. *J. Cardiovasc. Med. Cardiol.* 2017; 4 (2): 029–032. <http://doi.org/http://doi.org/10.17352/2455-2976.00004>
16. Auer J., Weber T., Berent R., Ng C.K., Lamm G., Eber B. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Card. Surg.* 2005; 20 (5): 425–431. <http://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2005.2004123.x>
17. Walsh S.R., Tang T., Gaunt M.E., Schneider H.J. New arrhythmias after noncardiothoracic surgery. *BMJ*. 2006; 333(7571): 715. <http://doi.org/10.1136/bmj.333.7571.715>
18. Maesen B., Nijs J., Maessen J., Allesie M., Schotten U. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012; 14 (2): 159–174. <http://doi.org/10.1093/europace/eur208>
19. Carter-Storch R., Dahl J.S., Christensen N.L., Pecini R., Sondergård E.V., Ovrehus K.A., Moller J.E. Postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement is a risk factor for long-term atrial fibrillation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2019; 29 (3): 378–385. <http://doi.org/10.1093/icvts/ivz094>
20. Butt J.H., Olesen J.B., Havers-Borgersen E., Gundlund A., Andersson C., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Kober S., Fosb E.L. Risk of Thromboembolism Associated With Atrial Fibrillation Following Noncardiac Surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 23: 2037–2039. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.088>
21. Ronsoni R.d.M., Leiria T.L.L., Pires L.M., Kruse M.L., Pereira E., Silva R.G.d., Lima G.G.d., Internal Validation of a Risk Score for Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2020; 33 (2): 158–166. <http://doi.org/10.5935/2359-4802.20190085>
22. Lin M.H., Kamel H., Singer D.E., Wu Y.L., Lee M., Ovbiagele B. Perioperative/Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality. *Stroke*. 2019; 50 (6): 1364–1371. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023921>
23. Villareal R.P., Hariharan R., Liu B.C., Kar B., Lee V.V., Elayda M., Lopez J.A., Rasekh A., Wilson J.M., Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (5): 742–748. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.023>
24. Mariscalco G., Engström K.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery: risk factors and their temporal relationship in prophylactic drug strategy decision. *Int. J. Cardiol.* 2008; 129: 354–362. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.07.123>
25. Saxena A., Dinh D.T., Smith J.A., Shardey G.C., Reid C.M., Newcomb A.E. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients).



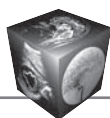
- Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 219–225.
<http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.033>
26. Almassi G.H., Pecsì S.A., Collins J.F., Shroyer A.L., Zenati M.A., Grover F.L. Predictors and impact of postoperative atrial fibrillation on patients' outcomes: a report from the randomized on versus off bypass trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143: 93–102.
<http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.003>
 27. Xia V.W., Worapot A., Huang S., Dhillon A., Gudzenko V., Backon A., Agopian V.G., Aksoy O., Vorobiof G., Busuttill R.W., Steadman R.H. Postoperative atrial fibrillation in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (3): 687–694. <http://doi.org/10.1111/ajt.13034>.
 28. Koshy A.N., Hamilton G., Theuerle J., Teh A.W., Han H.C., Gow P.J., Lim H.S., Thijs V., Farouque O., Post-operative Atrial Fibrillation following Noncardiac Surgery Increases Risk of Stroke. *Am. J. Med.* 2019; 133 (3): 311–322. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.07.057>
 29. Beaulieu Y., Denault A.Y., Couture P., Roy D., Talajic M., O'Meara E., Carrier M., Pagé P., Levesque S., Lambert J., Tardif J.-C. Perioperative Intravenous Amiodarone Does Not Reduce the Burden of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Valvular Surgery. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 128–137. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c61b28>.
 30. Abacilar A.F., Dogan O.F. Levosimendan use decreases atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Heart Surg. Forum.* 2013; 16: 287–294. <http://doi.org/10.1532/hfs98.2013190>.
 31. Blessberger H., Kammler J., Domanovits H., Schlager O., Wildner B., Kammler J., Steinwender C., Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 18 (9): 44–76. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD004476.pub3>.
 32. Mariscalco G., Biancari F., Zanobini M., Cottini M., Piffaretti G., Saccocci M. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3: 752–761. <http://doi.org/10.1161/JAHA.113.000752>
 33. Lancaster T.S., Schill M.R., Greenberg J.W., Moon M.R., Schuessler R.B., Damiano R.J. Jr, Melby S.J. Potassium and Magnesium Supplementation Do Not Protect Against Atrial Fibrillation After Cardiac Operation: A Time-Matched Analysis. *Ann. Thorac Surg.* 2016 Oct; 102 (4): 1181–1188. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.06.066>.
 34. Iliescu A.C., Salaru D.L., Achitei I., Mihae G., Floria M., Tinica G., Postoperative atrial fibrillation prediction following isolated surgical aortic valve replacement. *Anatol. J. Cardiol.* 2018; 19: 394–400. <http://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2018.70745>
 35. Axtell A.L., Moonsamy P., Melnitchouk S., Tolis G., Jassar A.S., D'Alessandro D.A., Villavicencio M.A., Cameron D. E., Sundt III T.M. Preoperative predictors of new-onset prolonged atrial fibrillation after surgical aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 159 (4): 1407–1414. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.04.077>.
 36. Shabanov V.V. Management of patients with recurrent atrial fibrillation in the early postoperative period after isolation of the pulmonary veins: Avtoref. dis. ... cand. of med. sci. Novosibirsk, 2015. 25 p. (In Russian)
 37. Dobrev D., Aguilar M., Heijman J., Guichard J.B., Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16 (7): 417–436. <http://doi.org/10.1038/s41569-019-0166-5>.
 38. Rubenko O.A., Fatenkov O.V., Khokhlunov S.M. Atrial fibrillation in cardiac surgery interventions using artificial circulation and on a beating heart. *Russian Journal of Cardiology.* 2015; 11 (4): 13–17. (In Russian)
 39. Ivanov S.Yu., Alekseev N.P., Bondarenko B.B. Assessment of the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with coronary artery disease in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *Bulletin of St. Petersburg University.* 2008; 11 (4): 32–37. (In Russian)
 40. Davoodi S., Karimi A., Ahmadi S.H., Marzban M., Movahhedi N., Abbasi K., Salehi Omran A., Shirzad M., Sheikhvatan M., Hesameddin Abbasi S., Bina P. Early Outcome of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Revascularization. *Pan. Afr. Med. J.* 2014; 17: Article 309. <http://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.309.1723>
 41. Melduni R.M., Schaff H.V., Bailey K.R., Cha S.S., Ammash N.M., Seward J.B., Gersh B.J. Implications of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery on long-term prognosis: a community-based study. *Am. Heart J.* 2015; 170 (4): 659–668. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.06.015>.
 42. Filardo G., Ailawadi G., Pollock B.D., Graca B., Phan T.K., Thourani V., Damiano R.J. Jr, Postoperative atrial fibrillation: Sex-specific characteristics and effect on survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 19: 1419–1425. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.04.097>
 43. Ishida K., Kimura F., Imamaki M., Ishida A., Shimura H., Kohno H., Sakurai M., Miyazaki M., Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after of-pump coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29: 501–505. <http://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.12.028>
 44. Turk T., Vural H., Eris C., Ata Y., Yavuz S. Atrial fibrillation after of-pump coronary artery surgery: a prospective, matched study. *J. Int. Med. Res.* 2007; 35: 134–142. <http://doi.org/10.1177/147323000703500115>
 45. Elahi M.M., Flatman S., Matata B.M. Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2008; 15: 735–741. <http://doi.org/10.1097/HJR.0b013e31828317f38a>
 46. Ucar H.I., Tok M., Atalar E., Dogan O.F., Oc M., Farsak B., Guvener M., Yilmaz M., Dogan R., Demircin M., Pasaoglu I., Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg. Forum.* 2007; 10: 131–135. <http://doi.org/10.1532/HSF98.20061175>
 47. Lo B., Fijnheer R., Nierich A.P., Bruins P., Kalkman C.J. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 1530–1535. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.10.004>
 48. Patti G., Chello M., Candura D., Pasceri V., D'Ambrosio A., Covino E., Sciascio G.D., Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation.* 2006; 114: 1455–1461. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621763>
 49. Jeong E.M., Liu M., Sturdy M., Gao G., Varghese S.T., Sovari A.A. Metabolic stress, reactive oxygen species,



- and arrhythmia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52: 454–463. <http://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.09.018>.
50. Kim Y.M., Guzik T.J., Zhang Y.H., Zhang M.H., Kattach H., Ratnatunga C. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ. Res.* 2005; 97: 629–636. <http://doi.org/10.1161/01.RES.0000183735.09871.61>
51. Giustarini D., Dalle-Donne I., Tsikas D., Rossi R. Oxidative stress and human diseases: origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2009; 46: 241–281. <http://doi.org/10.3109/10408360903142326>.
52. Lee S.H., Kang D.R., Uhm J.S., Shim J., Sung J.H., Kim J.Y., New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am. Heart J.* 2014; 167 (4): 593–600. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.010>
53. Mahoney E.M., Thompson T.D., Veledar E., Williams J., Weintraub W.S. Cost-effectiveness of targeting patients undergoing cardiac surgery for therapy with intravenous amiodarone to prevent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (4): 737–745. [http://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02003-X](http://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02003-X)
54. Osraneck M., Fatema K., Qaddoura F., Al-Saileek A., Barnes M.E., Bailey K.R., Gersh B.J., Tsang T.S.M., Zehr K.J., Seward J.B., Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 79–86. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.054>
55. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2016; 69 (2): 176. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2016.01.001>
56. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C., Gillis A.M., Granger C.B., Hammill S.C., Hlatky M.A., Joglar J.A., Kay G.N., Matlock D.D., Myerburg R.J., Page R.L. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (14): e91–e220. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>
57. Bucciarelli-Ducci C., Berlot B. Routine Use of Cardiovascular Magnetic Resonance in the Work-Up of Patients With Ventricular Arrhythmias? *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020; 13 (2, Pt 1): 422–424. <http://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.006>
58. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaya Sh.G. Clinical guidelines: “Diagnosis and treatment of atrial fibrillation.” 2017. 201 p. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf> (date of access June 17, 2020) (In Russian)
59. Her A.Y., Kim J.Y., Kim Y.H., Choi E.Y., Min P.K., Yoon Y.W., Lee B.K., Hong B.K., Rim S.J., Kwon H.M., Left atrial strain assessed by speckle tracking imaging is related to new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29: 377–383. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.006>
60. Burgos L.M., Seoane L., Parodi J.B., Espinoza J., Brito V.G., Benzadon M., Navia D., Postoperative atrial fibrillation is associated with higher scores on predictive indices. *Am. Assoc. Thorac. Surg.* 2019; 157 (6): 2279–2286. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.091>
61. Chen Y.L., Zeng M., Liu Y., Xu Y., Bai Y., Cao L., Ling Z., Fan J., Yin Y. CHA2DS2-VASc Score for Identifying Patients at High Risk of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 109 (4): 1210–1216. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2019.07.084>.
62. Tsang T.S.M., Gersh B.J., Appleton C.P., Tajik A.J., Barnes M.E., Bailey K.R., Oh J.K., Leibson C., Montgomery S.C., Seward J.B. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (9): 1636–1644. [http://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02373-2](http://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02373-2)
63. Parsaee M., Moradi B., Esmaeilzadeh M., Haghighi M., Bakhshandeh H., Sari L. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypasses grafting; an evaluation of mechanical left atrial function. *Arch. Iran Med.* 2014; 17 (7): 501–506.
64. Kosmala W., Saito M., Kaye G., Negishi K., Linker N., Gammage M., Marwick T.H., Incremental Value of Left Atrial Structural and Functional Characteristics for Prediction of Atrial Fibrillation in Patients Receiving Cardiac Pacing. *Cardiovasc. Imaging.* 2015; 8 (4): e002942–e002942. <http://doi.org/10.1161/circimaging.114.002942>
65. Yasuda R., Murata M., Roberts R., Tokuda H., Minakata Y., Suzuki K., Tsuruta H., Kimura T., Nishiyama N., Fukumoto K., Aizawa Y., Tanimoto K., Takatsuki S., Abe T., Fukuda K., Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16: 1008–1014. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jev028>
66. Parwani A.S., Morris D.-A., Blaschke F., Huemer M., Pieske B., Haverkamp W., Leif-Hendrik Boldt Left atrial strain predicts recurrence of atrial arrhythmias after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Open Heart.* 2017; 4: e000572. <http://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000572>
67. Mahmood E., Khabbaz K.R., Bose R., Mitchell J., Zhang Q., Chaudhary O., Mahmood F., Matyal R., Immediate Preoperative Transthoracic Echocardiography for the Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation in High-Risk Cardiac Surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesthesia.* 2020; 34 (3): 719–725. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.09.026>
68. Tayyareci Y., Yildirimtürk O., Aytekin V., Memic K., Behramoglu F., Demiroglu I.C., Aytekin S. Preoperative left atrial mechanical dysfunction predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operation – a velocity vector imaging-based study. *Circ. J.* 2010; 74 (10): 2109–21017. <http://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0197>.
69. Gabrielli L., Corbalan R., Córdova S., Enríquez A., Mc Nab P., Verdejo H.E., Godoy I., Zalaquett R., Lavandero S. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking. *Echocardiography.* 2011; 28 (10): 1104–1108. <http://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01518.x>.
70. Hu J., Peng L., Qian H., Li Y.J., Meng W., Xiao Z.H., Zhao J.J., Hu J.Z., Zhang E.-Y., Transoesophageal



- echocardiography for prediction of postoperative atrial fibrillation after isolated aortic valve replacement: twodimensional speckle tracking for intraoperative assessment of left ventricular longitudinal strain. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2015; 47: 833–839. <http://doi.org/10.1093/ejcts/ezu234>
71. Başaran Ö., Tigen K., Gözübüyük G., Dündar C., Güler A., Taşar O., Biteker M., Karabay C.Y., Bulut M., Karaahmet T., Kirma C. Predictive role of left atrial and ventricular mechanical function in postoperative atrial fibrillation: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Türk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2016; 44 (1): 45–52. <http://doi.org/10.5543/TKDA.2015.11354>
 72. Ngai J., Leonard J., Echevarria G., Neuburger P., Applebaum R. Left Atrial Appendage Velocity as a Predictor of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (2): 413–417. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.08.023>
 73. Başaran Ö., Tigen K., Gözübüyük G., Dündar C., Güler A., Taşar O., Biteker M., Karabay C.Y., Bulut M., Karaahmet T., Kirma C., Predictive role of left atrial and ventricular mechanical function in postoperative atrial fibrillation: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Türk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2016; 44 (1): 45–52. <http://doi.org/10.5543/TKDA.2015.11354>
 74. Pessoa-Amorim G., Mancio J., Vouga L., Ribeiro J., Gama V., Bettencourt N., Fontes-Carvalho R., Impaired Left Atrial Strain as a Predictor of New-onset Atrial Fibrillation After Aortic Valve Replacement Independently of Left Atrial Size. *Revista Española de Cardiología.* 2018; 71 (6): 466–476. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2017.10.005>
 75. Toplicianu M.L., Nanea I.T., Atrial strain in atrial fibrillation patients: a 2d speckle tracking echocardiography study. *Internal. Med.* 2019; 5: 7–18. <http://doi.org/10.2478/inmed-2019-0080>
 76. Leong D.P., Penhall A., Perry R., Shirazi M., Altman M., Chong D., Bradley J., Joseph M.X., Selvanayagam J.B., Speckle-tracking strain of the left atrium: a transoesophageal echocardiographic validation study. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging.* 2013; 14: 898–905. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jes323>
 77. Spethmann S., Baldenhofer G., Dreger H., Stürer K., Sanad W., Saghabalyan, D., Muller E., Stangl V., Baumann G., Stangl K., Laule M., Knebel F., Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in various entities of aortic stenosis 12 months after TAVI. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging.* 2014; 15 (4): 389–398. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jet166>
 78. Dalsgaard M., Egstrup K., Wachtell K., Gerdtts E., Cramariuc D., Kjaergaard J., Hassager C., Left Atrial Volume in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis (the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Study). *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (7): 1030–1034. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.048>
 79. O'Connor K., Magne J., Rosca M., Pierard L.A., Lancellotti P. Left atrial function and remodelling in aortic stenosis. *Eur. J. Echocardiography.* 2011; 12 (4): 299–305. <http://doi.org/10.1093/ejechocard/jer006>
 80. Dahl J. S., Videbæk L., Poulsen M. K., Pellikka P. A., Veien K., Andersen L. I., Møller J. E., Noninvasive assessment of filling pressure and left atrial pressure overload in severe aortic valve stenosis: Relation to ventricular remodeling and clinical outcome after aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 142 (3): e77–e83. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.01.032>
 81. Kato M., Saitoh M., Kawamura T., Iwata K., Sakurada K., Okamura D., Tahara M., Yuguchi S., Kamisaka K., Oura K., Mori Y., Morisawa T., Takahashi T. Postoperative atrial fibrillation is associated with delayed early rehabilitation after heart valve surgery: a multicenter study. *Phys. Ther. Res.* 2019; 22 (1): 1–8. <http://doi.org/10.1298/ptr.E9957>
 82. Chaudhary R., Garg J., Turagam M., Chaudhary R., Gupta R., Nazir T., Bozorgnia B., Albert C., Lakkireddy D. Role of Prophylactic Magnesium Supplementation in Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials. *J. Atr. Fibrillation.* 2019; 12 (1): 2154. <http://doi.org/10.4022/jafib.2154>
 83. Kron J., Tan A.Y. Preventing Postoperative Atrial Fibrillation: A Stimulating New Approach. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019; 12 (10): e007865. <http://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007865>
 84. Steinberg B.A., Zhao Y., He X., Hernandez A.F., Fullerton D.A., Thomas K.L., Mills R., Klaskala W., Peterson E.D., Piccini J.P. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. Version 2. *Clin. Cardiol.* 2014; 37 (1): 7–13. <http://doi.org/10.1002/clc.22230>
 85. Ismail M.F., El-Mahrouk A.F., Hamouda T.H., Radwan H., Haneef A., Jamjoom A.A. Factors influencing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting, single center experience. *J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 12 (1): 40. <http://doi.org/10.1186/s13019-017-0609-1>
 86. Maimari M., Baikoussis N.G., Gaitanakis S., Dalipi-Triantafyllou A., Katsaros A., Kantsos C., Lozos V., Triantafyllou K. Does minimal invasive cardiac surgery reduce the incidence of post-operative atrial fibrillation? *Ann. Card. Anaesth.* 2020; 23 (1): 7–13. http://doi.org/10.4103/aca.ACA_158_18
 87. Amar D. Postoperative atrial fibrillation: Is there a need for prevention? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151 (4): 913–915. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.041.
 88. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2009; 119: 1853–1866. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.848218>
 89. Klinger R.Y., Thunberg C.A., White W.D., Fontes M., Waldron N.H., Piccini J.P., Hughes G.C., Podgoreanu M.V., Stafford-Smith M., Newman M.F., Mathew J.P. Intraoperative Magnesium Administration Does Not Reduce Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Anesth. Analg.* 2015; 121 (4): 861–867. <http://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000873>
 90. Hemilä H., Suonsyrjä T. Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17 (1): 49. <http://doi.org/10.1186/s12872-017-0478-5>
 91. Rodrigo R., Korantzopoulos P., Cereceda M., Asenjo R., Zamorano J., Villalabeitia E., Baeza C., Aguayo R., Castillo R., Carrasco R., Gormaz J.G. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (16): 1457–1465. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.014>
 92. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C., Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur.*



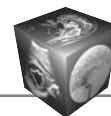
Heart J. 2006; 27 (23): 2846–2857.

<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl272>

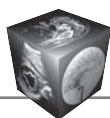
93. Kotecha D., Castellá M. Is it time to treat post-operative atrial fibrillation just like regular atrial fibrillation? *Eur. Heart J.* 2020; 41 (5): 652–654a. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz412>.
94. Churyla A., Desai A., Jane K., Cox J., McCarthy P. Concomitant atrial fibrillation ablation in patients undergoing coronary artery bypass and cardiac valve surgery. *J. Cardiovasc. Electrophysiology.* 2020; 9: 1–19. <http://doi.org/10.1111/jce.14408>
95. Zholbaeva A.Z., Tabina A.E., Golukhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: in search of the “ideal” marker”. *Creative Cardiol.* 2015; 2: 40–53. (In Russian) <http://doi.org/10.15275/kreatkard.2015.02.04>

Список литературы

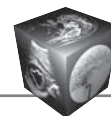
1. Maesen B., Nijs J., Maessen J., Alessie M., Schotten U. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012; 14: 159–174. <http://doi.org/10.1093/europace/eur208>
2. Frendl G., Sodickson A.C., Chung M.K., Waldo A.L., Gersh B.J., Tisdale J.E., Calkins H., Aranki S., Kaneko T., Cassivi S., Smith S.C.Jr., Darba D., Wee J.O., Waddell T.K., Amar D., Adler D., 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148: 153–193. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.036>
3. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Гафуров Ф.С., Современное состояние проблемы профилактики фибрилляции предсердий в раннем периоде после операций аортокоронарного шунтирования. *Новости хирургии.* 2018; 26 (5): 605–615.
4. Rezaei Y., Peighambari M.M., Naghshbandi S., Samiei N., Ghavidel A.A., Dehghani M.R., Haghjoo M., Hosseini S. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020; 20: 19–49. <http://doi.org/10.1007/s40256-019-00365-1>
5. Колесников В.Н., Боева О.И., Булгакова Н.Е., Щеглова Е.В., Краснов А.Ю., Аспекты патогенеза послеоперационной фибрилляции предсердий. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2015; 10: 638–642.
6. Меликулов А.Х., Маглакелидзе Д.А. Возможные механизмы и стратегии профилактики фибрилляции предсердий после операций на открытом сердце. *Анналы аритмологии.* 2012; 9 (1): 13–19.
7. Maaros M., Tuomainen R., Price J., Rubens F.D., Jideus R.L., Halonen J., Hartikainen J., Hakala T. Preventive strategies for atrial fibrillation after cardiac surgery in Nordic countries. *Scand. J. Surg.* 2013; 102 (3): 178–181. <http://doi.org/10.1177/14574969134926712>
8. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А., Бобошко В.А. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017; 14 (11): 58–65.
9. Chelazzi C., Villa G., De Gaudio A. R. Postoperative Atrial Fibrillation. *ISRN Cardiology.* 2011; Article ID 203179: 10 pages. <http://doi.org/10.5402/2011/203179>
10. Бокерия Л.А. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии.* 2005; 3: 47–54.
11. Kaireviciute D., Aidietis A., Lip G.Y.H., Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: Clinical Features and Preventative Strategies *Eur. Heart J.* 2009; 30 (4): 410–425. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn609>.
12. Шорохова И.В. Предикторы фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 127 с.
13. Shen J., Lall S., Zheng V., Buckley P., Damiano R.J., Schuessler R.B., The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades. *Am. Assoc. Thorac. Surg.* 2011; 141 (2): 559–570. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.011>
14. Heintz K.M., Hollenberg S.M. Perioperative cardiac issues: postoperative arrhythmias. *Surg. Clin. N. Am.* 2005; 85 (6): 1103–1114. <http://doi.org/10.1016/j.suc.2005.09.003>
15. Centurión O.A., Rodríguez F., Scavenius K., Miño L., Sequeira O. Postoperative Atrial Fibrillation and its association with the Atrial Substrate and the electrophysiological properties of the Atrial Myocardium. *J. Cardiovasc. Med. Cardiol.* 2017; 4 (2): 029–032. <http://doi.org/http://doi.org/10.17352/2455-2976.00004>
16. Auer J., Weber T., Berent R., Ng C.K., Lamm G., Eber B. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Card. Surg.* 2005; 20 (5): 425–431. <http://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2005.2004123.x>
17. Walsh S.R., Tang T., Gaunt M.E., Schneider H.J. New arrhythmias after noncardiothoracic surgery. *BMJ.* 2006; 333(7571):715. <http://doi.org/10.1136/bmj.333.7571.715>
18. Maesen B., Nijs J., Maessen J., Alessie M., Schotten U. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012; 14 (2): 159–174. <http://doi.org/10.1093/europace/eur208>
19. Carter-Storch R., Dahl J.S., Christensen N.L., Pecini R., Sondergård E.V., Ovrehus K.A., Møller J.E. Postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement is a risk factor for long-term atrial fibrillation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2019; 29 (3): 378–385. <http://doi.org/10.1093/icvts/ivz094>
20. Butt J.H., Olesen J.B., Havers-Borgersen E., Gundlund A., Andersson C., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Kober S., Fosb E.L. Risk of Thromboembolism Associated With Atrial Fibrillation Following Noncardiac Surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 23: 2037–2039. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.088>
21. Ronsoni R.d.M., Leiria T.L.L., Pires L.M., Kruse M.L., Pereira E., Silva R.G.d., Lima G.G.d., Internal Validation of a Risk Score for Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2020; 33 (2): 158–166. <http://doi.org/10.5935/2359-4802.20190085>
22. Lin M.H., Kamel H., Singer D.E., Wu Y.L., Lee M., Ovbiagele B. Perioperative/Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality. *Stroke.* 2019; 50 (6): 1364–1371. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023921>
23. Villareal R.P., Hariharan R., Liu B.C., Kar B., Lee V.V., Elayda M., Lopez J.A., Rasekh A., Wilson J.M., Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (5): 742–748. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.023>
24. Mariscalco G., Engström K.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery: risk factors and their temporal relationship in prophylactic drug strategy decision. *Int. J.*



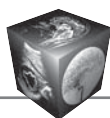
- Cardiol.* 2008; 129: 354–362.
<http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.07.123>
25. Saxena A., Dinh D.T., Smith J.A., Shardey G.C., Reid C.M., Newcomb A.E. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 219–225.
<http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.033>
 26. Almassi G.H., Pecs S.A., Collins J.F., Shroyer A.L., Zenati M.A., Grover F.L. Predictors and impact of postoperative atrial fibrillation on patients' outcomes: a report from the randomized on versus off bypass trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143: 93–102.
<http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.003>
 27. Xia V.W., Worapot A., Huang S., Dhillon A., Gudzenko V., Backon A., Agopian V.G., Aksoy O., Vorobiof G., Busuttil R.W., Steadman R.H. Postoperative atrial fibrillation in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (3): 687–694. <http://doi.org/10.1111/ajt.13034>.
 28. Koshy A.N., Hamilton G., Theuerle J., Teh A.W., Han H.C., Gow P.J., Lim H.S., Thijs V., Farouque O., Post-operative Atrial Fibrillation following Noncardiac Surgery Increases Risk of Stroke. *Am. J. Med.* 2019; 133 (3): 311–322.
<http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.07.057>
 29. Beaulieu Y., Denault A.Y., Couture P., Roy D., Talajic M., O'Meara E., Carrier M., Pagé P., Levesque S., Lambert J., Tardif J.-C. Perioperative Intravenous Amiodarone Does Not Reduce the Burden of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Valvular Surgery. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 128–137.
<http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c61b28>.
 30. Abacilar A.F., Dogan O.F. Levosimendan use decreases atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Heart Surg. Forum.* 2013; 16: 287–294. <http://doi.org/10.1532/hfs98.2013190>.
 31. Blessberger H., Kammler J., Domanovits H., Schlager O., Wildner B., Kammler J., Steinwender C., Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 18 (9): 44–76. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD004476.pub3>.
 32. Mariscalco G., Biancari F., Zanobini M., Cottini M., Piffaretti G., Saccucci M. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3: 752–761.
<http://doi.org/10.1161/JAHA.113.000752>
 33. Lancaster T.S., Schill M.R., Greenberg J.W., Moon M.R., Schuessler R.B., Damiano R.J. Jr, Melby S.J. Potassium and Magnesium Supplementation Do Not Protect Against Atrial Fibrillation After Cardiac Operation: A Time-Matched Analysis. *Ann. Thorac Surg.* 2016 Oct; 102 (4): 1181–1188.
<http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.06.066>.
 34. Iliescu A.C., Salaru D.L., Achitei I., Mihae G., Floria M., Tinica G., Postoperative atrial fibrillation prediction following isolated surgical aortic valve replacement. *Anatol. J. Cardiol.* 2018; 19: 394–400.
<http://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2018.70745>
 35. Axtell A.L., Moonsamy P., Melnitchouk S., Tolis G., Jassar A.S., D'Alessandro D.A., Villavicencio M.A., Cameron D. E., Sundt III T.M. Preoperative predictors of new-onset prolonged atrial fibrillation after surgical aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 159 (4): 1407–1414.
<http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.04.077>.
 36. Шабанов В.В. Тактика ведения пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде после изоляции легочных вен: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2015. 25 с.
 37. Dobrev D., Aguilar M., Heijman J., Guichard J.B., Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16 (7): 417–436. <http://doi.org/10.1038/s41569-019-0166-5>.
 38. Рубенко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М. Фибрилляция предсердий при кардиохирургических операциях вмешательствах с использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 11(4): 13–17.
 39. Иванов С.Ю., Алексеев Н.П., Бондаренко Б.Б. Оценка риска пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных ИБС в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования. *Вестник Санкт-Петербургского Университета.* 2008; 11(4): 32–37.
 40. Davoodi S., Karimi A., Ahmadi S.H., Marzban M., Movahhedi N., Abbasi K., Salehi Omran A., Shirzad M., Sheikhvatan M., Hesameddin Abbasi S., Bina P. Early Outcome of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Revascularization. *Pan. Afr. Med. J.* 2014; 17: Article 309.
<http://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.309.1723>
 41. Melduni R.M., Schaff H.V., Bailey K.R., Cha S.S., Ammash N.M., Seward J.B., Gersh B.J. Implications of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery on long-term prognosis: a community-based study. *Am. Heart J.* 2015; 170 (4): 659–668.
<http://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.06.015>.
 42. Filardo G., Ailawadi G., Pollock B.D., Graca B., Phan T.K., Thourani V., Damiano R.J. Jr, Postoperative atrial fibrillation: Sex-specific characteristics and effect on survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 19: 1419–1425.
<http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.04.097>
 43. Ishida K., Kimura F., Imamaki M., Ishida A., Shimura H., Kohno H., Sakurai M., Miyazaki M., Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29: 501–505. <http://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.12.028>
 44. Turk T., Vural H., Eris C., Ata Y., Yavuz S. Atrial fibrillation after off-pump coronary artery surgery: a prospective, matched study. *J. Int. Med. Res.* 2007; 35: 134–142.
<http://doi.org/10.1177/147323000703500115>
 45. Elahi M.M., Flatman S., Matata B.M. Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2008; 15: 735–741.
<http://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328317f38a>
 46. Ucar H.I., Tok M., Atalar E., Dogan O.F., Oc M., Farsak B., Guvener M., Yilmaz M., Dogan R., Demircin M., Pasaoglu I., Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg. Forum.* 2007; 10: 131–135.
<http://doi.org/10.1532/HSF98.20061175>
 47. Lo B., Fijnheer R., Nierich A.P., Bruins P., Kalkman C.J. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 1530–1535.
<http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.10.004>
 48. Patti G., Chello M., Candura D., Pasceri V., D'Ambrosio A., Covino E., Sciascio G.D., Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation.*



- 2006; 114: 1455–1461. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621763>
49. Jeong E.M., Liu M., Sturdy M., Gao G., Varghese S.T., Sovari A.A. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52: 454–463. <http://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.09.018>
50. Kim Y.M., Guzik T.J., Zhang Y.H., Zhang M.H., Kattach H., Ratnatunga C. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ. Res.* 2005; 97: 629–636. <http://doi.org/10.1161/01.RES.0000183735.09871.61>
51. Giustarini D., Dalle-Donne I., Tsikas D., Rossi R. Oxidative stress and human diseases: origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2009; 46: 241–281. <http://doi.org/10.3109/10408360903142326>
52. Lee S.H., Kang D.R., Uhm J.S., Shim J., Sung J.H., Kim J.Y. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am. Heart J.* 2014; 167 (4): 593–600. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.010>
53. Mahoney E.M., Thompson T.D., Veledar E., Williams J., Weintraub W.S. Cost-effectiveness of targeting patients undergoing cardiac surgery for therapy with intravenous amiodarone to prevent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (4): 737–745. [http://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02003-X](http://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02003-X)
54. Osranek M., Fatema K., Qaddoura F., Al-Saileek A., Barnes M.E., Bailey K.R., Gersh B.J., Tsang T.S.M., Zehr K.J., Seward J.B. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 79–86. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.054>
55. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)*. 2016; 69 (2): 176. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2016.01.001>
56. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C., Gillis A.M., Granger C.B., Hammill S.C., Hlatky M.A., Joglar J.A., Kay G.N., Matlock D.D., Myerburg R.J., Page R.L. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (14): e91–e220. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>
57. Bucciarelli-Ducci C., Berlot B. Routine Use of Cardiovascular Magnetic Resonance in the Work-Up of Patients With Ventricular Arrhythmias? *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020; 13 (2, Pt 1): 422–424. <http://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.006>
58. Ревишвили А.Ш., Пзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. Клинические рекомендации: “Диагностика и лечение фибрилляции предсердий”. 2017. 201 с. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf> (дата обращения 17.06.2020)
59. Her A.Y., Kim J.Y., Kim Y.H., Choi E.Y., Min P.K., Yoon Y.W., Lee B.K., Hong B.K., Rim S.J., Kwon H.M., Left atrial strain assessed by speckle tracking imaging is related to new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29: 377–383. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.006>
60. Burgos L.M., Seoane L., Parodi J.B., Espinoza J., Brito V.G., Benzadon M., Navia D., Postoperative atrial fibrillation is associated with higher scores on predictive indices. *Am. Assoc. Thorac. Surg.* 2019; 157 (6): 2279–2286. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.091>
61. Chen Y.L., Zeng M., Liu Y., Xu Y., Bai Y., Cao L., Ling Z., Fan J., Yin Y. CHA2DS2-VASc Score for Identifying Patients at High Risk of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 109 (4): 1210–1216. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.07.084>
62. Tsang T.S.M., Gersh B.J., Appleton C.P., Tajik A.J., Barnes M.E., Bailey K.R., Oh J.K., Leibson C., Montgomery S.C., Seward J.B. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (9): 1636–1644. [http://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02373-2](http://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02373-2)
63. Parsaee M., Moradi B., Esmaeilzadeh M., Haghighi M., Bakhshandeh H., Sari L. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting; an evaluation of mechanical left atrial function. *Arch. Iran Med.* 2014; 17 (7): 501–506.
64. Kosmala W., Saito M., Kaye G., Negishi K., Linker N., Gammage M., Marwick T.H., Incremental Value of Left Atrial Structural and Functional Characteristics for Prediction of Atrial Fibrillation in Patients Receiving Cardiac Pacing. *Cardiovasc. Imaging*. 2015; 8 (4): e002942–e002942. <http://doi.org/10.1161/circimaging.114.002942>
65. Yasuda R., Murata M., Roberts R., Tokuda H., Minakata Y., Suzuki K., Tsuruta H., Kimura T., Nishiyama N., Fukumoto K., Aizawa Y., Tanimoto K., Takatsuki S., Abe T., Fukuda K., Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16: 1008–1014. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jev028>
66. Parwani A.S., Morris D.-A., Blaschke F., Huemer M., Pieske B., Haverkamp W., Leif-Hendrik Boldt Left atrial strain predicts recurrence of atrial arrhythmias after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Open Heart*. 2017; 4: e000572. <http://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000572>
67. Mahmood E., Khabbaz K.R., Bose R., Mitchell J., Zhang Q., Chaudhary O., Mahmood F., Matyal R., Immediate Preoperative Transthoracic Echocardiography for the Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation in High-Risk Cardiac Surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesthesia*. 2020; 34 (3): 719–725. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.09.026>
68. Tayyareci Y., Yildirimtürk O., Aytekin V., Memic K., Behramoglu F., Demiroglu I.C., Aytekin S. Preoperative left atrial mechanical dysfunction predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operation – a velocity vector imaging-based study. *Circ. J.* 2010; 74 (10): 2109–21017. <http://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0197>
69. Gabrielli L., Corbalan R., Córdova S., Enríquez A., Mc Nab P., Verdejo H.E., Godoy I., Zalaquett R., Lavandero S. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking. *Echocardi-*



- graphy. 2011; 28 (10): 1104–1108.
<http://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01518.x>.
70. Hu J., Peng L., Qian H., Li Y.J., Meng W., Xiao Z.H., Zhao J.J., Hu J.Z., Zhang E.-Y., Transoesophageal echocardiography for prediction of postoperative atrial fibrillation after isolated aortic valve replacement: twodimensional speckle tracking for intraoperative assessment of left ventricular longitudinal strain. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2015; 47: 833–839. <http://doi.org/10.1093/ejcts/ezu234>
 71. Başaran Ö., Tigen K., Gözübüyük G., Dündar C., Güler A., Taşar O., Biteker M., Karabay C.Y., Bulut M., Karaahmet T., Kirma C. Predictive role of left atrial and ventricular mechanical function in postoperative atrial fibrillation: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2016; 44 (1): 45–52. <http://doi.org/10.5543/tkda.2015.11354>
 72. Ngai J., Leonard J., Echevarria G., Neuburger P., Applebaum R. Left Atrial Appendage Velocity as a Predictor of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (2): 413–417. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.08.023>
 73. Basaran O., Tigen K., Gozubuyuk G., Dundar C., Guler A., Tasar O., Biteker M., Karabay C. Y., Bulut M., Karaahmet T., Kirma C., Predictive role of left atrial and ventricular mechanical function in postoperative atrial fibrillation: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2016; 44 (1): 45–52. <http://doi.org/10.5543/tkda.2015.11354>
 74. Pessoa-Amorim G., Mancio J., Vouga L., Ribeiro J., Gama V., Bettencourt N., Fontes-Carvalho R., Impaired Left Atrial Strain as a Predictor of New-onset Atrial Fibrillation After Aortic Valve Replacement Independently of Left Atrial Size. *Revista Española de Cardiología.* 2018; 71 (6): 466–476. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2017.10.005>
 75. Toplicianu M.L., Nanea I.T., Atrial strain in atrial fibrillation patients: a 2d speckle tracking echocardiography study. *Internal. Med.* 2019; 5: 7–18. <http://doi.org/10.2478/inmed-2019-0080>
 76. Leong D.P., Penhall A., Perry R., Shirazi M., Altman M., Chong D., Bradley J., Joseph M.X., Selvanayagam J.B., Speckle-tracking strain of the left atrium: a transoesophageal echocardiographic validation study. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging.* 2013; 14: 898–905. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jes323>
 77. Spethmann S., Baldenhofer G., Dreger H., Stüer K., Sanad W., Saghabalyan, D., Muller E., Stangl V., Baumann G., Stangl K., Laule M., Knebel F., Recovery of left ventricular and left atrial mechanics in various entities of aortic stenosis 12 months after TAVI. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging.* 2014; 15 (4): 389–398. <http://doi.org/10.1093/ehjci/jet166>
 78. Dalsgaard M., Egstrup K., Wachtell K., Gerdt E., Cramariuc D., Kjaergaard J., Hassager C., Left Atrial Volume in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis (the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Study). *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (7): 1030–1034. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.048>.
 79. O'Connor K., Magne J., Rosca M., Pierard L.A., Lancellotti P. Left atrial function and remodelling in aortic stenosis. *Eur. J. Echocardiography.* 2011; 12 (4): 299–305. <http://doi.org/10.1093/ejehoccard/er006>
 80. Dahl J. S., Videbæk L., Poulsen M. K., Pellikka P. A., Veien K., Andersen L. I., Møller J. E., Noninvasive assessment of filling pressure and left atrial pressure overload in severe aortic valve stenosis: Relation to ventricular remodeling and clinical outcome after aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 142 (3): e77–e83. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.01.032>
 81. Kato M., Saitoh M., Kawamura T., Iwata K., Sakurada K., Okamura D., Tahara M., Yuguchi S., Kamisaka K., Oura K., Mori Y., Morisawa T., Takahashi T. Postoperative atrial fibrillation is associated with delayed early rehabilitation after heart valve surgery: a multicenter study. *Phys. Ther. Res.* 2019; 22 (1): 1–8. <http://doi.org/10.1298/ptr.E9957>
 82. Chaudhary R., Garg J., Turagam M., Chaudhary R., Gupta R., Nazir T., Bozorgnia B., Albert C., Lakkireddy D. Role of Prophylactic Magnesium Supplementation in Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials. *J. Atr. Fibrillation.* 2019; 12 (1): 2154. <http://doi.org/10.4022/jafib.2154>
 83. Kron J., Tan A.Y. Preventing Postoperative Atrial Fibrillation: A Stimulating New Approach. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019; 12 (10): e007865. <http://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007865>.
 84. Steinberg B.A., Zhao Y., He X., Hernandez A.F., Fullerton D.A., Thomas K.L., Mills R., Klaskala W., Peterson E.D., Piccini J.P. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. Version 2. *Clin. Cardiol.* 2014; 37 (1): 7–13. <http://doi.org/10.1002/clc.22230>.
 85. Ismail M.F., El-Mahrouk A.F., Hamouda T.H., Radwan H., Haneef A., Jamjoom A.A. Factors influencing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting, single center experience. *J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 12 (1): 40. <http://doi.org/10.1186/s13019-017-0609-1>.
 86. Maimari M., Baikoussis N.G., Gaitanakis S., Dalipi-Triantafyllou A., Katsaros A., Kantsos C., Lozos V., Triantafyllou K. Does minimal invasive cardiac surgery reduce the incidence of post-operative atrial fibrillation? *Ann. Card. Anaesth.* 2020; 23 (1): 7–13. http://doi.org/10.4103/aca.ACA_158_18.
 87. Amar D. Postoperative atrial fibrillation: Is there a need for prevention? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151 (4): 913–915. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.041.
 88. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2009; 119: 1853–1866. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.848218>
 89. Klinger R.Y., Thunberg C.A., White W.D., Fontes M., Waldron N.H., Piccini J.P., Hughes G.C., Podgoreanu M.V., Stafford-Smith M., Newman M.F., Mathew J.P. Intraoperative Magnesium Administration Does Not Reduce Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Anesth. Analg.* 2015; 121 (4): 861–867. <http://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000873>
 90. Hemilä H., Suonsyrjä T. Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17 (1): 49. <http://doi.org/10.1186/s12872-017-0478-5>
 91. Rodrigo R., Korantzopoulos P., Cereceda M., Asenjo R., Zamorano J., Villalabeitia E., Baeza C., Aguayo R., Castillo R., Carrasco R., Gormaz J.G. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J. Am. Coll. Cardiol.*



- 2013; 62 (16): 1457–1465.
<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.014>
92. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C., Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (23): 2846–2857.
<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl272>
93. Kotecha D., Castellá M. Is it time to treat post-operative atrial fibrillation just like regular atrial fibrillation? *Eur. Heart J.* 2020; 41 (5): 652–654a.
<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz412>
94. Churyla A., Desai A., Jane K., Cox J., McCarthy P. Concomitant atrial fibrillation ablation in patients undergoing coronary artery bypass and cardiac valve surgery. *J. Cardiovasc. Electrophysiology.* 2020; 9: 1–19.
<http://doi.org/10.1111/jce.14408>
95. Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске “идеального” маркера. *Креативная кардиология.* 2015; 2: 40–53. doi: 10.15275/kreatkard.2015.02.04

Для корреспонденции*: Кадырова Мадина – 117997 Москва, ул. Бол. Серпуховская, 27. Отдел лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России. Тел.: +7-903-771-76-21. E-mail: kadirova@list.ru

Кадырова Мадина – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом УЗ-диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8231-6866>

Степанова Юлия Александровна – доктор мед. наук, Ученый секретарь ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

Гринберг Мария Сергеевна – младший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом УЗ-диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-6439-5222>

Рагузина Влада Юрьевна – ординатор по специальности “лучевая диагностика и лучевая терапия” ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1527-670X>

Малышенко Егор Сергеевич – научный сотрудник отделения кардиохирургии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1572-3178>

Попов Вадим Анатольевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий Центром сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0304-5100>

Ревিশвили Амиран Шотаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>

Contact*: Madina Kadyrova – 27, Bol. Serpuhovskaya str., 117997, Moscow, Russian Federation. Radiology department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Phone: +7-903-771-76-21. E-mail: kadirova@list.ru

Madina Kadyrova – Cand. of sci. (Med.), the senior research of Radiology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8231-6866>

Yulia A. Stepanova – Doct. of sci. (Med.), Academic Secretary of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

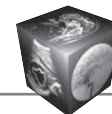
Mariya S. Grinberg – junior researcher of Radiology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-6439-5222>

Vlada Yu. Raguzina – resident specialty «radiation diagnosis and radiotherapy» of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1527-670X>

Egor S. Malysenko – research associate of Cardiosurgery department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1572-3178>

Vadim A. Popov – Doct. of sci. (Med.), Professor, head of Cardiovascular surgery centre of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-0304-5100>

Amiran Sh. Revishvili – Doct. of sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>



Сердце и сосуды | Heart and vessels

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

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-901>

МРТ- и КТ-венография в диагностике гемодинамических нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей

Часть II. Возможности МРТ-исследований в диагностике тромбоза глубоких вен

© Шайдаков Е.В.¹, Санников А.Б.^{2, 3*}, Емельяненко В.М.³,
Крюкова Л.Н.², Баранова А.Е.², Рачков М.А.²

¹ ФГБУН “Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой” РАН; 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9, Российская Федерация

² Клиника инновационной диагностики “Медика”; 600031 Владимир, ул. Вокзальная, д. 24, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

В данном обзоре литературы проводится анализ исследований патологии венозного кровотока в системе нижней поллой вены с помощью магнитно-резонансной томографии (Magnetic Resonance Imaging – MRI). Особое внимание уделяется предпринятым попыткам использования этого метода в диагностике хронических заболеваний вен нижних конечностей (Chronic Venous Disorders – CVD) посредством проведения магнитно-резонансной венографии (MRV). Исторически и методически показано поэтапное внедрение методов MRV в диагностику тромбоза вен нижних конечностей (LEDVT) и венозного тромбозомболизма (VTE).

Методы бесконтрастной MRV, основанные на эффекте потока крови, как и в случае применения MR-Angiography, подразделяются на две принципиальные группы: методы, основанные на амплитудных эффектах время-пролета (Time-of-Flight – TOF), и методы, основанные на фазовых эффектах (Phase Contrast – PC). Техники проведения бесконтрастной MRV подробно описаны. Уделено внимание импульсным последовательностям, используемым в мире для визуализации вен при бесконтрастной MRV в режиме TOF и PC (FR-FBI, SPADE, SSFP), и методам постобработки изображения: 2D-TOF MRV FLASH, 2D-TOF MRV CRASS, FIPS, VED, VENS.

В основе выполнения контрастно-усиленной MRV (Contrast-Enhanced MRV – CE MRV) лежит использование контрастных препаратов “пула крови”, особенностью которых является способность образовывать устойчивые соединения с белками плазмы крови. В мире в качестве контрастных препаратов для CE MRV используются вещества, обладающие магнитными и супермагнитными свойствами на основе гадолиния или оксида железа. Результатом использования данных контрастных препаратов является повышение качества визуализации за счет лучшего соотношения сигнал/шум (Signal to Noise Ratio – SNR) с использованием обработки изображения в режиме 3D (3D-CE MRV) с использованием быстрых последовательностей: GRE, TFLAS, VESPA, CAT в условиях проведения прямой и непрямой CE MRV.

Отмечено, что в последнее время в отношении некоторых линейных контрастных препаратов, содержащих гадолиний, в их дальнейшем использовании предприняты определенные ограничения. В связи с этим с целью проведения CE MRV рационально применять только циклические контрастные вещества, чтобы избежать неоправданных рисков.

Бесконтрастная MRV вновь получила интенсивное развитие в последние годы в связи с введенными ограничениями. Одним из таких методов стал прямая визуализация тромба (Direct Thrombus Imaging – DTI или Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging – MRDTI) с использованием быстрых импульсных последовательностей: bSSFP, BBTI, DANTE. Последние исследования в отношении этого метода диагностики LEDVT были опубликованы в 2019 г. и показали высокую диагностическую ценность.

В отношении всех наиболее часто используемых методов проведения MRV показана специфичность и чувствительность.



Дальнейшее проведение MRV у пациентов с CVD и DVT является перспективной диагностической задачей в современной флебологии. MRV должна внедряться в клиническую практику более активно, чем это происходит сегодня.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная флебография, компьютерная томография, компьютерно-томографическая флебография, хронические заболевания вен, диагностика тромбоза вен нижних конечностей, варикозное расширение вен, анатомическое строение вен нижних конечностей

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Шайдаков Е.В., Санников А.Б., Емельяненко В.М., Крюкова Л.Н., Баранова А.Е., Рачков М.А. МРТ- и КТ-венография в диагностике гемодинамических нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. Часть II. Возможности МРТ-исследований в диагностике тромбоза глубоких вен. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 117–139. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-901>

Поступила в редакцию: 09.05.2020. **Принята к печати:** 31.05.2020. **Опубликована online:** 22.03.2021.

MRI- and CT-venography in the diagnosis of hemodynamic disorders in patients suffering from lower extremities chronic venous disorders.

Part II. Possibilities of MRI in diagnostics of the deep vein thrombosis

© Evgenij V. Shajdakov¹, Aleksandr B. Sannikov^{2, 3*}, Vladimir M. Emelyanenko³, Lyudmila N. Kryukova², Anna E. Baranova², Mihail A. Rachkov²

¹ Bekhterev Institute of human brain of the Russian Academy of Sciences (RAS); 9, Acad. Pavlov str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

² Innovative Diagnostic Clinic "MEDICA"; 24, Vokzal'naya str., Vladimir, 1600031, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1, Ostriviyanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

In this literature review, the analysis of the studies of venous blood flow pathology in the inferior Vena cava system using magnetic resonance imaging (MRI) is carried out. Special attention is paid to the attempts made to use this method in the diagnosis of chronic lower limb vein disorders (CVD) through magnetic resonance venography (MRV). Historically and methodically, the gradual introduction of MRV methods in the diagnosis of lower limb vein thrombosis (LEDVT) and venous thromboembolism (VTE) has been shown.

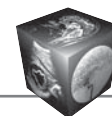
Methods of non-contrast MRV based on the effect of blood flow, as in the case of MR-Angiography, are divided into two principal groups: methods based on the amplitude effects of Time-of-Flight (TOF) and methods based on Phase Contrast effects (PC). Techniques for conducting contrast-free MRV are described in detail. Attention is paid to pulse sequences used in the world for visualization of veins in contrast-free MRV in TOF and PC mode (FR-FBI, SPADE, SSFP) and post-processing methods: 2D-TOF MRV FLASH, 2D-TOF MRV CRASS, FIPS, VED, VENS.

Contrast-enhanced MRV (CE MRV) is based on the use of "blood pool" contrast agents, which feature the ability to form stable compounds with blood plasma proteins. Worldwidesubstances with magnetic and supermagnetic properties based on gadolinium or iron oxide are used as contrast agents for CE MRV. The result of using these contrast agents is an increase in the quality of visualization due to a better signal to noise ratio (SNR) using 3D image processing (3D CE MRV) using fast sequences: GRE, TFLAS, VESPA, CAT, in conditions of direct and indirect CE MRV.

It is noted that in recent years, certain restrictions have been imposed on certain linear contrast agents containing gadolinium in their further use. Therefore, for the purpose of CE MRV, it is efficientl to use only cyclic contrast agents to avoid unnecessary risks.

Contrast-free MRV has again received intensive development in recent years, due to the restrictions imposed, one of these methods is direct thrombus imaging (Direct Thrombus Imaging – DTI or Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging - MRDTI) using fast pulse sequences: bSSFP, BBFI, DANTE. The latest research on this LEDVT diagnostic method was published in 2019 and has shown high diagnostic value.

For all the most commonly used methods of MRV, specificity and sensitivity are shown. Further MRV in patients with CVD and DVT is a promising diagnostic task in modern phlebology. MRV should be introduced into clinical practice more actively than it is today.



Keywords: magnetic resonance imaging, magnetic resonance venography, computed tomography, computed tomography venography, chronic venous disorders, lower extremities deep vein thrombosis, varicose veins, anatomical structure of lower extremity veins

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

For citation: Shaydakov E.V., Sannikov A.B., Emelynenko V.M., Kryukova L.N., Baranova A.E., Rachkov M.A. MRI and CT-venography in the diagnosis of hemodynamic disorders in patients suffering from lower extremities chronic venous disorders. Part II. Possibilities of MRI in diagnostics of the deep vein thrombosis. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 117–139. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-901>

Received: 09.05.2020.

Accepted for publication: 31.05.2020.

Published online: 22.03.2021.

Актуальность дальнейшего совершенствования методов диагностики тромбоза глубоких вен

Среди распространенных клинических проявлений хронических заболеваний вен (Chronic Venous Disorders – CVD), в основе которых лежат морфологические и функциональные нарушения венозной системы, тромбоз глубоких вен (Lower Extremities Deep Vein Thrombosis – LEDVT или DVT) занимает особое место [1–3]. В большой степени это связано с развитием угрожающего жизни осложнения LEDVT – тромбоэмболии легочной артерии (Pulmonary Embolism – PE), смертность от которой на сегодня составляет только в Соединенных Штатах более 100 000 случаев в год [4]. В сравнении, но еще 25 лет назад, по данным M.D. Silverstein и соавт., смертность составляла не более 30 000 случаев [5]. Учитывая тесную этиологическую и патогенетическую взаимосвязь, в последнее время LEDVT и PE рассматривают как единое заболевание, получившее название венозная тромбоэмболия (Venous Thrombo-Embolism – VTE) [4–6].

На сегодня хорошо известно, что около 90% даже бессимптомного PE возникает из-за DVT, развившегося в системе нижней поллой вены [7]. При этом частота выявления непосредственно LEDVT у пациентов с симптоматической PE, по данным различных авторов, в мире составляет 60–63% [9]. Еще одним источником тромбоэмболии легочной артерии являются вены таза [10], частота тромбоза которых при целенаправленном исследовании этого венозного коллектора у наиболее проблематичных больных с PE, по данным С.Е. Spritzer и соавт., может достигать до 20% [11].

Общепризнано, что ультразвуковое дуплексное сканирование (duplex Ultra Sound –US) на сегодня является “золотым стандартом” в установлении гемодинамических нарушений у пациентов с CVD с почти 100% общей специфичностью и чувствительностью при выявлении LEDVT. Однако в отношении самых проксимальных венозных сегментов информативность данного метода снижается

и в непосредственной диагностике DVT вен таза может составлять менее 90%. Именно в этом, по мнению Т. Yamaki и соавт., и может скрываться основная причина пропущенных DVT [3].

Кроме того, определенные проблемы могут возникнуть при использовании US и в диагностике DVT на уровне дистальных отделов голени, например при выраженном отеке, не говоря уже о том, что потенциально опасные с точки зрения развития в них тромбоза внутримышечные вены голени (gastrocnemius and soleal veins) вообще исследуются крайне редко [12].

Таким образом, с одной стороны, ультразвуковое дуплексное сканирование, являясь полностью неинвазивным, легкодоступным и чувствительным методом диагностики, должно на сегодня продолжать рассматриваться в качестве “золотого стандарта” при скрининговом обследовании пациентов с CVD и первого диагностического шага у пациентов с подозрением на LEDVT. Основным недостатком US, по мнению подавляющего числа авторов, является недостаточная чувствительность метода при развитии тромбоза в тазовых венах [13, 14]. Еще меньшую информативность от US следует ожидать при развитии внешнего окклюзионного сдавления при синдроме Мея–Тернера [15, 16]. Кроме того, по мнению многих авторов, US обладает и некоторыми другими недостатками. Так, по мнению B.L. Davidson и соавт., в ряде случаев данные, полученные при проведении US, могут быть неубедительными в выявлении бессимптомного LEDVT [17]. В большой степени результаты исследования будут зависеть от опыта оператора при обследовании пациентов с ожирением, выраженным отеком или слоновостью нижних конечностей [18] и после проведенных ортопедических операций с имплантацией металлических конструкций [19]. Не может предоставить подробную информацию US и в ряде случаев развития рецидивирующего тромбоза [20]. Закономерно, что во всех этих сложных клинических ситуациях, тем более в тех случаях, когда очевиден риск пропустить имеющийся DVT, значение других методов диагностики гемодинамических нарушений увеличивается.



Понимая определенные ограничения использования US при DVT, начиная с середины 2000-х годов, некоторые специалисты начинают предпринимать попытки повышения качества US-визуализации вен в труднодоступных регионах сосудистой системы с помощью дополнительного введения контрастных препаратов с различной химической структурой [21, 22]. Сегодня данная методика проведения US получила название контрастно-усиленного ультразвука (Contrast-Enhanced Ultrasound – CEUS) или интервенционного ультразвука (Interventional Ultrasound – INVUS) [23]. Однако, несмотря на то что эти исследования проводятся в последние годы системно [24, 25], данные методики пока не внедрены в широкую клиническую диагностическую практику и не стандартизированы [26].

На протяжении многих десятилетий в роли главного эксперта в решении сложных диагностических задач, связанных с тромботическими и окклюзионными поражениями как центральной, так и периферической венозной системы, выступала рентгеноконтрастная флебография (Contrast Venography – CV), интерес к которой в связи с развитием в последние годы эндоваскулярных венозных интервенций вновь возрос [27, 28]. Понятно, что в данном случае речь идет о проведении катетерной субтракционной цифровой флебографии (Digital Subtraction Angiography – DSA).

Также не потеряла своей актуальности в диагностике VTE и КТ-ангиография (Computed Tomography Angiography – CT-Angiography, CTA) [29, 30]. Особо важное значение, а иногда и характер экстренного обследования приобретает СТ-Angiography в варианте проведения ангиопульмонографии (Computed Tomography Pulmonary Angiography – CTPA) при обследовании пациентов с подозрением на развитие РЕ [31–34]. В отношении изучения непосредственно венозной гемодинамики нижних конечностей у пациентов с CVD метод компьютерно-томографической флебографии (Computed Tomography Venography – CT-Venography, или CTV) своей популярностью среди флебологов обязан в первую очередь французскому сосудистому хирургу и анатому Жану-Франсуа Улю (J.F. Uhl) [35–39]. Однако основным контраргументом к более широкому внедрению СТ-Venography в диагностику гемодинамических нарушений у пациентов с CVD остается инвазивность исследования и лучевая нагрузка на пациентов, в связи с чем показаниями к проведению компьютерно-томографических исследований у пациентов с CVD в соответствии с рекомендациями Американского венозного форума помимо диагностики РЕ является исключительная необ-

ходимость визуализации обструкции крупных вен грудной клетки, брюшной полости, нижней полой и подвздошных вен [40].

Таким образом, очевидные недостатки CTV способствовали разработке и внедрению в флебологическую практику магнитно-резонансных исследований (MRI) [41–44].

Однако на сегодня метод магнитно-резонансной флебографии (Magnetic Resonance Venography – MR-Venography, или MRV) в диагностике гемодинамических нарушений непосредственно у пациентов с CVD даже при подозрении на DVT в проксимальных отделах венозной системы всеобщего признания не получил.

Бесспорно, данный метод диагностики является самым дорогим и превышает по стоимости US в 4,5, а CTV в 1,5 раза. Однако главной причиной к более широкому внедрению MRV во флебологическую практику, с нашей точки зрения, являются сложности в получении, обработке и интерпретации данных. В немалой степени это связано с более сложным в сравнении с CTV восприятием всеми клиницистами (кроме самих радиологов) физических явлений и сути эффектов, лежащих в основе получения MRI, на которых мы подробно остановились в первой части нашего анализа.

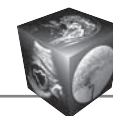
В продолжение начатого обсуждения можно добавить, что теоретически все методы, разработанные для получения MRI артериального сосудистого русла, могут быть с большой пользой использованы и для проведения MRV, обсудить преимущества и недостатки которой является основной целью данной публикации.

Бесконтрастные методы выполнения МР-венографии

Методы бесконтрастной MRV, основанные на эффекте потока крови, как и в случае применения MR-Angiography, подразделяются на две принципиальные группы: методы, основанные на амплитудных эффектах время-пролета (Time-of-Flight – TOF), и методы, основанные на фазовых эффектах (Phase Contrast – PC) [41].

Времяпролетная венография (TOF)

Публикации, посвященные возможностям бесконтрастной MRV в диагностике тромботических поражений вен нижних конечностей и таза, появились в начале 90-х годов прошлого века. Так, результаты первого проспективного исследования по сравнению диагностической ценности US, CV и бесконтрастной MRV в диагностике LEDVT были опубликованы J.P. Carpenter и соавт. в 1993 г. [42]. Проведенный авторами сравнительный анализ информативности контрастной флебографии и



бесконтрастной MRV показал не только высокую диагностическую ценность последней, но и явные ее преимущества. Контрастная флебография включала анализ состояния венозного кровотока на протяжении от подколенных вен до нижней полой вены. Результаты бесконтрастной MRV, US и CV были идентичны в 97 и 98% случаев. На основании полученных данных авторами был сделан вывод, что MRV-исследование является точным неинвазивным методом визуализации вен, имеющим в сравнении с US и CV чувствительность 100%, специфичность 96% и прогностическую ценность 94%. Кроме того, этими авторами впервые были определены MRV-критерии LEDVT, среди которых наиболее значимыми являлись: наличие при MRI центральной сигнальной пустоты с окружающим гиперинтенсивным сигналом; отсутствие потока в вене с визуализацией множественных коллатеральных сосудов; отсутствие потока при MRV с наличием внутрисосудистого тромба. В заключение авторы отметили, что MRV не только обеспечила точную неинвазивную визуализацию центральных и периферических вен, но и явилась высокочувствительной для выявления LEDVT [42]. Кроме того, MRV одновременно предоставляла точную и подробную информацию об отношении вен к окружающим их структурам мягких тканей [43], что помимо непосредственного распознавания DVT могла одновременно определить его причину, например опухоль, сдавливающую просвет вены извне [44, 45]. Исследование С.Е. Spritzer и соавт. касалось установления частоты выявления изолированного тромбоза вен таза и диагностической ценности использования в этих случаях всех доступных методов диагностики DVT: US, CV и MRV [11]. На этот раз, исследование включало 769 комплексно обследованных лиц с подозрением на DVT и по количеству выборки являлось наиболее крупным. Еще одним методологически ценным инструментом исследования был сравнительный анализ количества ситуаций зарождения тромба в дистальных отделах (вены голени) и распространения его в проксимальном направлении или изначальное зарождение тромба в тазовых венах, частота которого, по данным этих авторов, составила 21,7% в сравнении с ранее опубликованными исследованиями, в которых частота тромбоза тазовых вен составляла от 1 до 4% [46–48]. Как отмечают сами авторы, такой высокий процент диагностированных тромбозов тазовых вен мог быть обусловлен целенаправленным направлением в клинику для обследования и постановки диагноза у самых клинически проблемных пациентов. В заключение С.Е. Spritzer и соавт. отметили, что полученные данные свидетельствуют

о том, что относительная частота изолированного тазового тромбоза может оказаться значительно выше, чем сообщалось ранее, и показали гораздо большую чувствительность MRV в сравнении с US при оценке проходимости тазовых вен [11, 45]. При этом исследования, проведенные B.L. Davidson и соавт., подтвердили, что риск развития PE из более крупных вен таза является более значимым, чем из дистально расположенных венозных сегментов, и US ненадежна в визуализации тромба в тазовых венах [49, 50]. Кроме того, B. Dupas и соавт. на основании полученных результатов сделали вывод о большей информативности MRV в сравнении с US при исследовании не только тазовых вен, но и подвздошно-бедренного сегмента. Так, по их данным, чувствительность и специфичность MRV составили 100 и 98% соответственно, в то время как US имела специфичность 97%, а чувствительность 91% [51].

Исследования, проведенные J.H. Gao и J.C. Gore, впервые продемонстрировали значительно более высокое качество изображения вен, получаемое при использовании градиентной последовательности 2D-TOF GRE, чем более медленной 2D-TOF [52]. Было показано, что использование при проведении MRV исключительно последовательности 2D-TOF имело такие ограничения, как насыщение потока в плоскости, потеря сигнала из-за турбулентности, ограниченное сквозное пространственное разрешение и наличие большого количества артефактов, возникающих при физиологических движениях пациента во время исследования [53, 54]. Чтобы свести к минимуму эффекты насыщения в плоскости, проведение MRV с использованием последовательности 2D-TOF для получения оптимального сигнала должно было происходить строго перпендикулярно ходу вены, исходя из чего сканирование в областях при разнонаправленности хода вен требовало проведения нескольких сканирований с изменением направленности плоскости перпендикулярно ходу вен каждый раз, что значительно удлиняло время обследования. Кроме того, S. Mackel и соавт. было высказано предположение, что наличие турбулентных потоков крови в области венозных клапанов может дополнительно индуцировать дисперсию фазы [55, 56], что в итоге и приводило к появлению ложноположительных случаев диагностики стеноза или ложного дефекта внутрисосудистого наполнения [57].

Учитывая отрицательные стороны проведения MRV с использованием последовательности 2D-TOF, некоторые авторы продолжили рассматривать различные варианты повышения точности диагностики тромботических поражений за счет



усовершенствования программных решений. Результатом новых разработок стало усиление MRV за счет использования перефокусировки потока крови (FR-FBI) и методов вычитания артериального кровотока (SPADE). Так, по данным японских специалистов, общая чувствительность и специфичность этих новых методик анализа данных MRV в диагностике DVT составила почти 100% [58]. По мнению же С.М. Lindquist и соавт., при дополнительном использовании режима устойчивого сбалансированного состояния свободной процессии (balanced Steady State Free Precession – SSFP) бесконтрастная MRV может стать быстрым и высокоточным инструментом диагностики LEDVT с чувствительностью 94,7% и специфичностью 100% [59]. Однако еще одним ограничением использования бесконтрастных методик проведения MRV, даже с учетом введенных в обработку изображения новшеств, была возникающая и достаточно выраженная в отдельных наблюдениях передаточная на вены пульсация с артерий, что приводило к развитию дополнительного поперечного дефазирования и появлению в итоге множества артефактов [60]. Количество таких артефактов могло еще более увеличиться при появлении турбулентных кровотоков в венах нижних конечностей, чего, например, никогда не происходило в венах головного мозга, где ламинарный кровоток всегда был устойчивым [61].

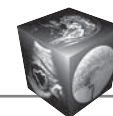
Все дело было в том, что при получении T1-взвешанного изображения визуализация как артерий, так и вен происходила в условиях получения одинакового сигнала “яркой крови”, что затрудняло их дифференцирование. В связи с этим W.G. Bradley Jr. и Waluch V., C.L. Dumoulin и H.R. Hart Jr., а позже и Edelman R.R. и соавт. попытались решить эту задачу с помощью пространственных полос предварительного насыщения потока в зависимости от его разного направления в артериях и венах [62–64]. В основе этого лежало физическое понимание G.W. Lenz и соавт. того, что спины, вымываемые в срез из предварительно насыщенной области, не несут никакой намагниченности [65]. Результатом этих теоретических предположений стало появление для обработки изображения при проведении 2D-TOF MRV двух новых дополнительных последовательностей. Первая из них была основана только на притоке крови для создания сосудистого сигнала под небольшим углом FLASH (Fast Low Angle Shot) [66]. В основу второй последовательности было положено значительное удлинение TR и укорочение времени эхо (TE). Также была разработана градиентная последовательность GRASS (Gradient-Recalled Acquisitionina Steady State) и еще более

быстрая последовательность с частичной перефокусировкой FISP (Fast Imaging Sequencewith Partialrefocusing) [61, 67]. Однако для успешного использования этих последовательностей при проведении 2D-TOF MRV особо важное значение приобретал выбор наиболее подходящего угла поворота, так как слишком большой угол поворота мог привести к насыщению венозного сигнала, в то время как слишком малый угол поворота давал при визуализации вен появление излишнего шума. По мнению S.G. Ruehm, выбор угла зависел от ориентации среза изображения перпендикулярно или параллельно оси сосуда. Для продольной ориентации оптимальным может стать угол от 20 до 25°, тогда как для изображения в поперечной плоскости угол должен соответствовать 45°. Срезы должны быть тонкими и неперекрывающимися, что обеспечит качественное изображение проекций, соответствующее максимальному интенсивному режиму (Maximum Intensity Projection – MIP) [61, 66, 67].

Фазово-контрастная венография (PC)

Проведение фазово-контрастной MRV (не путать с контрастно-усиленной MRV) было основано на том, что спины, движущиеся через градиент магнитного поля, приобретают иную фазу (фазовый сдвиг) по сравнению со статистическими спинами, а добавленный в данном случае биполярный градиент влияет только на движущиеся спины, которые приобретали фазу в зависимости от их специфических характеристик потока. Таким образом, разница между фазовыми данными двух последовательно полученных изображений ограничивалась только фазовыми сдвигами от движущихся спинов [67]. При этом измеренная разность фаз в отдельных пикселях потока непосредственно была связана со скоростью потока вдоль направления изменения первого момента, которое было названо направлением, закодированным скоростью VED (Velocity-Encoded Direction), реагирующим в зависимости от направленности кровотока вдоль оси X, Y или Z. Значение кодирования скорости в этом случае (Velocity ENCoding value – VENC) могло определять наибольшую измеряемую скорость. Соответствующее значение VENC при проведении MRV должно было выбиралось таким образом, чтобы оно превышало максимальную ожидаемую скорость примерно на 25% [68, 69].

Все вышеописанные бесконтрастные методики проведения MRV позволили косвенно идентифицировать тромбоз вен нижних конечностей и таза, поскольку окружающая сосуд неподвижная мягкая ткань показывала за счет намагниченности сигнальную пустоту (“черную кровь”) в венозном



просвете при T2-взвешенном изображении или повышенный сигнал от потока движения внутри сосуда (“яркую кровь”) при T1-взвешенном изображении. Недостатки этих методик были связаны с недостаточным качеством визуализации вен во всех анатомических областях из-за высокой вероятности появления артефактов. Кроме того, они не позволили непосредственно добиться визуализации тромба с помощью получения с него сигнала после прохождения радиочастотного импульса [70].

Использование метода прямой визуализации венозного тромба (DTI)

Еще одним бесконтрастным методом визуализации венозной системы, который не упоминался при рассмотрении базовых вопросов MR-Angiography, но являлся приемлемым для его использования при проведении MRV, стал метод прямой визуализации тромба (Direct Thrombus Imaging – DTI). В основе данного метода лежал анализ изображения в T1-взвешанной магнитно-резонансной последовательности в режиме 2D, получившей название Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging – MRDTI [70].

В отличие от большинства бесконтрастных методов MRI, которые определяли тромб как пустоту потока или дефект контрастного заполнения, магнитно-резонансная прямая MRV тромба визуализировала его на подавленном фоне в виде яркого сигнала.

Первыми этот прием при выполнении MRV с целью диагностики LEDVT в 1997 г. году апробировали A.R. Moody и соавт. [71]. В основе получения дополнительной яркости от тромба лежало повышение интенсивности его сигнала из-за образующегося метгемоглобина, в результате чего происходило предсказуемое снижение T1. Высокая интенсивность сигнала возникала первоначально на периферии сгустка, который со временем распространялся в направлении центральной его части. В дальнейшем к сигналу, генерируемому самим тромбом, добавлялся сигнал от крови, омывающей тромб, визуализация которой была оптимальной при использовании импульсной последовательности восстановления инверсии, которая получила название bSSFP (balanced Steady – State Free Precession).

Фоновый сигнал на T1-взвешенном изображении мог быть дополнительно подавлен с помощью режима жироподавления, что оказывало определенную помощь и в диагностике острого тромбоза. Однако, как показали дальнейшие исследования R.E. Westerbeek и соавт., этих MRDTI-приемов для хорошей визуализации острого DVT в режиме

2D при различной временной перспективе оказалось недостаточно [72]. В 2014 г. M. Tan и соавт. отметили, что данная методика обладает 95% чувствительностью и 100% специфичностью исключительно при визуализации подострых и рецидивирующих тромбов, в которых образовавшийся метгемоглобин может выступать в роли эндогенного контрастного агента, но мало пригодна при острых венозных тромбах [73].

В последнее время для диагностики LEDVT без применения контрастного вещества были разработаны новые трехмерные 3D-T1-взвешенные методы MRV [74, 75]. Принцип, лежащий в основе этих методов, заключается в том, что сигнал венозного кровотока подавляется, чтобы позволить визуализировать внутрипросветный тромб в пределах венозного просвета. В основе нового метода, предложенного в 2015 г. K.M. Treitl и соавт., лежал принцип прямой визуализации тромба, основанный на создающемся эффекте “черной крови” посредством использования быстрой 3D-последовательности turbo-spin-echo с переменным углом поворота [74]. Недостаточно индивидуально подобранный угол поворота, как показал анализ, проведенный в 2017 г. I.A. Mendichovszky и соавт., мог быть недостаточен для полного подавления сигнала от чрезвычайно медленного венозного кровотока, что явилось причиной появления в некоторых случаях артефактов [75]. Усовершенствованная методика, получившая название BBTI (Black-blood Thrombus Imaging), сочетала в себе тот же 3D-turbo-spin-echo с дополнительным обеспечивающимся специальной программой обработки изображения приемом подавления черного цвета, получившим сегодня название DANTE (Delay Alternating with Nutation for Tailored Excitation) [75]. Предварительное исследование, проведенное с использованием MR-сканера с магнитным полем 3 Тл, показало, что бесконтрастная 3D-BBTI MRV может обнаруживать DVT с высокой чувствительностью (90,4%) и специфичностью (99,0%). В качестве сравнения авторами использовался метод контрастно-усиленной 3D-CE MRV [76]. Аналогичные и даже более убедительные данные были получены С. Hanwei и соавт. в 2018 г. на примере использования наиболее распространенного MR-сканера 1,5 Тл [77].

Бесконтрастная магнитно-резонансная визуализация ТЭЛА (MRAPE)

Вторым основополагающим направлением развития MRI в диагностике венозного тромбоэмболизма (VTE) стала возможность использования данных MR-Angiography в диагностике тромбоэмболии легочной артерии (PE). Основным преи-



мощством MR-PA в решении данной диагностической задачи по сравнению с компьютерно-томографическим исследованием (СТ-РА) зарубежными авторами называлось отсутствие радиационного воздействия [78].

Используемые на начальных этапах проведения исследований медленные двухмерные методы (2D-TOF и 2D-PC) с ограниченным анатомическим охватом и плохой дифференцировкой медленного кровотока приводили к появлению большого количества артефактов, что сделало использование этих методик проведения MR-PA, по мнению J.F. Meaney и соавт., малоперспективным для ангиопульмонографии [78–80].

Появление более быстрой последовательности, основанной на смене градиента (GRE) и лучших алгоритмов визуализации в режиме 3D, показало определенные перспективы дальнейшего использования MR-Angiography в распознавании PE [81, 82]. Однако, несмотря на эти достижения, продолжающиеся ограничения пространственного разрешения и невозможность со стороны некоторых пациентов длительно задержать дыхание не позволили добиться отчетливой визуализации на уровне сегментарных и субсегментарных легочных артерий [83]. Кроме того, сама методика проведения MR-AngioPulmonography (MR-PA) требовала дальнейшего совершенствования и своей стандартизации, так как трактовка результатов в очень многих случаях носила субъективный характер и на сегодня, несмотря на все попытки, не смогла в своей информативности превзойти СТРА.

Контрастно-усиленная МР-венография

Учитывая отрицательные стороны применения в диагностике LEDVT любых бесконтрастных методов MRV, заключающиеся в появлении негативных для получения стабильного качественного изображения вен эффекты насыщения в продольной плоскости при использовании времяпролетной 2D-TOF MRV или артефакты, возникающие при поперечной релаксации во время использовании фазово-контрастной градиентной последовательности 2D-PCMR VGRE, специалисты пришли к заключению, что повышение качества изображения возможно будет достигнуто путем усиления MRI контрастным веществом (Contrast-Enhanced MRV – CE MRV).

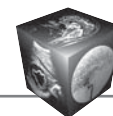
Предполагалось, что использование при MR внутривенных контрастных агентов при медленном кровотоке в венах создаст более благоприятные условия для их визуализации, что позволит получать объемные 3D-данные в любой ориентации без значительной потери сигнала [84–88].

С помощью трехмерных объемных наборов данных при проведении CE MRV в итоге удалось значительно улучшить сквозное пространственное разрешение, сократить время эха и как следствие уменьшить количество вызванных движением артефактов даже в условиях сложной ориентации кровотока [89]. Однако первые попытки использования контрастирования вен при MRV были неудачными и не приводили, как оказалось, к положительному запланированному эффекту. Все дело в том, что обычно доступные в то время внеклеточные контрастные агенты имели относительно короткоживущую сосудистую фазу, так как достаточно быстро перераспределялись в пространстве внеклеточной жидкости [90, 91]. Представлялось, что очередные достижения в области физических свойств контрастных веществ позволят преодолеть вышеупомянутые трудности. Так, вскоре к использованию в клинической практике для MRI-контрастирования были предложены контрастные вещества нового поколения, получившие название контрастных препаратов “пула крови” из-за способности устанавливать сильную ковалентную связь с белками плазмы.

Одними из таких препаратов, с помощью которых были предприняты попытки улучшения контрастирования венозной системы нижних конечностей и таза, являлись контрастные вещества, содержащие в своей основе гадолиний (Gd). Связываясь с альбумином плазмы, гадолиний продлевал время нахождения контраста в крови, что, по мнению C.P. Cantwell и соавт., не только было способно устранить временные ограничения в получении удовлетворительных изображений, но и достигнуть изображения с очень высоким пространственным разрешением как глубокой, так и поверхностной венозных систем [92]. По мнению M.R. Prince и соавт., использование гадолиния в условиях быстрого сканирования позволило достигнуть намного лучшего соотношения сигнал/шум (better Signal to Noise Ratio – SNR) и получить гораздо большую точность исследования в условиях медленного потока, даже при большой извилистости вен [93]. Особенно, с точки зрения C.E. Spritzer и соавт., C.P. Catwell и соавт., это касалось исследования глубоких венозных коллекторов голени, визуализация которых с помощью US оставляла желать лучшего [11, 92].

Клинические испытания новых контрастных препаратов на основе гадолиния, имеющих устойчивую связь с белками крови, с целью визуализации вен начались активными темпами.

Одним из таких препаратов был MS-325, содержащий гадофосвесит тринатрий – контрастное вещество на основе гадолиния нового поколения



с периодом полураспада в сыворотке крови 2–3 ч [94]. Длительный внутрисосудистый период полувыведения гадофосвесита тринатрия достигался за счет немедленного обратимого нековалентного связывания молекулы Gd с альбумином, в результате чего минимизировалась экстракция хелата гадолиния в капиллярах, что значительно снижало почечную экскрецию. Связанный с альбумином гадолиний значительно увеличивал время T1-релаксации, в результате чего и удавалось достигнуть стойкого и качественного изображения венозной магистрали [95].

Подтверждением этому стало исследование, проведенное в 2014 г. L.A. Kramer и соавт. [96]. Полученные авторами результаты CE MRV с использованием однократного внутривенного введения гадофосвесита тринатрия подтвердили высокую эффективность метода в комплексной оценке состояния венозной системы. Количество артефактов внутрипросветного потока при 3D-CE MRV с использованием гадолиния, как по степени выраженности, так и по частоте в сравнении с бесконтрастными 2D-последовательностями TOF и PC, было значительно снижено [96]. По мнению L.A. Kramer и соавт., гадофосвесит тринатрий с его длительным венозным усилением и устойчивыми свойствами обладал потенциалом максимизировать диапазон анатомического охвата, обеспечивал постоянную интенсивность внутрипросветного сигнала, даже при необходимости проведения у одного и того же пациента нескольких повторных сканирований без необходимости дополнительного введения контрастного вещества [96–98]. Кроме того, использование гадофосвесита тринатрия в качестве контрастного усилителя MRV позволило устранить развитие эффекта помутнения просвета вен, расположенных дистальнее клапана [99], а также устранить помутнение магистрального потока, происходящее сегментарно на уровне впадения притока, так как “тяжелый” гадолиний не давал развиваться дополнительной турбулентности и изменить ламинарный кровоток в вене [100]. В отличие от ранее предложенных контрастных веществ, при использовании гадофосфата тринатрия полное сосудистое распределение контраста, называемое также установившимся состоянием, наступало в течение 4–5 мин после кубитальной инъекции контраста, устраняя любые дополнительные помутнения, что позволяло добиться значительного повышения качества визуализации вен на всех уровнях конечности [101] (рис. 1). Определенные перспективы при использовании гадолиния наметились и в диагностике тромбоэмболии легочной артерии (рис. 2).

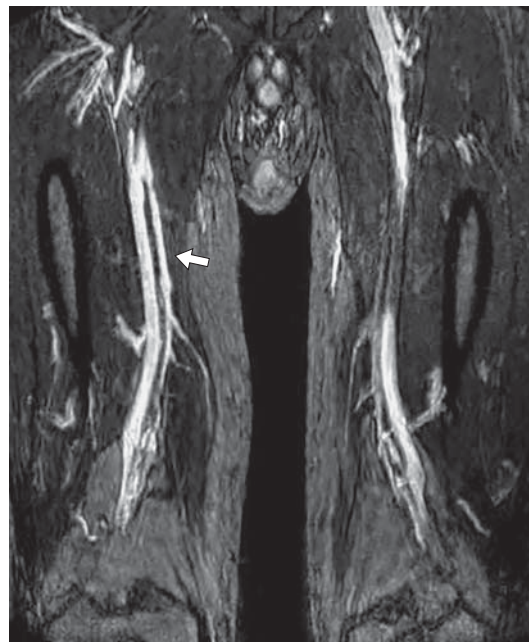


Рис. 1. Контрастно-усиленная гадолинием Gd-CE MRV в режиме 3D с использованием градиентной импульсной последовательности GRE. T1-взвешенное изображение. Визуализация дублированной поверхностной бедренной вены справа вариант нормы (показано стрелкой). Слева аналогичный участок поверхностной бедренной вены окклюзирован тромбом (по [10]).

Fig. 1. Contrast-enhanced Gd-MRV in mode 3D-CEMRI-Gd-GRE. T1-weighted image. On the right – high resolution MRI in the coronal plane showing duplication of the superficial femoral vein (arrow). On the left – note that the superficial femoral artery is not visible because it was occluded at the groin (from [10]).

Какие же недостатки были отмечены авторами во время проведения CE MRV с использованием гадолиниевых контрастов? Одним из таких недостатков явилось стойкое артериальное усиление, приводящее к наложению сосудистых артериальных и венозных структур друг на друга на общем реконструированном изображении [96]. По мнению специалистов, в идеале при динамической 3D-CE MRV при проведении реконструкции изображения пиковая артериальная фаза должна удаляться из пиковой венозной фазы, что в итоге позволит получить изолированный венозный сигнал [102]. По мнению L.A. Kramer и соавт., устранить этот недостаток частично могло позволить использование дополнительной процедуры – создания субволюметрических проекций максимальной интенсивности вен [96], в связи с чем исследования продолжались.

Учитывая потенциальную токсическую опасностью контрастных препаратов на основе гадолиния, с целью контрастного усиления MRI начи-

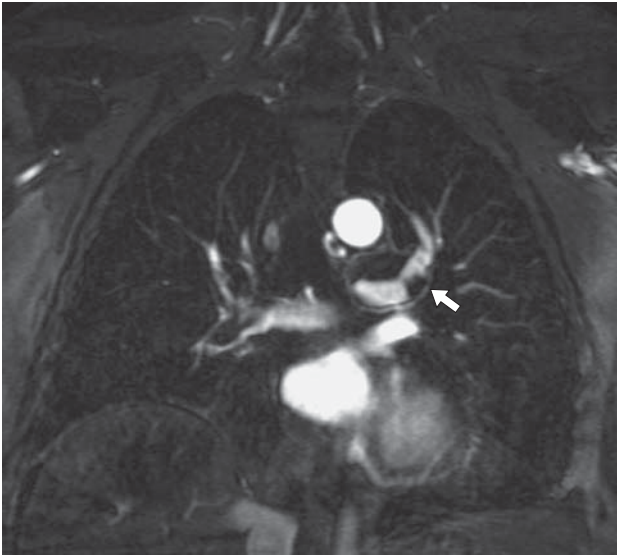


Рис. 2. Контрастно-усиленная гадолинием Gd-CEMR-Angiography легких (MR-PA) в режиме 3D-GRE. T1-взвешенное изображение. Стрелкой показан очаг низкого сигнала в левой основной легочной артерии, что соответствует легочной эмболии (по [45]).

Fig. 2. Contrast-enhanced Gd-MR-AngioPulmonography in mode 3D-CEMRI-Gd-GRE. T1-weighted image. The focus of a low signal in the left main pulmonary artery is shown by an arrow, which corresponds to a pulmonary embolism (from [45]).

наются разработка, а затем и клинические испытания новых контрастных препаратов, получивших название контрастных соединений “пула крови”, содержащих в своем составе в качестве основного агента оксид железа (Fe_3O_4). В основе механизма действия данных контрастных препаратов лежал тот же принцип, что и при использовании гадолиний-содержащих контрастных веществ, а именно замедление эвакуации контраста из дистальных сегментов нижних конечностей за счет их тропности и связи с альбумином плазмы крови. Однако решалась эта задача за счет другого химического агента. К тому же если гадолиний с физической точки зрения был парамагнетиком, то частицы оксида железа при попадании в кровь давали супермагнитный эффект (superparamagnetic particle of iron – SPIO).

Изначально в разработку новых контрастных препаратов на основе оксида железа включились специалисты норвежской компании Nycomed Imaging. Первым контрастным препаратом, содержащим в своем составе частички оксида железа, была субстанция *NC100150*, которая представляла собой коллоидный препарат, состоящий из суперпарамагнитных наночастиц оксида железа в количестве 30 мг(Fe)/мл, стабилизированных

углеводно-полиэтиленгликолевым покрытием [103, 104].

Одним из первых о возможности использования *NC100150* с целью проведения рентгеноконтрастной MRV сообщили М. Aschauer и соавт. [105]. Результаты проведенных исследований в сравнении с рентгеноконтрастной флебографией, которая выступала в роли стандарта сравнения, показали, что чувствительность и специфичность использования *NC100150* при проведении CE MRV составили соответственно: для подвздошных и бедренных вен 100%, для подколенных вен 100 и 83,3%, для вен голени 83,3 и 95,3%. Таким образом, общая чувствительность составила 93,3%, а специфичность – 96,5%. Техника проведения CE MRV заключалась во введении пациенту через кубитальную вену препарата со скоростью 2 мл/с в три болюсных приема до общей дозы 5,0 мгFe/кг массы тела (первая доза – 0,75 мгFe/кг, вторая доза – 1,25 мгFe/кг, третья доза – 3 мгFe/кг). Сканирование одного или нескольких сосудистых сегментов (таза, бедра, голени) выполнялось после каждого последующего введения препарата. Исследования проводились на MR-сканере с магнитным полем 1,5 Тл, оснащенном трехосевой градиентной системой с максимальной амплитудой 23 мТл/м и скоростью нарастания 105 мТл/м/с. Для покрытия дистальной части нижней полой вены и тазовых вен помещалась гибкая массивная катушка с четырьмя сегментами. MR-сканирование начиналось через 2 мин после первой инъекции *NC100150* для обеспечения визуализации в равновесной фазе. Общее среднее время сканирования составило 17 мин [105].

В исследованиях, проведенных Е.М. Larsson и соавт., в качестве контрастного вещества, содержащего оксид железа, был взят препарат “Кларискан”, произведенный другой норвежской фирмой Amersham Health. Исследование носило экспериментально-клинический характер (рис. 3). Техника использования этого контрастного вещества во время проведения CE MRV таза и нижних конечностей была аналогична вышепредставленной. Однако непосредственно 3D-визуализация магистральных вен на всех уровнях конечности и таза осуществлялась посредством новой последовательности Turbo Fast Low Angle Shot (TFLAS), имеющей следующие характеристики: TR/TI 6,8/2,1; угол поворота 25°; толщина плиты (slab) 128 мм; размер матрицы 200 × 512; поле зрения 338 × 450 мм; эффективная толщина перегородки 3,2 мм; время захвата 43 с с постобработкой изображения при помощи мультипланарной реконструкции и проекции максимальной интенсивности. Оценка качества визуализации вен на различных уровнях

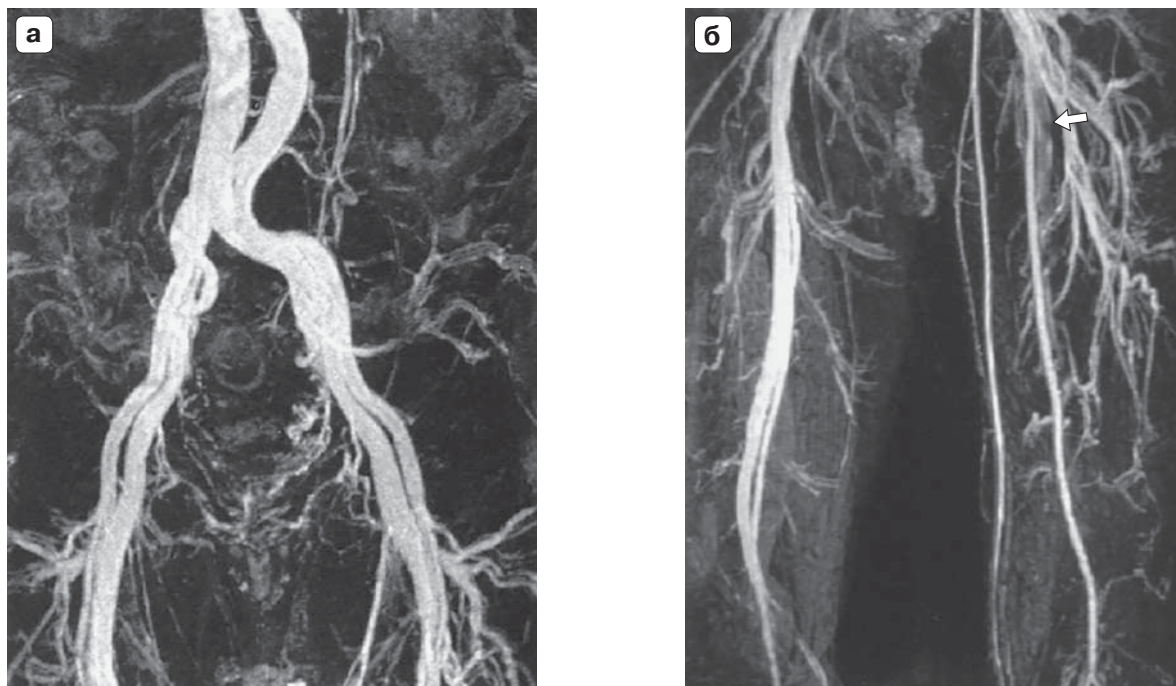
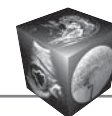


Рис. 3. Контрастно-усиленная CE MRV в режиме 3D с использованием импульсной последовательности turbo-fast-low-angle-shot. T1-взвешенное изображение. В качестве контрастного препарата использован “Кларискан”, содержащий оксид железа. **а** – визуализация бедренных и подвздошных вен. Вариант нормы; **б** – визуализация бедренных, подколенных и вен голени. Оклюзионный тромбоз левой поверхностной бедренной вены и вен голени при хорошей визуализации глубокой бедренной вены (по [106]).

Fig. 3. Contrast-enhanced MRV in mode 3D turbo fast low-angle shot. T1-weighted image. “Clariscan” containing iron oxide was used as a contrast. **a** – contrast-enhanced MRV image of lower abdominal and pelvic vessels including internal iliac veins reveals no thrombosis; **б** – contrast-enhanced MRV image of thighs shows no contrast filling of left popliteal vein and superficial femoral vein reveals thrombus (arrow) is seen as defect in superficial vein. Note visualization of deep femoral veins (from [106]).

включала оценку индекса контрастности, в основе которого лежал сравнительный анализ отношения интенсивности сигнала интересующей области к интенсивности сигнала мышцы [106].

Еще одним контрастным препаратом, содержащим в своем составе оксид железа, по мнению американских радиологов, мог бы стать ферумокситол (AMAG Pharmaceuticals, Cambridge, USA). В отличие от ранее предложенных контрастных препаратов, в данном препарате ядро молекулы, представленное оксидом железа, было покрыто оболочкой из карбоксиметилэфира полиглюкозного сорбита с меньшим размером наночастиц – 30 нм. Изначально и на протяжении многих лет данный препарат с успехом использовался исключительно для коррекции железодефицитной анемии и был особенно рекомендован для коррекции этого состояния при лечении пациентов с хронической почечной недостаточностью [107].

Первая публикация о потенциальной возможности использования данного препарата железа при проведении MR-исследований появилась

в 2007 г. [108]. Было отмечено, что использование ферумокситола при выполнении MRV в сравнении с бесконтрастными методиками позволяет качественно визуализировать вены таза и нижних конечностей. С физической точки зрения основной эффект контрастного усиления MRI при использовании ферумокситола при визуализации вен заключался в существенном укорочении T1- и T2-релаксаций [109]. По мнению W. Li и соавт., комбинированное использование в анализе MRV трех режимов: преконтрастного 2D-TOF, а также двойного контрастирования в режиме 3D с дополнительным введением ферумокситола при сравнении данных в режимах просмотра сосудистой системы T1 и T2, то есть в условиях так называемой “яркой” и “темной” крови, позволяло отчетливо дифференцировать отсутствие или наличие окклюзии магистральных вен нижних конечностей и таза [108]. Кроме того, данный контрастный препарат, по мнению разработчиков, в сравнении с веществами, содержащими гадолиний, обладал высоким уровнем безопасности, так как изначально

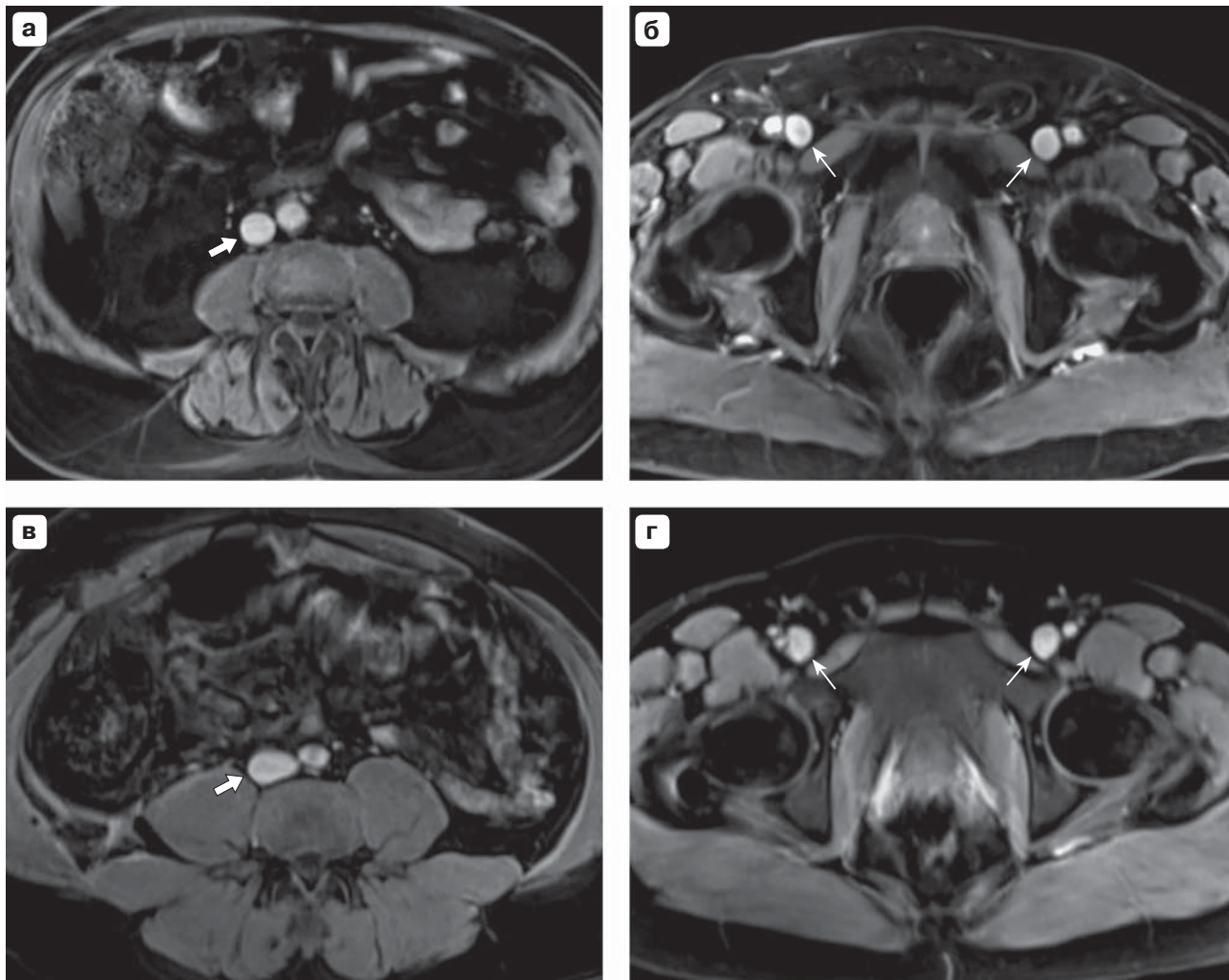


Рис. 4. Контрастно-усиленная CE MRV в режиме 3D с использованием градиентной импульсной последовательности GRE. T1-взвешенное изображение. Сравнительный анализ использования контрастных препаратов “пула крови”: гадофосвесита (а и б) и ферумокситола (в и г). Визуализация нижней полой вены с помощью гадофосвесита (а) и ферумоксикола (в). Визуализация общих бедренных вен с помощью гадофосвесита (б) и ферумокситола (г). Вариант нормы. Отсутствие достоверно значимых отличий по критерию отношения интенсивности сигнала (SIR) (по [111]).

Fig. 4. Contrast-enhanced MRV in mode 3D-GRE. T1-weighted image. Comparative analysis of the use of contrast agents “pool of blood”: gadofosveset (a and б) and ferumoxytol (в and г). The visualization of the inferior vena cava using gadofosveset (a) and ferumoxycol (в). The visualization of the common femoral veins by gadofosveset (б), and ferumoxytol (г). A normal variant. No significant differences in the signal intensity ratio (SIR) criterion (from [111]).

но специально был разработан для использования у пациентов с хроническими заболеваниями почек [110].

Сравнительный анализ эффективности применения контрастных веществ линейки “пула крови”, имеющих в своем составе гадолиний и оксид железа, при проведении 3D-CE MRV был выполнен M.R. Bashir и соавт. в 2014 г. [111]. В результате проведенного исследования авторы сделали вывод о получении почти аналогичных данных MRV в группах сравнения, что делало препараты, со-

державшие в своем составе оксид железа, с учетом гораздо большей токсичности контрастных препаратов на основе гадолиния более перспективными (рис. 4, 5).

Очередной проблемой, с которой столкнулись все специалисты при визуализации вен нижних конечностей посредством выполнения контрастно-усиленной MRV, стала сложность точного определения начала времени сканирования интересующего сегмента конечности после завершения введения контрастного препарата в вену (опреде-

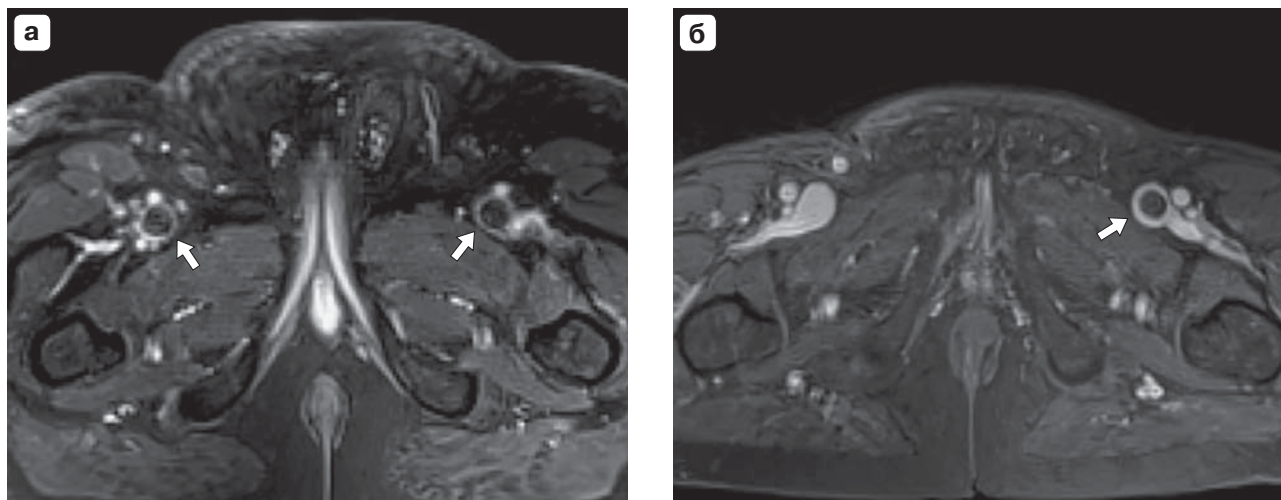
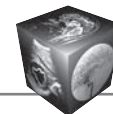


Рис. 5. Контрастно-усиленная CE MRV в режиме 3D с использованием градиентной импульсной последовательности GRE. T1-взвешенное изображение. Сравнительный анализ использования контрастных препаратов “пула крови”: гадофосвесита (а) и ферумокситола (б). Визуализация общих бедренных вен. Более отчетливое и контрастное изображение тромбированной левой общей бедренной вены при использовании ферумокситола (б) (по [111]).

Fig. 5. Contrast-enhanced MRV in mode 3D GRE. T1-weighted image. Comparative analysis of the use of contrast agents “pool of blood”: gadofosveset (a) and ferumoxitol (b). The CEMRV image shows of the femoral veins. The use of ferumoxitol gives a more distinct and contrasting image of thrombosis of the left common femoral vein (b) (from [111]).

ление равновесной фазы). Все дело в том, что во всех вышепредставленных исследованиях введение препарата осуществлялось пункцией кубитальной вены на стороне компрометированной нижней конечности. Данный метод получил название не прямой 3D-CE MRV. В результате, чтобы достигнуть интересующий венозный сегмент, изначально контраст должен был пройти длительный артериальный путь. Ведущими специалистами MR-диагностики практически сразу было отмечено, что ограниченность использования контрастной MRV связана со сложностью прогнозирования точного времени поступления контраста в дистальные вены, который, прежде чем достигнуть исследуемой венозной области, уже подвергался значительному разбавлению [11, 92]. Это требовало повторного введения контрастного препарата и проведения дополнительного сканирования, что неминуемо влекло за собой увеличение общей дозы и продолжительности обследования [112, 113]. Кроме того, во время проведения исследования артериальный MR-сигнал наслаивался на венозный, что также затрудняло окончательный процесс визуализации. Для устранения этого недостатка необходимо было решить техническую задачу вычитания артериальной фазы. Частично это удалось решить путем использования новой последовательности VESPA (Venous Enhanced Subtracted Peak Arterial) (рис. 6), в основе которой лежало проведение последовательных двух ран-

них и двух запаздывающих сканирований при условии вычитания ранней артериальной фазы из измерений, полученных при поздней артериально-венозной [114]. Дополнительное использование в этих случаях автоматизированного алгоритма сегментации, основанной на пороге времени прихода контраста (Contrast Arrival Time – CAT), давало увеличение отношения венозного к артериальному сигналу после подавления артериального сигнала с 1,58 до 4,82, то есть в 3 раза [115]. Однако, несмотря на позитивные результаты использования новых последовательностей при выполнении 3D-CE MRV в диагностике DVT подвздошных и бедренных вен, до конца эту проблему устранить так и не представилось возможным [114].

Окончательное решение этого вопроса лежало на поверхности и заключалось в использовании прямой 3D-CE MRV, во время которой контрастный препарат вводился в одну из вен тыла стопы исследуемой конечности. Практически сразу в нескольких исследованиях были отмечены преимущества этого метода в сравнении с не прямой CE MRV [116–119]. Так, в исследованиях, проведенных S.G. Ruehm и соавт., была показана 100% чувствительность и 98% специфичность метода прямой 3D-CE MRV не только в выявлении посттромботических изменений глубоких вен [116], но и морфологической оценке поверхностных варикозно измененных венах (94 и 96% соответ-

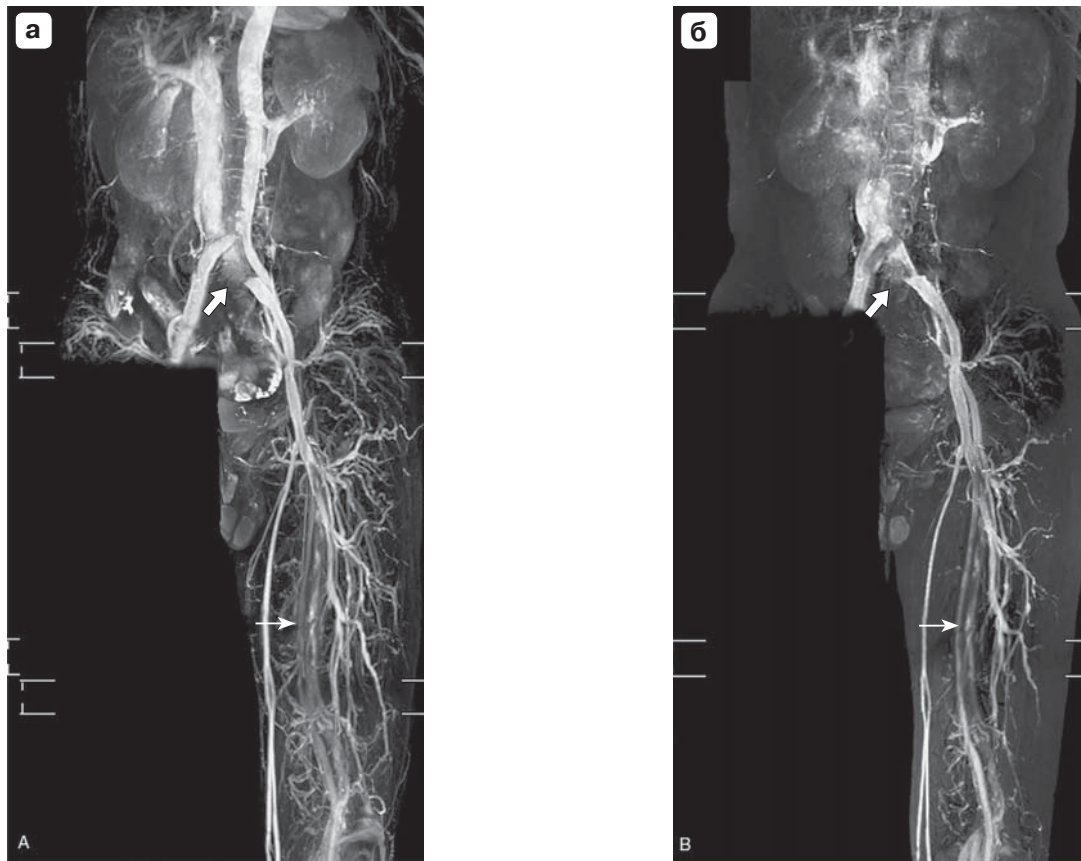


Рис. 6. Бесконтрастная MRV в режиме 3D с использованием импульсных последовательностей турбо-спин-эхо (TSE) и коротким временем восстановления инверсии (STIR) в условиях синхронизации сердечного цикла с использованием ЭКГ-триггера. **а** – визуализация артерий и вен в протоколе 3D-TSE с STIR в диастолическую фазу сердечного цикла; **б** – визуализация вен в протоколе 3D-TSE с STIR в систолическую фазу сердечного цикла. Стрелками показана компрессия левой общей подвздошной вены при синдроме Мей–Тернера и DVT на голени (по [16]).

Fig. 6. Non-contrast-enhanced MRV using three-dimensional (3D) turbo spin-echo (TSE) with short tau inversion recovery (STIR) with cardiac triggering. **a** – for imaging arteries and veins, 3D-TSE protocol with short tau inversion recovery (STIR) in scanned with diastolic triggering; **b** – to obtain veins alone, a 3D-TSE protocol with STIR is scanned with systolic triggering. Sandwich external compression of the common iliac vein between the right common iliac artery and lumbar vertebrae (arrow). May–Turner syndrome. Flow signal loss of left superficial femoral vein (arrowhead), indicated infrainguinal deep venous thrombosis (from [16]).

венно), что делало этот метод перспективным в оценке пригодности большой подкожной вены для использования ее в шунтирующих операциях [117]. По сравнению с непрямым подходом метод прямого введения контраста приводил к более высоким значениям CNR при значительно меньшем количестве используемого контрастного вещества [118]. Для сбора данных в режиме прямой 3D-CE MRV использовались параметры с очень короткими значениями TR и TE и углом поворота 30–40° [116]. Визуализация начиналась после инъекции первых 50–60 мл разбавленного контраста в концентрации 1 : 15 (20) мл. Введение второй порции контрастного вещества в таком же объеме продолжалось посредством автоматического инжектора во время сбора данных.

Использование такой техники проведения прямой 3D-CE MRV позволило полностью избежать появления артефактов при диагностике LEDVT, возникающих при изменении концентрации контраста, которое неизбежно наступало во время непрямого его введения [118]. Детальному анализу эффективности выполнения прямой CE MRV в диагностике синдрома Мэя–Тернера были посвящены работы К. Gurel и соавт. и Н. Yin-Chen и соавт. [119, 120] (рис. 7).

Исследования по изучению эффективности использования контрастных препаратов “пула крови”, сбору данных и определению уровня информативности при 3D-CE MRV с применением различных импульсных последовательностей и режимов постобработки активно продолжались.

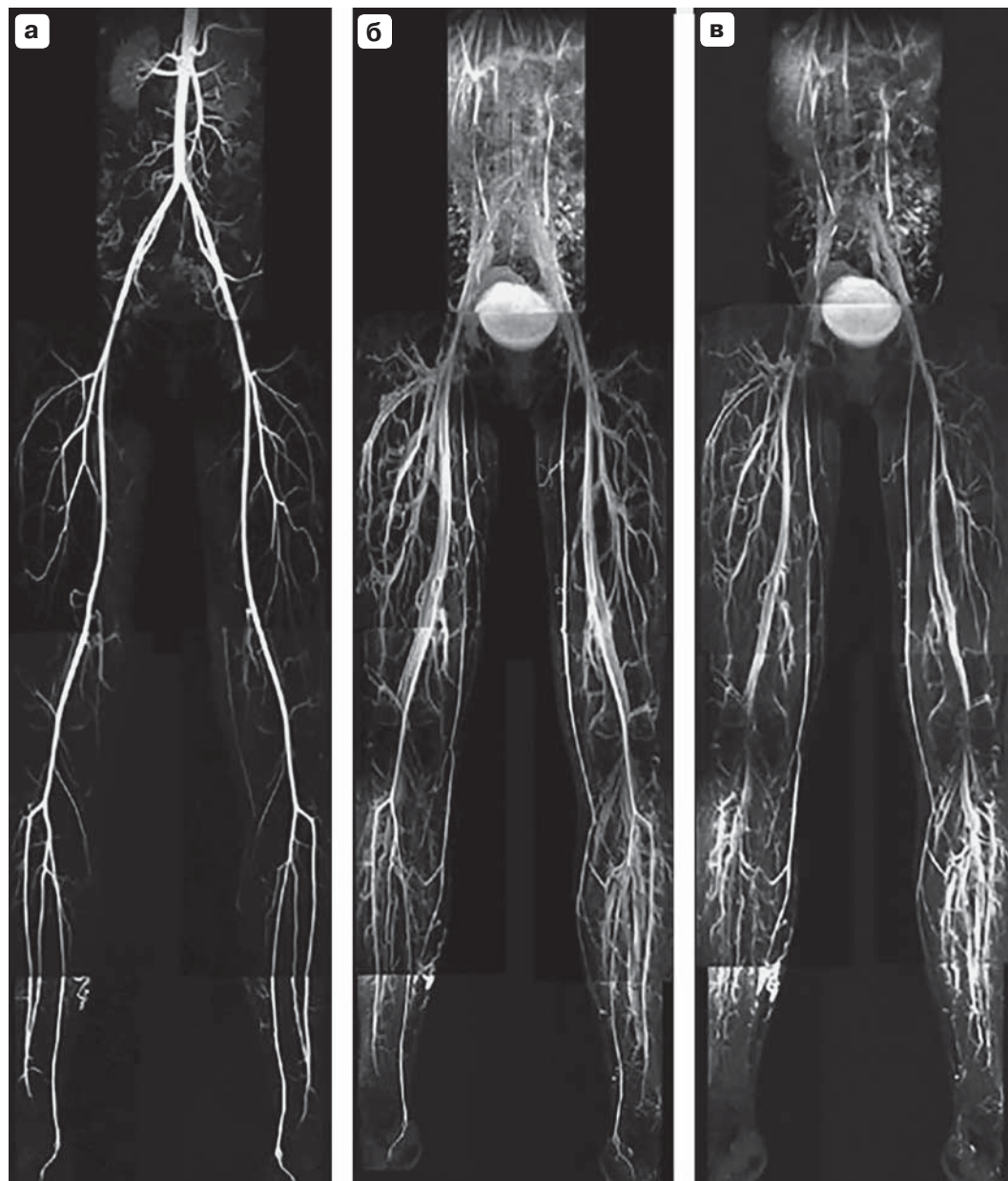
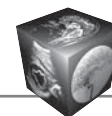


Рис. 7. Непрямая контрастно-усиленная Gd-CE MRV в режиме 3D с использованием импульсных последовательностей турбо-спин-эхо (TSE). Непрямая контрастно-усиленная 3D-Venography сосудов таза и нижней конечности демонстрирует нормальную анатомию артериальной и венозной систем. **а** – артериальная фаза контрастирования; **б** – венозная фаза контрастирования; **в** – венозная фаза контрастирования после вычитания артериальной фазы (по [16]).

Fig. 7. Indirect contrast-enhanced 3D-MRV in mode turbo spin-echo (TSE). Indirect contrast-enhanced 3D MR-angiography of the pelvic and lower extremity vessels showing normal arterial and venous anatomy. The data was acquired in an (**a**) arterial and (**б**) venous phase following the intravenous injection of 0.3 mmol/kg paramagnetic contrast agent in an antecubital vein. (**в**) shows the subtracted data set (venous phase minus arterial phase) (from [16]).



Однако в 2011 г. все клинические и экспериментальные исследования по изучению возможностей усиленной MRI гадолиниевыми контрастами в различных диагностических клинических ситуациях были приостановлены. Это было связано с появлением в открытых источниках информации о возможности высвобождения чистого гадолиния из соединения, в котором он находился, поступления его в кровь и накоплении в тканях головного мозга с возможным развитием токсического воздействия на ЦНС и даже развития у некоторых пациентов нефрогенного системного фиброза [121–124]. В связи с имеющейся информацией в 2016 г. Комитет по лекарственным средствам для использования человеком Европейского медицинского агентства (СНМРЕМ) инициировал проведение углубленного анализа данных безопасности контрастных лекарственных средств на основе гадолиния для MRI.

По результатам этой проверки 21 июля 2017 г. СНМРЕМ были приняты рекомендации об ограничении применения некоторых линейных гадолиниевых контрастных препаратов при проведении MRI и приостановлены действия регистрационных удостоверений на следующие препараты: Магневист, Примовист, Омнискан, Мультихэнс и Оптимарк в связи с большой вероятностью высвобождения гадолиния в этих препаратах и его накопления в тканях головного мозга.

В настоящее время ЕМА завершил анализ научных данных о вероятностном накоплении гадолиния в тканях головного мозга и других органах, в результате которого было отмечено, что: *“...у пациентов не наблюдалось негативных последствий, связанных с отложением гадолиния в тканях. Несмотря на это, Европейское медицинское агентство рекомендует ограничить применение некоторых внутривенных линейных гадолиний-содержащих контрастных средств, для того чтобы предотвратить какие-либо риски, которые могут быть потенциально связаны с отложением гадолиния в тканях головного мозга”*. При этом заключительные решения уполномоченных структур различных стран значительно отличались. Так, Управление по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), проанализировав всю имеющуюся в распоряжении информацию, не сочло необходимым ограничивать использование при MRI всех ранее зарегистрированных контрастных гадолиниевых препаратов. В Японии рекомендовали полностью отказаться от использования любых линейных контрастов, содержащих гадолиний.

В связи с полученной информацией Федеральная служба по надзору в сфере здравоохра-

нения (Росздравнадзор) РФ за окончательными разъяснениями обратилась в 2018 г. к основному поставщику контрастных препаратов на медицинский рынок России – немецкой компании Bayer Pharma AG. В подписанном руководителем Росздравнадзора официальном заключении № 01u-1380/18 от 31.05.2018 отмечено, что: *“...на сегодняшний день никаких признаков развития неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с наличием гадолиния в тканях головного мозга, не выявлено, а имеющиеся на настоящий момент научные и медицинские данные демонстрируют благоприятное соотношение “польза-риск” для всех гадолиний-содержащих контрастных средств, производимых компанией Bayer, в том числе для наиболее активно используемых и зарегистрированных в России: “магневист”, “гадовист” и “примовист”*”.

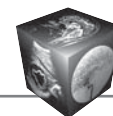
Заключение

В качестве заключения ко второй части проведенного нами анализа представляется рациональным попытаться ответить на основной вопрос: какие из описанных методов проведения MRV целесообразно на сегодня использовать с целью диагностики гемодинамических нарушений у пациентов с CVD?

Бесспорно, что наиболее ценную информацию о состоянии венозного русла нижних конечностей, таза и нижней полой вены может дать проведение контрастно-усиленной MRV. Для проведения этого исследования оптимальным является использование последовательности 2D-CE MRV в режиме градиентного эхо (GRE) или визуализации в 3D-режиме.

В зависимости от имеющегося в распоряжении у оператора дополнительного программного обеспечения визуализация венозной системы будет иметь лучшее или среднее качество, а следовательно, будет в состоянии предоставить больше или меньше информации для подтверждения диагноза. Но если с выбором оптимальной базовой последовательности MR-сканирования сложностей не возникает и результат MRI будет зависеть в немалой степени от умения владения оператором всем программным арсеналом, то в выборе контрастного агента для проведения CE MRV вопросов в последние годы появилось немало. Но, так или иначе, исследования по использованию контрастных препаратов линии “пула крови” для проведения CE MRV с целью исключения DVT необходимо продолжить.

С нашей точки зрения, учитывая, что препараты Магневист и Промовист являются линейными, наиболее безопасным при проведении любых



MR-ангиографических исследований является циклический контрастный препарат Гадовист®, содержащий гадобутрол, имеющий регистрацию на территории России.

В связи с имеющимися относительными ограничениями в применении линейных гадолиниевых контрастных препаратов при проведении MRI-исследований дальнейшую перспективность и большой научный интерес могут представлять исследования по использованию при проведении 3D-CE MRV контрастных препаратов, содержащих оксид железа. На мировом фармацевтическом рынке сегодня широко представлен препарат "FERAHEME", содержащий ferumoxitol производства американской компании Araq Pharmaceuticals. Однако даже в американской версии инструкции по применению данной лекарственной формы в отношении возможного его использования в качестве контраста-усиления при MRI информация отсутствует. Кроме того, в России данный препарат не зарегистрирован и не входит в общий реестр лекарственных средств.

Таким образом, на сегодняшний день использование в клинической практике контрастных препаратов из серии "пула крови" для CE MRV остается в мире предметом активных дискуссий [125, 126]. Однако в связи с имеющимися ограничениями в более активном использовании контрастных препаратов "пула крови" дальнейшую перспективность имеет усовершенствование методик проведения бесконтрастной MRV, так как большое количество ранее проведенных исследований показывает, что быстро и полно визуализировать вены нижних конечностей и таза возможно и без дополнительного использования любых контрастных препаратов. Основная проблема скрывается в умении правильного использования уже разработанного или имеющегося в распоряжении программного обеспечения. Одним из таких инструментов является метод усиления MRV за счет вычитания пиковой артериальной составляющей (VESPA) [16]. Доказательством этого могут быть исследования, проведенные в 2019 г. большой группой китайских специалистов H. Yin-Chen и соавт., продемонстрировавших в своей работе изображения MRV высшего качества (рис. 8).

Отдельного внимания заслуживает обсуждение вопроса комплексной диагностики венозной тромбоэмболии (VTE). Как нами было отмечено выше, первые попытки использования MRI в режиме ангиопульмонографии были безуспешны. Появление более быстрых градиентов и лучших алгоритмов при выполнении 3D-MR-Angiography показало определенные перспективы использования этого метода в диагностике VTE. В связи

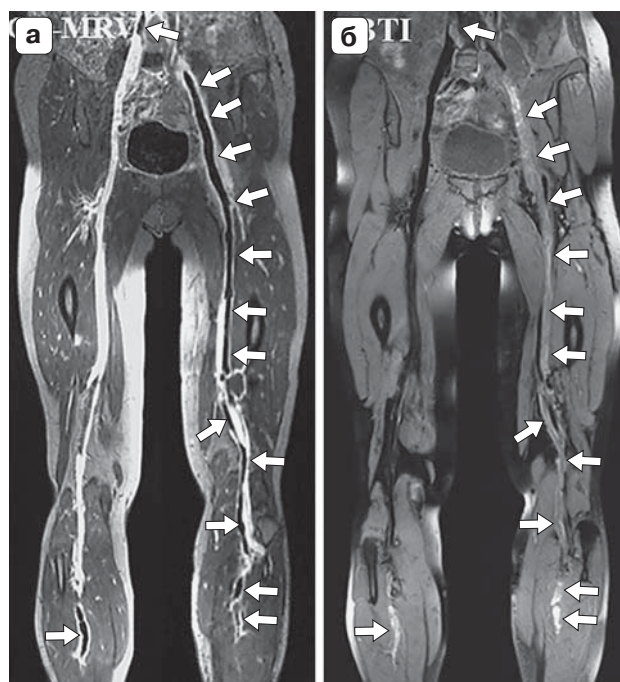


Рис. 8. Сравнительный анализ использования контрастно-усиленной гадолинием Gd-CE MRV в режиме 3D с использованием градиентной импульсной последовательности GRE в T1-взвешенном изображении (а) и методом "черной крови" (Black-Blood Thrombus Imaging – BBTI) в режиме 3D с использованием последовательности турбо-спин-эхо (turbo-spin-echo – TSE) и обработкой изображения в режиме подавления венозного кровотока (Delay Alternating with Nutation for Tailored Excitation – DANTE) в T1-взвешенном изображении (б). MRI – визуализация протяженного тромбоза подвздошной, бедренной, подколенной и тиббиальных вен левой нижней конечности (показано стрелками) (по [77]).

Fig. 8. Comparative analysis of the use of contrast-enhanced gadolinium Gd-CE MRV in 3D mode using the gradient pulse sequence GRE in T1-weighted image (a) and the "black blood" method (black-Blood Thrombus Imaging – BBTI) in 3D mode using the turbo spin-echo sequence (turbo-spin-echo – TSE) and image processing in the mode of venous blood flow suppression (Delay Alternating with Nutrition for Tailored Excitement – DANTE) in a T1-weighted image (b). MRI shows of extended thrombosis of the left lower extremities (arrows) (from [77]).

с этим, с нашей точки зрения, необходимы исследования по возможности одновременного проведения не прямой 3D-CE MR-Angiopulmonography и 3D-CE MRV, причем, если того требует ситуация, с дополнительным усилением изображения путем прямого дистального введения контраста непосредственно в венозную магистраль. Таких работ на сегодняшний момент нет. Насколько оправдан будет такой подход, покажет время. Но в принципе на сегодня в диагностике этого грозного осложнения DVT 3D-MR-Angiopulmonography тяжело



соперничать с 3D-CE CT-Angiopulmonography, основными недостатками которой остаются лучевая нагрузка на пациента и определенная нефротоксичность йодсодержащих препаратов. Что касается последнего аспекта, то, как было показано и с гадолиний-содержащими контрастными препаратами при их использовании во время проведения MRI, не все так однозначно. В отношении же дополнительной лучевой нагрузки на пациента во время проведения любых CT-исследований можно заметить, что использование в последние годы многодетекторных систем, работающих в режиме не только 128, но и 320 срезов, позволяет проводить обследование быстро, а следовательно, с минимальной лучевой нагрузкой. На этих методах томографических исследований мы подробно остановимся в третьей части нашего анализа. При этом давайте не будем забывать, что и технический прогресс в разработке новых сканирующих MR-систем также не стоит на месте, и на сегодня уже проводятся клинические исследования по использованию MR-систем с магнитным полем, равным не только с 3 и 5, но и 10 Тл.

Понятно, что в отношении диагностики гемодинамических нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями вен исследований с использованием этих самых современных томографических систем пока нет.

Участие авторов

Шайдаков Е.В. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Санников А.Б. – сбор и обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Емельяненко В.М. – подготовка и редактирование текста.

Рачков М.А. – подготовка, создание опубликованной работы.

Баранова А.Е. – подготовка, создание опубликованной работы.

Крюкова Л.Н. – сбор и обработка данных.

Authors' participation

Shaydakov E.V. – concept and design of the study, approval of the final version of the article.

Sannikov A.B. – collection and analysis of data, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Emelynenko V.M. – text preparation and editing.

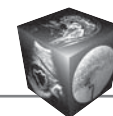
Rachkov M.A. – preparation and creation of the published work.

Baranova A.E. – preparation and creation of the published work.

Kryukova L.N. – collection and analysis of data.

Список литературы [References]

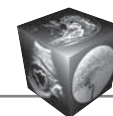
1. Criqui M.H., Jamosmos M., Fronek A. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: The San Diego Population Study. Submitted 2002, San Diego population study. *J. Vasc. Surg.* 2004; 37 (5): 823–828. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg166>
2. Eklof B., Perrin M., Delis K.T., Rutherford R.B., Glovieszki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the Vein-Term transatlantic interdisciplinary consensus document. *J. Vasc. Surg.* 2009; 49 (2): 498–501. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.09.014>
3. Yamaki T., Nozaki M., Sakurai H., Takeuchi M., Soejima K., Kono T. Presence of lower limb deep vein thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: preliminary report. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 37: 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.08.018>
4. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012; 379: 1835–1846. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61904-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61904-1)
5. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon M., Melton L.J. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 585–593. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.6.585>
6. Houman F.M., Lopes R.D., Stashenko G.J. Treatment of venous thromboembolism: guidelines translated for the clinician. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2009; 28: 270–275. <https://doi.org/10.1007/s11239-009-0374-7>
7. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107: 122–130. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000078464.82671.78>
8. Yamaki T., Nozaki M., Sakurai H., Takeuchi M., Soejima K., Kono T. Uses of different D-dimer levels can reduce the need for venous duplex scanning to rule out deep vein thrombosis in patients with symptomatic pulmonary embolism. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46: 526–532. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.05.026>
9. Girard P., Sanchez O., Leroyer C., Musset D., Meyer G. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest.* 2005; 128: 1593–1600. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1593>
10. Christie A., Rodiditi G. Radiological Imaging and Intervention in Venous Thrombosis. Chapter in Book: Deep Vein Thrombosis, edited by Cheng Gregory. *Intech. Open.* 2012: 78–98. <https://www.intechopen.com>. <https://doi.org/10.5772/33605>
11. Spritzer C.E., Arata M.A., Freed K.S. Isolated pelvic deep venous thrombosis: relative frequency as detected with MR imaging. *Radiology.* 2001; 219: 521–525. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.2.r01ma25521>
12. Miller N., Satin R., Tousignant L., Sheiner N.M. A prospective study comparing duplex scan and venography for diagnosis of lower-extremity deep vein thrombosis. *Cadiovasc. Surg.* 1996; 4 (4): 505–508. [https://doi.org/10.1016/0967-2109\(95\)00148-4](https://doi.org/10.1016/0967-2109(95)00148-4)
13. Suwanabol P.A., Tefera G., Schwarze M.L. Syndromes associated with the deep veins: phlegmasia cerulea dolens, May-Thurner syndrome, and nutcracker syndrome. *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* 2010; 22 (4): 223–230. <https://doi.org/10.1177/1531003511400426>
14. Marston W., Fish D., Keagy B. Incidence of and risk factors for ilio caval venous obstruction in patients with



- active or healed venous leg ulcers. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53(5): 1303–1308. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.10.120>
15. Oguzkurt L., Ozkan U., Uluhan S., Tercan F., Koc Z. Compression of the Left Common Iliac Vein in Asymptomatic Subjects and Patients with Left Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *J. Vasc. Int. Radiol.* 2008; 19 (3): 366–370. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.09.007>
 16. Yin-Chen H., Yao-Kuang H., Li-Sheng H., Pang-Yen C., Chen-Wei C. Using non-contrast-enhanced magnetic resonance venography for the evaluation of May–Thurner syndrome in patients with renal insufficiency. *Medicine.* 2019; 98 (52): 18427. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018427>
 17. Davidson B.L., Elliot C.G., Lensing A.W. Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients: the RD heparin arthroplasty group. *Ann. Int. Med.* 1992; 117: 735–738. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-9-735>
 18. Holtz D.J., Debatin J.K., McKinnon G.C., Unterwieser M., Widermuth S. MR venography of the calf: value of flow-enhanced time-of-flight echoplanar imaging. *Am. J. Roentgenol.* 1996; 166 (3): 663–668. <https://doi.org/10.2214/air.166.3.8623646>
 19. Wells P.S., Lensing A.W., Davidson B.L., Prins M.H., Hirsh J. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 47–52. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00008>
 20. Aschauer M., Deutschmann H.A., Stollberger R., Hausegger K.A., Obernoster A., Schollnast H., Ebner F. Value of blood pool contrast agent in MR venography of the lower extremities and pelvis: Preliminary results in 12 patients. *J. Magn. Res. Med.* 2003; 50 (5): 993–1002. <https://doi.org/10.1002/mrm.10607>
 21. Leen E., Averkiou M., Arditi M., Burns P., Bokor D., Gauthier T., Kono Y., Lucidarme O. Dynamic contrast enhanced ultrasound assessment of the vascular effects of novel therapeutics in early stage trials. *Eur. Radiol.* 2012; 22: 1442–1450. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2373-2>
 22. Hocke M., Dietrich C.F. New technology-combined use of 3D contrast enhanced endoscopic ultrasound techniques. *Ultraschall Med.* 2011; 32 (3): 317–318. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1274695>
 23. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – Update 2008. *Ultraschall Med.* 2008; 29(1): 28–44. <https://doi.org/10.1055/s-2007-963785>
 24. Dietrich C.F., Averkiou M., Barr R.G. et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound – CEUS. *Ultrasound Int. Open.* 2018; 4 (1): 2–15. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123931>
 25. Jenssen C., Hocke M., Fusaroli P. et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part IV – EUS-guided Interventions: General aspects and EUS-guided sampling (Long Version). *Ultraschall Med.* 2015; 37 (2): 33–76. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1553785>
 26. Dietrich C.F., Averkiou M., Barr R.G. et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound – CEUS. *Ultrasound Int. Open.* 2018; 4 (1): 2–15. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123931>
 27. Delis K.T., Bjarnason H., Wennberg P.W. Successful iliac vein and inferior vena cava stenting ameliorates venous claudication and improves venous outflow, calf muscle pump function, and clinical status in post-thrombotic syndrome. *Ann. Surg.* 2007; 245 (1): 130–139. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000245550.36159.93>
 28. Garg N., Gloviczki P., Karimi K.M., Duncan A.A., Bjarnason H., Kalra M., Oderich G.S., Bower T.C. Factors affecting outcome of open and hybrid reconstructions for malignant obstruction of iliofemoral veins and inferior vena. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53 (2): 383–393. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.08.086>
 29. Ghaye B., Szapiro D., Willems V., Dondelinger R.F. Pitfalls in CT venography of lower limbs and abdominal veins. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 178 (6): 1465–1471. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.6.1781465>
 30. Shi W.Y., Wang L.W., Wang S.J., Yin X.D., Gu J.P. Combined Direct and Indirect CT Venography (Combined CTV) in Detecting Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. *Medicine.* 2016; 95 (11): 1–7. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000003010>
 31. Loud P.A., Katz D.S., Bruce D.A., Klippenstein D.L., Grossman Z.D. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology.* 2001; 219 (2): 498–502. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.2.r01ma26498>
 32. Righini M., Le gal G., Aujesky D. et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomized non-inferiority trial. *Lancet.* 2008; 371 (9621): 1343–1352. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60594-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60594-2)
 33. Kalva S.P., Jagannathan J.P., Hahn P.F., Wicky S.T. Venous thromboembolism: indirect CT venography during CT pulmonary angiography should the pelvis be imaged? *Radiology.* 2008; 246: 605–611. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070319>
 34. Davies A.H. Management of Chronic Venous Disease. Clinical Practice Guidelines of European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Endovasc. Surg.* 2016; 51 (1): 156. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.09.024>
 35. Uhl J.F., Verdeille S., Martin-Bouyer Y. Three-dimensional spiral CT venography for the preoperative assessment of varicose patients. *Vasa.* 2003; 32 (2): 91–94. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.32.2.91>
 36. Uhl J.F., Caggiati A. Three-dimensional evaluation of the venous system in varicose limbs by multidetector spiral CT. In: Catalano C. Passariello, eds. Multidetector-Row CT Angiography. Berlin; Heidelberg: Springer, 2005: 199–206. https://doi.org/10.1007/3-540-26984-3_15
 37. Uhl J.F. A New Tool to Study the 3D Venous Anatomy of the Human Embryo: The Computer-Assisted Anatomical Dissection. *J. Vasc. Surg. Venous and Lymphatic Disorders.* 2014; 2 (1): 111–112. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2013.10.025>
 38. Uhl J.F., Gillot C. Anatomy of the foot venous pump: physiology and influence on chronic venous disease. *Phlebology: J. Venous Dis.* 2012; 27 (5): 219–230. <https://doi.org/10.1258/phleb.2012.012b01>
 39. Uhl J.F., Gillot C. Anatomy of the veno-muscular pumps of the lower limb. *Phlebology: J. Venous Dis.* 2015; 30 (3): 180–193. <https://doi.org/10.1177/0268355513517686>
 40. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C., Eklof B.G., Gillespie D.L., Gloviczki M.L., Lohr J.M., McLafferty R.B., Meissner M.H., Murad M.H., Padberg F.T., Pappas P.J., Passman M.A., Raffetto J.D., Vasquez M.A., Wakefield T.W.; Society for Vascular Surgery; American Venous Forum.



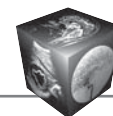
- The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the society for vascular surgery and the American Venous Forum. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53 (5): 2–48. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.079>
41. Schneider G., Prince M.R., Meaney J.F.M., Ho V.B. Magnetic Resonance Angiography. Techniques, Indications and Practical Applications, foreword by E.J. Potchen. Italia: Springer-Verlag, 2005. ISBN 88-470-0266-4. <https://www.springer.com>. <https://doi.org/10.1007/b138651>
 42. Carpenter J.P., Holland G.A., Baum R.A., Owen R.S., Carpenter J.T., Cope C. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: Comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J. Vasc. Surg.* 1993; 18 (5): 734–741. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(93\)90325-g](https://doi.org/10.1016/0741-5214(93)90325-g)
 43. Spritzer C.E. Progress in MR imaging of the venous system. *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* 2009; 21 (2): 105–116. <https://doi.org/10.1177/1531003509337259>
 44. Laissy J.P., Cinqualbre A., Loshkajian A. Assessment of deep venous thrombosis in the lower limbs and pelvic: MR venography versus duplex Doppler sonography. *Am. J. Roentgenol.* 1996; 167: 971–975. <https://doi.org/10.2214/ajr.167.4.8819396>
 45. Kanne J.P., Lalani T.A. Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *J. Circulation.* 2004; 12 (1): 15–21. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000122871.86662.72>
 46. Nicolaides A.N., Kakkar W., Field E.S. The origin of deep venous thrombosis: a venographic study. *Br. J. Radiol.* 1971; 44: 653–663. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-44-525-653>
 47. Cronan J.J. Ultrasound evaluation of deep venous thrombosis. *Semin. Roentgenol.* 1992; 27 (1): 39–52. [https://doi.org/10.1016/0037-198x\(92\)90045-4](https://doi.org/10.1016/0037-198x(92)90045-4)
 48. Evans A.J., Sostman H.D., Knelson M.H., Spritzer C.E., Newman G.E., Paine S.S., Beam C.A. Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *Am. J. Roentgenol.* 1993; 161: 131–139. <https://doi.org/10.2214/ajr.161.1.8517292>
 49. Davidson B.L., Elliott G., Lensing A.W.A. Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 735–738. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-9-735>
 50. Wells P.S., Lensing S.W.A., Davidson B.L. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 47–53. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00008>
 51. Dupas B., el Kouri D., de Fancal P., Planchon B., Pelter P. Angiomagnetic resonance imaging of iliofemorocaval venous thrombosis. *Lancet.* 1995; 346: 17–19. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92650-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92650-x)
 52. Gao J.H., Gore J.C. NMR signal from flowing nuclei in fast gradient-echo pulse sequences with refocusing. *Phys. Med. Biol.* 1994; 39 (12): 2305–23218. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/39/12/012>
 53. Oshinski J.N., Ku D.N., Pettigrew R.I. Turbulent fluctuation velocity: the most significant determinant of signal loss in stenotic vessels. *Magn. Reson. Med.* 1995; 33 (2): 193–199. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910330208>
 54. Evans A.J., Blinder R.A., Herfkens R.J., Spritzer C.E., Kuethe D.O., Fram E.K., Hedlund L.W. Effects of turbulence on signal intensity in gradient echo images. *Invest. Radiol.* 1988; 23 (7): 512–518. <https://doi.org/10.1097/00004424-198807000-00006>
 55. Meckel S., Reisinger C., Bremerich J., Damm D., Wolbers M., Engelter S., Scheffler K., Wetzel S.G. Cerebral Venous Thrombosis: Diagnostic Accuracy of Combined, Dynamic and Static, Contrast-Enhanced 4D MR Venography. *Am. J. Neuroradiol.* 2010; 31 (3): 527–535. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a1869>
 56. Siegel J.M. Jr., Oshinski J.N., Pettigrew R.I., Ku D.N. Computational simulation of turbulent signal loss in 2D time-of-flight magnetic resonance angiograms. *Magn. Reson. Med.* 1997; 37 (4): 609–614. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910370421>
 57. Babiarz L.S., Romero J.M., Murphy E.K., Brobeck B., Schaefer P.W., González R.G., Lev M.H. Contrast-Enhanced MR Angiography Is Not More Accurate Than Unenhanced 2D Time-of-Flight MR Angiography for Determining $\geq 70\%$ Internal Carotid Artery Stenosis. *Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30 (4): 761–768. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a1464>
 58. Ono A., Murase K., Taniguchi T., Shibutani O., Takata S., Kobashi Y., Hashiguchi Y., Miyazaki M. Deep venous thrombosis: Diagnostic value of non-contrast-enhanced MR venography using electrocardiography triggered three-dimensional half-fourier FSE. *Magn. Reson. Med.* 2010; 64: 88–97. <https://doi.org/10.1002/mrm.22374>
 59. Lindquist C.M., Karlicki F., Lawrence P., Strzelazyk J., Pawlyshyn N., Kirpatrick I. Utility of balanced steady-state free precession MR venography in the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 194: 1357–1364. <https://doi.org/10.2214/ajr.09.3552>
 60. Plein S., Geenwood J., Ridgway J.P. Cardiovascular MR Manual. Springer International Publishing, 2015. ISBN 978-3-319-20940-1. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-20940-1>
 61. Ruehm S.G. MR Venography. Chapter in Book: Magnetic Resonance Angiography. Springer, 2005: 3–22. ISBN 88-470-0266-4
 62. Bradley W.G. Jr., Waluch V. Blood flow: magnetic resonance imaging. *J. Radiol.* 1985; 154 (2): 443–450. <https://doi.org/10.1148/radiology.154.2.3966131>
 63. Dumoulin C.L., Hart H.R. Jr. Magnetic resonance angiography. *J. Radiol.* 1986; 161 (3): 717–720. <https://doi.org/10.1148/radiology.161.3.3786721>
 64. Edelman R.R., Wentz K.U., Mattle H., Zhao B., Liu C., Kim D., Laub G. Projection arteriography and venography: initial clinical results with MR. *J. Radiol.* 1989; 172 (2): 351–357. <https://doi.org/10.1148/radiology.172.2.2748814>
 65. Lenz G.W., Haacke E.M., Masaryk T.J., Laub G. In plane vascular imaging: pulse sequence design and strategy. *J. Radiol.* 1988; 166 (3): 875–882. <https://doi.org/10.1148/radiology.166.3.3340788>
 66. Frahm J., Merboldt K.D., Hancicke W., Gyngell M.L., Bruhn H. Rapid line scan NMR angiography. *Magn. Reson. Med.* 1988; 7: 79–87. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910070109>
 67. Constantinesco A., Mallet J.J., Bonmartin A., Lallot C., Briguet A. Spatial or flow velocity phase encoding gradients in NMR imaging. *Magn. Reson. Imaging.* 1984; 2: 335–340. [https://doi.org/10.1016/0730-725x\(84\)90200-5](https://doi.org/10.1016/0730-725x(84)90200-5)
 68. Edelman R.R., Zhao B., Liu C., Wentz K.U., Mattle H.P., Finn J.P., McArdle C. MR angiography and dynamic flow evaluation of the portal venous system. *Am. J.*



- Roentgenol.* 1989; 153: 755–760.
<https://doi.org/10.2214/ajr.153.4.755>
69. Pelc N.J., Herfkens R.J., Shimakawa A. Phase contrast cine magnetic resonance imaging. *Magn. Reson.* 1991; 7: 229–254. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 70. Saha P., Andia M.E., Modarai B. Magnetic resonance T1 relaxation time of venous thrombus is determined by iron processing and predicts susceptibility to lysis. *Circulation.* 2013; 128: 729–736.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.001371>
 71. Moody A.R., Pollock J.G., O'Connor A.R., Bagnall M. Lower-limb deep venous thrombosis: direct MR imaging of the thrombus. *J. Radiol.* 1998; 209 (2): 349–355.
<https://doi.org/10.1148/radiology.209.2.9807558>
 72. Westerbeek R.E., Van Rooden C.J., Tan M., van Gils A.P.G., Kok S., De Bats M.J., De Roos A., Huisman M.V. Magnetic resonance direct thrombus imaging of the evolution of acute deep vein thrombosis of the leg. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1087–1092.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02986.x>
 73. Tan M., Mol G.C., van Rooden C.J. Magnetic resonance direct thrombus imaging differentiates acute recurrent ipsilateral deep vein thrombosis from residual thrombosis. *Blood.* 2014; 124: 623–627.
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-566380>
 74. Treitl K.M., Treitl M., Kooijman-Kurfuerst H., Kammer N.N., Coppenrath E., Suderland E., Czihal M., Hoffmann U., Reiser M.F., Saam T. Three-dimensional black-blood T1-weighted turbo spin-echo techniques for the diagnosis of deep vein thrombosis in comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a pilot study. *Invest. Radiol.* 2015; 50: 401–408.
<https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000142>
 75. Mendichovszky I.A., Priest A.N., Bowden D.J., Hunter S., Joubert I., Hilborne S., Graves M.J., Baglin T., Lomas D.J. Combined MR direct thrombus imaging and non-contrast magnetic resonance venography reveal the evolution of deep vein thrombosis: a feasibility study. *Eur. Radiol.* 2017; 27: 2326–2332.
<https://doi.org/10.1007/s00330-016-4555-4>
 76. Guoxi Xie, Hanwei Chen, Xueping He, Jianke Liang, Wei Deng, Zhuonan He, Yufeng Ye. Black-blood thrombus imaging (BTI): a contrast-free cardiovascular magnetic resonance approach for the diagnosis of non-acute deep vein thrombosis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2017; 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0320-8>
 77. Hanwei C., Xueping H., Guoxi X., Jianke L., Yufeng Y., Wei D., Zhuonan H., Dexiang L., Debiao L., Xin L., Zhaoyang F. Cardiovascular magnetic resonance black-blood thrombus imaging for the diagnosis of acute deep vein thrombosis at 1.5 Tesla. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2018; 20 (1). <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0459-6>
 78. Meaney J.F., Johansson L.O., Ahlstrom H., Prince M.R. Pulmonary magnetic resonance angiography. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1999; 10: 326–338.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-2586\(199909\)10](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-2586(199909)10)
 79. Zhang H.L., Kaki J.H., Prince M.R. 3D contrast-enhanced MR angiography. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007; 25 (1): 13–25. <https://doi.org/10.1002/jmri.20767>
 80. Vrachliotis T.G., Bis K.G., Shetty A.N., Ravikrshan K.P. Contrast-enhanced three-dimensional MR angiography of the pulmonary vascular tree. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2002; 18: 283–293.
<https://doi.org/10.1023/a:1015541931895>
 81. Haage P., Piroth W., Krombach G., Karaagac S., Schaffer T., Gunther R.W., Bucker A. Pulmonary embolism: comparison of angiography with spiral computed tomography, magnetic resonance angiography, and real-time magnetic resonance imaging. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 729–734.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200208-899oc>
 82. Oudkerk M., van Beek E.J., Wielopolski P., van Ooijen P. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet.* 2002; 359: 1643–1647.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08596-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08596-3)
 83. Vrachliotis T.G., Bis K.G., Shetty A.N., Ravikrshan K.P. Contrast-enhanced three-dimensional MR angiography of the pulmonary vascular tree. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2002; 18: 283–293.
<https://doi.org/10.1023/a:1015541931895>
 84. Kirchhof K., Welzel T., Jansen O., Sartor K. More reliable noninvasive visualization of the cerebral veins and dural sinuses: comparison of three MR angiographic techniques. *Radiology.* 2002; 224 (3): 804–810.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2243011019>
 85. Rollins N., Ison C., Reyes T., Chia J. Cerebral MR venography in children: comparison of 2D time-of-flight and gadolinium-enhanced 3D gradient-echo techniques. *Radiology.* 2005; 235 (2): 1011–1017.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2353041427>
 86. Bosmans H., Marchal G., Lukito G., Yicheng N., Wilms G., Laub G., Baert A.L. Time-of-flight MR angiography of the brain: comparison of acquisition techniques in healthy volunteers. *Am. J. Roentgenol.* 1995; 164 (1): 161–167.
<https://doi.org/10.2214/ajr.164.1.7998531>
 87. Klingebiel R., Bauknecht H.C., Bohner G., Kirsch R., Berger J., Masuhr F. Comparative evaluation of 2D time-of-flight and 3D elliptic centric contrast-enhanced MR venography in patients with presumptive cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14 (2): 139–143.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01574.x>
 88. Blatter D.D., Parker D.L., Robison R.O. Cerebral MR angiography with multiple overlapping thin slab acquisition. Part I. Quantitative analysis of vessel visibility. *Radiology.* 1991; 179 (3): 805–811.
<https://doi.org/10.1148/radiology.179.3.2027996>
 89. Gupta A., Baradaran H., Kamel H., Mangla A., Pandya A., Fodera V., Dunning A., Sanelli P.C. Intraplaque high-intensity signal on 3d time-of-flight mr angiography is strongly associated with symptomatic carotid artery stenosis. *Am. J. Neuroradiol.* 2014; 35 (3): 557–561.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.a3732>
 90. Doepp F., Würfel J.T., Pfueller C.F., Valdeuza J.M., Petersen D., Paul F., Schreiber S.J. Venous drainage in multiple sclerosis: a combined MRI and ultrasound study. *Neurology.* 2011; 77 (19): 1745–1751.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318236f0ea>
 91. Huang S.Y., Kim C.Y., Miller M.J., Gupta R.T., Lessne M.L. Abdominopelvic and lower extremity deep venous thrombosis: Evaluation with contrast-enhanced MR Venography with a blood-pool agent. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 201: 208–214. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.9611>
 92. Cantwell C.P., Craddock A., Bruzzi J., Craddock A., Bruzzi J., Fitzpatrick P. MR venography with true fast imaging with steady-state procession for suspected lower-limb deep vein thrombosis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006;



- 17: 1763–1769.
<https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000242502.40626.53>
93. Prince M.R., Grist T.M., Debatin J.F. 3D Contrast MR Angiography. 3rd ed. New York; Berlin; Heidelberg: Springer, 2003: 163–172. <https://www.springer.com>
94. Parmelee D.J., Walovitch R.C., Ouellet H.S., Lauffer R.B. Preclinical evaluation of the pharmacokinetics, biodistribution, and elimination of MS-325, a blood pool agent for magnetic resonance imaging. *Invest. Radiol.* 1997; 32 (12): 741–747.
<https://doi.org/10.1097/00004424-199712000-00004>
95. Lauffer R.B., Parmelee D.J., Dunham S.U., Ouellet H.S., Dolan R.P., Witte S., McMurry T.J., Walovitch R.C. MS-325: albumin-targeted contrast agent for MR angiography. *Radiology.* 1998; 207 (2): 529–538.
<https://doi.org/10.1148/radiology.207.2.9577506>
96. Kramer L.A., Cohen A.M., Hasan K.M., Heimbigner J.H., Barreto A.D., Brod S.A. Contrast enhanced MR venography with gadofosveset trisodium: Evaluation of the intracranial and extracranial venous system. *J. Magn. Reson.* 2014; 40 (3): 630–640. <https://doi.org/10.002/jmri.24409>
97. Hadizadeh D.R., Kukuk G.M., Fahlenkamp U.L., Pressacco J., Schäfer C., Rabe E., Koscielny A., Verrel F., Schild H.H., Willinek W.A. Simultaneous MR arteriography and venography with blood pool contrast agent detects deep venous thrombosis in suspected arterial disease. *Am. J. Roentgenol.* 2012; 198 (5): 1188–1195.
<https://doi.org/10.2214/ajr.11.7306>
98. Duan X., Ling F., Shen Y., Yang J., Xu H.Y. Venous spasm during contrast-guided axillary vein puncture for pacemaker or defibrillator lead implantation. *Europace.* 2012; 14 (7): 1008–1011. <https://doi.org/10.1093/europace/eus066>
99. Barber C.J. Central venous catheter placement for intravenous digital subtraction angiography: an assessment of technical problems and success rate. *Br. J. Radiol.* 1989; 62: 599–602.
<https://doi.org/10.1259/0007-1285-62-739-599>
100. Singh R.N., Salvoza M.I. Laminar flow due to venous valves masquerading as vein graft spasm. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1983; 9: 569–575.
<https://doi.org/10.1002/ccd.1810090606>
101. Nikolaou K., Kramer H., Grosse C., Clevert D., Dietrich O., Hartmann M., Chamberlin P., Assmann S., Reiser M.F., Schoenberg S.O. High-spatial-resolution multistation MR angiography with parallel imaging and blood pool contrast agent: initial experience. *Radiology.* 2006; 241: 861–872.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2413060053>
102. Lebowitz J.A., Rofsky N.M., Krinsky G.A., Weinreb J.C. Gadolinium-enhanced body MR venography with subtraction technique. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169 (3): 755–758. <https://doi.org/10.2214/ajr.169.3.9275892>
103. Weishaupt D., Hetzer F.H., Rühm S.G., Patak M.A., Schmidt M., Debatin J.F. Three-dimensional contrast enhanced MRI using an intravascular contrast agent for detection of traumatic intra-abdominal hemorrhage and abdominal parenchymal injuries: an experimental study. *Eur. Radiol.* 2000; 10 (12): 1958–1964.
<https://doi.org/10.1007/s003300000519>
104. Weishaupt D., Rühm S.G., Binkert C.A., Schmidt M., Patak M.A., Steybe F., McGill S., Debatin J.F. Equilibrium-phase MR angiography of the aortoiliac and renal arteries using a blood pool contrast agent. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 175 (1): 189–195.
<https://doi.org/10.2214/ajr.175.1.1750189>
105. Aschauer M., Deutschmann H.A., Stollberger R., Hausegger K.A., Obernosterer A., Schlinast H., Ebner F. Value of a blood pool contrast agent in MR venography of the lower extremities and pelvis: Preliminary results in 12 patients. *Magn. Reson. Med.* 2003; 50 (5): 993–1002.
<https://doi.org/10.1002/mrm.10607>
106. Larsson E.M., Sunden P., Olsson C.G., Debatin J., Duerinckx A.J., Baum R. MR Venography an Intravascular Contrast Agent: Results from a Multicenter Phase 2 Study of Dosage. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180 (1): 227–232.
<http://doi.org/10.2214/ajr.180.1.1800227>
107. Spinowitz B.S., Kausz A.T., Baptista J., Noble S.D., Sothirathan R., Bernardo M.V., Brenner L., Pereira B.J. Ferumoxylol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1599–1605.
<https://doi.org/10.1681/asn.2007101156>
108. Li W., Salanitri J., Tutton S., Dunkle E.E., Schnieder J.R. Lower extremity deep venous thrombosis: Evaluation with Ferumoxylol-enhanced MR Imaging and dual-contrast mechanism-eliminary experience. *Radiology.* 2007; 242: 873–881. <https://doi.org/10.1148/radiol.2423052101>
109. Hamilton B.E., Nesbit G.M., Dosa E., Gahramanov S., Rooney B., Nesbit E.G., Raines J., Neuwelt E.A. Comparative analysis of ferumoxylol and gadoteridol enhancement using T1- and T2-weighted MRI in neuroimaging. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 197 (4): 981–988.
<https://doi.org/10.2214/ajr.10.5992>
110. Singh A., Patel T., Hertel J., Bernardo M., Kausz A., Brenner L. Safety of Ferumoxylol in Patients With Anemia and CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52 (5): 907–905.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.08.001>
111. Bashir M.R., Jaffe T.A., Brennan T.V., Patel U.D., Ellis M.J. Renal transplant imaging using magnetic resonance angiography with a nonnephrotoxic contrast agent. *Transplantation.* 2013; 96: 91–96.
<https://doi.org/10.1097/tp.0b013e318295464c>
112. Shinde T.S., Lee V.S., Rofsky N.M. Three-dimensional gadolinium-enhanced MR venographic evaluation of patency of central veins in the thorax: initial experience. *J. Radiol.* 1999; 213: 555–560.
<https://doi.org/10.1148/radiology.213.2.r99nv27555>
113. Lebowitz J.A., Rofsky N.M., Krinsky G.A., Weinreb J.C. Gadolinium-enhanced body MR venography with subtraction technique. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 755–758. <https://doi.org/10.2214/ajr.169.3.9275892>
114. Fraser D.G., Moody A.R., Davidson I.R., Martel A.L., Morgan P.S. Deep venous thrombosis: Diagnosis by using venous enhanced subtracted peak arterial MR Venography versus conventional venography. *Radiology.* 2003; 226: 812–820. <https://doi.org/10.1148/radiol.2263012205>
115. Du J., Thornton F., Mistretta C., Grist T.M. Dynamic MR venography: An intrinsic benefit of time-resolved MR angiography. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2006; 24 (2): 922–927. <https://doi.org/10.1002/jmri.20716>
116. Ruehm S.G., Wiesner W., Debatin J.F. Pelvic and Lower Extremity Veins: Contrast-enhanced Three-dimensional MR Venography with a Dedicated Vascular Coil-Initial Experience. *J. Radiol.* 2000; 215 (2): 421–427.
<https://doi.org/10.1148/radiology.215.2.r00ap27421>
117. Ruehm S.G., Wiesner W., Debatin J.F. Direct contrast-enhanced 3D MR venography. *J. Eur. Radiol.* 2001; 11 (1): 102–112. <https://doi.org/10.1007/s003300000586>



118. Ruehm S.G. MR Venography. Chapter in Book: Magnetic Resonance Angiography. Springer, 2005: 3–22. ISBN 88-470-0266-4. <https://www.springer.com>
119. Gurel S., Karavas E., Buharalioglu Y., Daglar B. [Gurel K., Gurel S., Karavas E., Buharalioglu Y., Daglar B. Direct contrast-enhanced MR venography in the diagnosis of May-Thurner Syndrome. *Eur. J. Radiol.* 2011; 80 (2): 533–536. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.04.033A>].
120. Yin-Chen H., Yao-Kuang H., Li-Sheng H., Pang-Yen C., Chen-Wei C. Using non-contrast-enhanced magnetic resonance venography for the evaluation of May–Thurner syndrome in patients with renal insufficiency. *Medicine.* 2019; 98 (52): 18427. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018427>.
121. Girardi M., Kay J., Elston D.M., Leboit P.E., Abu-Alfa A., Cowper S.E. Nephrogenic systemic fibrosis: clinico-pathological definition and workup recommendations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65 (6): 1095–1106.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.041>
122. Ramalho J, Castillo M, AIObaidy M, Nunes RH, Ramalho M, Dale BM et al. High signal intensity in globus pallidus and dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: evaluation of two linear gadolinium-based contrast agents. *Radiology.* 2015; 276: 836–844. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.041>
123. Bae S., Lee H.J., Han K., Park Y.W., Choi Y.S., Ahn S.S., Kim J., Lee S.K. Gadolinium deposition in the brain: association with various GBCAs using a generalized additive model. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (8): 3353–3361. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4724-5>
124. Abu-Alfa A.K. Nephrogenic Systemic Fibrosis and Gadolinium Based Contrast Agents. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2011; 18 (3): 188–198. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2011.03.001>
125. Bjarnason H. Direct contrast venography. Book Chapter in Handbook of Venous and Lymphatic Disorders. 4th ed. Guidelines of the American Venous Forum by ed: Glovezki P. 2017: 169–176. <https://doi.org/10.1201/9781315382449-15>
126. Stein P.D. Ascending CT-Venography and Venous Phase CT-Venography for Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. Book Chapter in Pulmonary Embolism 3th ed. Wiley, 2016: 250–254. ISBN 9781119039082. <https://doi.org/10.1002/9781119039112.ch51>

Для корреспонденции*: Санников Александр Борисович – 600031 Владимир, а/я 14. Тел.: 8-999-776-47-73. E-mail: aliplast@mail.ru

Шайдаков Евгений Владимирович – доктор мед. наук, профессор ФГБУН “Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой” РАН, президент Санкт-Петербургской ассоциации флебологов (SPSP), Санкт-Петербур. <https://orcid.org/0000-0002-7260-4968>. E-mail: evgeny-shaydakov@gmail.com

Санников Александр Борисович – канд. мед. наук, заместитель главного врача, сосудистый хирург Клиники инновационной диагностики “Медика”, Владимир; доцент кафедры дополнительного профессионального образования специалистов здравоохранения РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>. E-mail: aliplast@mail.ru

Емельяненко Владимир Михайлович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дополнительного профессионального образования специалистов здравоохранения РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0909-1693>. E-mail: vla05@yandex.ru

Крюкова Людмила Николаевна – врач-рентгенолог кабинета МРТ Клиники инновационной диагностики “Медика”, Владимир. <https://orcid.org/0000-0001-5128-5075>. E-mail: masha1ivanova@yandex.ru

Баранова Анна Евгеньевна – врач-рентгенолог кабинета МРТ Клиники инновационной диагностики “Медика”, Владимир. <https://orcid.org/0000-0002-2448-4885>. E-mail: annashik.baranova@mail.ru

Рачков Михаил Александрович – врач-рентгенолог кабинета КТ Клиники инновационной диагностики “Медика”, Владимир. <https://orcid.org/0000-0002-7674-8221>. E-mail: rachkoff@gmail.com

Contact*: Aleksandr B. Sannikov – mailbox 14, 600031, Vladimir, Russian Federation. Phone: +7-999-776-47-73. E-mail: aliplast@mail.ru

Evgenij V. Shajdakov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Bekhterev Institute of human brain of the Russian Academy of Sciences (RAS); President of the Saint Petersburg Association of Phlebologists (SPSP), Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-7260-4968>. E-mail: evgenyshaydakov@gmail.com

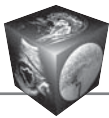
Aleksandr B. Sannikov – Cand. of Sci. (Med.), assistant of chief physician, vascular surgeon of the Clinic of Innovative Diagnostics “Medika”, Vladimir; assistant of professor of the Department of additional professional education of health professionals of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>. E-mail: aliplast@mail.ru

Vladimir M. Emelyanenko – Doct. of Sci. (Med.), Professor, chief of the department of additional professional education of health professionals of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-0909-1693>. E-mail: vla05@yandex.ru

Lyudmila N. Kryukova – radiologist of the MRI office of the Clinic of Innovative Diagnostics “Medika”, Vladimir. <https://orcid.org/0000-0001-5128-5075>. E-mail: masha1ivanova@yandex.ru

Anna E. Baranova – radiologist of the MRI office of the Clinic of Innovative Diagnostics “Medika”, Vladimir. <https://orcid.org/0000-0002-2448-4885>. E-mail: annashik.baranova@mail.ru

Mihail A. Rachkov – radiologist of the CT office of the Clinic of Innovative Diagnostics “Medika”, Vladimir. <https://orcid.org/0000-0002-7674-8221>. E-mail: rachkoff@gmail.com



Сердце и сосуды | Heart and vessels

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

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-855>

Фиброма межжелудочковой перегородки с двусторонней обструкцией выходных трактов желудочков

© Карпухин В.Г.*, Парамонова Т.И.

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Пенза; 440071 Пенза, ул. Стасова, д. 6, Российская Федерация

Фиброма сердца составляет около 5% всех первичных новообразований и в 80% случаев регистрируется у детей. Наиболее часто поражаются желудочки или межжелудочковая перегородка (МЖП), в половине случаев опухоль имеет внутрисердечный характер роста. Расположение и размер опухоли определяют клиническую картину и прогноз заболевания. Наиболее неблагоприятным является поражение МЖП, поскольку вызывает обструкцию выходного тракта одного из желудочков. Локализуясь в МЖП, может вовлекать проводящую систему сердца, тем самым увеличивая риск внезапной смерти.

Представлено ретроспективное исследование случая фибромы сердца у ребенка в возрасте 4,5 мес, подтвержденной методами эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии и успешно оперированной в ФЦССХ г. Пензы. Опухоль больших размеров, локализуясь в МЖП, вызвала нетипичную обструкцию одновременно выходных трактов обоих желудочков. В отечественной и зарубежной литературе описываются нарушения гемодинамики только одного из желудочков, и нами не было найдено ни одного случая с одновременной обструкцией обоих трактов. Показана возможность МРТ в диагностике опухолей сердца.

Ключевые слова: фиброма сердца, межжелудочковая перегородка, выходные тракты желудочков, МРТ сердца**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.****Для цитирования:** Карпухин В.Г., Парамонова Т.И. Фиброма межжелудочковой перегородки с двусторонней обструкцией выходных трактов желудочков. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 140–146.<https://doi.org/10.24835/1607-0763-855>**Поступила в редакцию:** 24.01.2020.**Принята к печати:** 24.11.2020.**Опубликована online:** 22.03.2021.

Fibroma of the interventricular septum with bilateral obstruction of the ventricular outflow/tracts

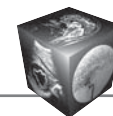
© Vyacheslav G. Karpukhin*, Tatyana I. Paramonova

Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Penza; 6, Stasova str., Penza, 440071, Russian Federation

Heart fibroma accounts for about 5% of all primary neoplasms and is registered in children in 80% of cases. The ventricles or interventricular septum (IVS) are most often affected; in half of cases, the tumor has intracavitary growth. The clinical picture of the disease and its prognosis depend on the size and location of the tumor. The most unfavorable is the defeat of the IVS, since it causes obstruction of the output tract of one of the ventricles. Being localized in IVS, can involve a conducting system of heart, thereby increasing risk of sudden death.

A retrospective study of a case of cardiac fibroma in a child aged 4.5 months, confirmed by echocardiography, magnetic resonance imaging and successfully operated on in the Central Federal District Center of Penza, is presented. A large tumor, localized in the IVS, caused atypical obstruction of the outflow tracts of both ventricles simultaneously. In the domestic and foreign literature, hemodynamic disturbances of only one of the ventricles are described, and we did not find a single case with simultaneous obstruction of both tracts. The possibility of MRI in the diagnosis of heart tumors has been shown.

Keywords: heart fibroma, interventricular septum, ventricular outflow tracts, heart MRI**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.



For citation: Karpukhin V.G., Paramonova T.I. Fibroma of the interventricular septum with bilateral obstruction of the ventricular outflow/tracts. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 140–146.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-855>

Received: 24.01.2020.

Accepted for publication: 24.11.2020.

Published online: 22.03.2021.

Введение

Фиброма сердца составляет около 5% всех первичных опухолей сердца и более чем в 80% случаев встречается у детей [1–5]. Фибромой поражаются любые отделы сердца, но наиболее часто желудочки или межжелудочковая перегородка (МЖП), причем в половине наблюдений опухоль имеет внутрисполостной характер роста [6–10]. При поражении МЖП вызывает, как правило, обструкцию одного из трактов желудочков.

Фибромы сердца отличаются медленным инвазивным ростом. Клиническая картина заболевания и его прогноз зависят от размера и расположения опухоли. Достигнув больших размеров, фиброма может быть причиной неконтролируемой застойной сердечной недостаточности и часто, вовлекая в процесс проводящую систему сердца, может приводить к нарушениям ритма и проводимости, увеличивая риск внезапной смерти, особенно при расположении опухоли в МЖП [11, 3, 12–15].

Целью нашего сообщения является демонстрация случая прижизненной диагностики и успешного оперативного лечения фибромы больших размеров в МЖП. Особенность локализации и размеры опухоли вызвали нетипичную обструкцию одновременно выходных трактов обоих желудочков. В отечественной и зарубежной литературе описываются нарушения гемодинамики только одного из желудочков и ни одного случая с одновременной обструкцией обоих трактов. Показана возможность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в оценке анатомических особенностей новообразования, его пространственных взаимоотношениях с окружающими структурами, влияющих на выбор тактики хирургического лечения.

Цель исследования

Показать возможности МРТ в выявлении и дифференциальной диагностике объемных новообразований сердца.

Материал и методы

Ретроспективно изучен случай редкой сердечной патологии – фибромы сердца с локализацией в МЖП, вызывающей одновременно обструкцию выходных трактов обоих желудочков.

Диагноз предположен при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ). Окончательная наглядная визуализация и дифференциальная диагностика была проведена только методом МРТ. Исследо-

вание выполнялось на аппарате Siemens Magnetom Avanto напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Сканирование проводилось согласно стандартному протоколу. Использованы T1- и T2-взвешенные изображения (T1-WS, T2-WS), импульсная последовательность “градиентное эхо” (GE), режим жироподавления и динамический режим (Cine-SSFP) в стандартных проекциях [16–19]. Для дифференциальной диагностики использовали сканирование с контрастным усилением. В качестве контрастного вещества (КВ) использовался омнискан (0,2 мл/кг) с болюсным введением автоматическим инъектором со скоростью 3,5 мл/с. Наличие и характер накопления КВ оценивались в раннюю и позднюю отсроченную фазы контрастирования [20, 21].

На основании полученных изображений на рабочей станции в программе Argus (Siemens) производилась плоскостная реконструкция (MPR) с целью наглядной демонстрации новообразования.

Было выполнено сканирование головного мозга в режимах T1, T2 и flair с целью исключения наличия туберозного склероза и дополнительной дифференциальной диагностики с рабдомиомой сердца.

Был выполнен поиск и анализ научной литературы по лучевой диагностике новообразований сердца и клинических примеров данной формы неоплазмы – фибромы с нетипичной для данного вида опухолей одновременной обструкцией выходных трактов обоих желудочков.

Клиническое наблюдение

Больной П., 4,5 мес, был направлен на лечение в “Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии” г. Пензы в марте 2016 г. Предварительный диагноз “объемное образование межжелудочковой перегородки” был поставлен в роддоме методом ультразвуковой диагностики. Масса тела при рождении 3 750 гр, отставания в развитии не наблюдалось.

По данным ЭхоКГ определялось объемное образование 2,6 × 1,5 × 2,1 см, встроенное в структуру базальных и средних отделов МЖП, плотно прилегающее к аорте. Данное новообразование вызывало обструкцию в выходном тракте как левого, так и правого желудочка (25 и 32 мм рт.ст. соответственно). Других патологических изменений в сердце не выявлено.

Для более точной оценки взаимоотношения анатомических структур сердца и новообразования, уточне-

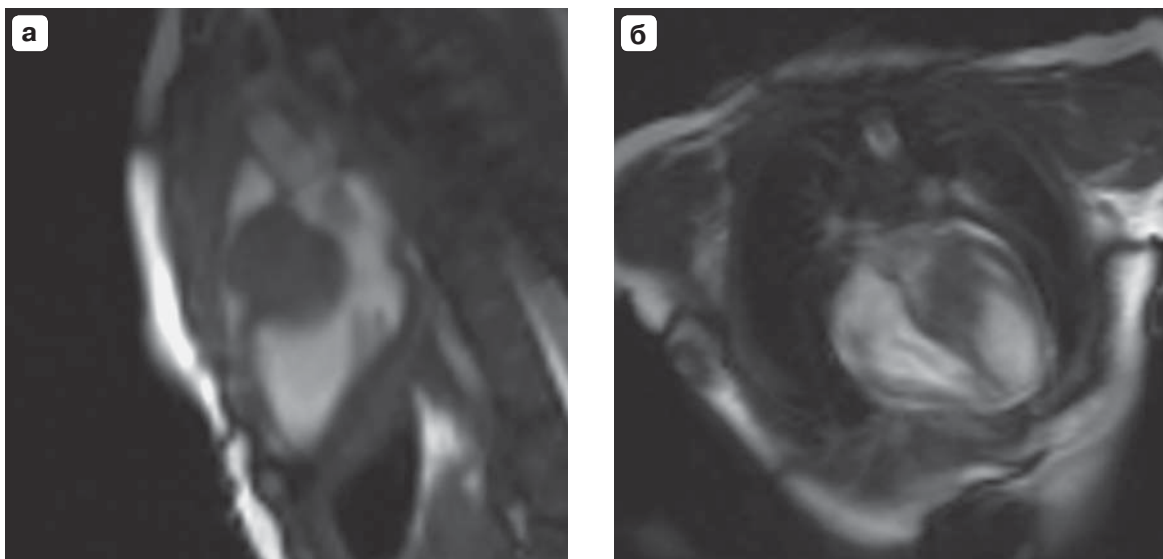
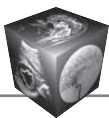


Рис. 1. Фиброма межжелудочковой перегородки. **а** – диастола желудочков, Cine-SSFP-последовательность, проекция выходного тракта левого желудочка; **б** – диастола желудочков, Cine-SSFP-последовательность, четырехкамерная проекция.

Fig. 1. Fibroma of the interventricular septum. **a** – ventricular diastole, Cine-SSFP sequence, projection of the LV outflow tract; **b** – ventricular diastole, Cine-SSFP sequence, four-chamber projection.

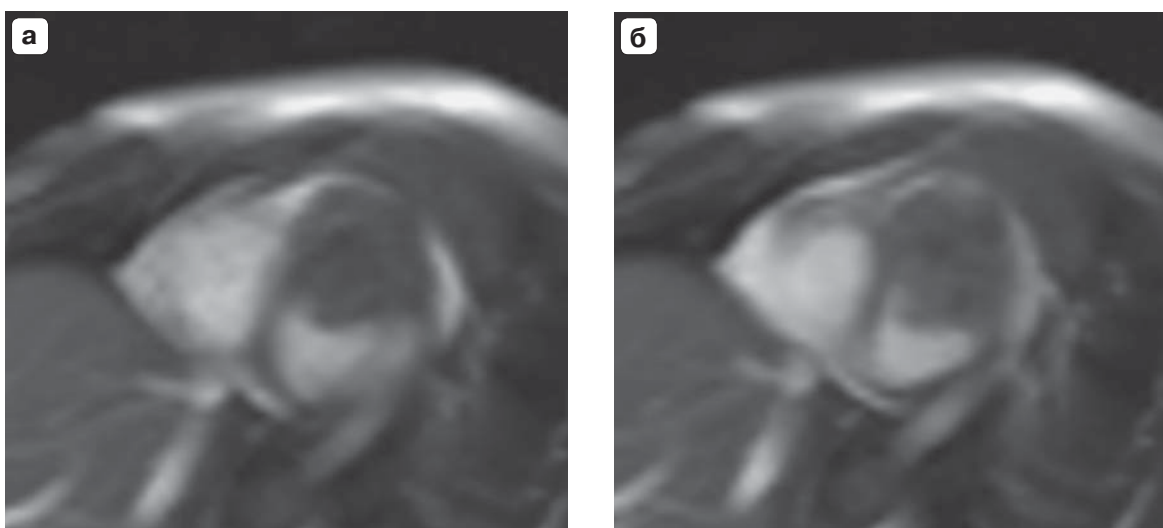


Рис. 2. Фиброма межжелудочковой перегородки. **а** – диастола желудочков, Cine-SSFP-последовательность, проекция по короткой оси левого желудочка; **б** – систола желудочков, Cine-SSFP-последовательность, проекция по короткой оси левого желудочка.

Fig. 2. Fibroma of the interventricular septum. **a** – ventricular diastole, Cine-SSFP sequence, projection along the LV short axis; **b** – ventricular systole, Cine-SSFP sequence, projection along the LV short axis.

ния его размера и характера была выполнена МРТ сердца с контрастированием. По данным МРТ в базальном и среднем отделах МЖП интрамурально располагалось объемное образование размерами $2,4 \times 2,2 \times 1,8$ см. Динамический Cine-SSFP-режим позволил четко визуализировать новообразование и оценить его пространственное взаимоотношение с окружающими анатомическими структурами (рис. 1, 2). Нарушения сократительной функции левого желудочка и клапанного аппарата сердца не выявлено. Однако отмечалось ускорение кровотока в области выходных трактов обоих желудочков вследствие их частичной обструкции. На T1- и T2-WS, характер МР-сигнала практически соответствовал МР-сигналу от миокарда. В режиме жироподавления изме-

ческими структурами (рис. 1, 2). Нарушения сократительной функции левого желудочка и клапанного аппарата сердца не выявлено. Однако отмечалось ускорение кровотока в области выходных трактов обоих желудочков вследствие их частичной обструкции. На T1- и T2-WS, характер МР-сигнала практически соответствовал МР-сигналу от миокарда. В режиме жироподавления изме-

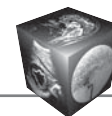


Рис. 3. Фиброма межжелудочковой перегородки. Макропрепарат представлен семью фрагментами.
Fig. 3. Fibroma of the interventricular septum. The gross specimen is presented in seven fragments.

нения МР-сигнала не отмечалось. Предположительно новообразование соответствовало фиброме или рабдомиоме с непичной для данного вида опухоли локализации. При последующем сканировании головного мозга туберозный склероз, сочетающийся в 60% случаев с рабдомиомой сердца, не был выявлен, что позволило предположить с большей долей вероятности наличие фибромы.

Ребенок был прооперирован в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза) в апреле 2016 г. Интраоперационно при пальпации определялось плотное образование, распространяющееся вдоль межжелудочковой борозды. Определялся экспансивный рост новообразования изнутри МЖП. Опухоль значительно выдавалась в полость как левого, так и правого желудочка, вызывая деформацию их выводных отделов. Из-за больших размеров опухоль была иссечена в несколько приемов несколькими фрагментами до основания с сохранением подлежащего эндокарда. В последующем была выполнена реконструкция МЖП с укреплением заплатой, а также выполнена пластика ствола легочной артерии и выводного отдела правого желудочка заплатой из ксеноперикарда.

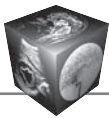
Послеоперационный период протекал без особенностей. После операции было выполнено контрольное ультразвуковое исследование сердца. Дополнительных образований на МЖП не выявлено, клапаны были интактны. На 19-й день после операции ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога.

Операционный материал был отправлен в патологоанатомическую лабораторию (рис. 3). Морфологическая картина соответствовала доброкачественной неэпителиальной опухоли – фиброме.

Обсуждение

По данным проведенных аутопсий сердца у детей и подростков среди первичных новообразований фиброма является второй по частоте выявляемости. Поскольку фибромы, как правило, растут в течение нескольких лет, подавляющее (более 2/3) число случаев – это дети в возрасте до 2 лет. В ряде сообщений зарубежных авторов указывается на связь двух патологий: фибромы сердца и синдрома Горлина [2]. Однако ее частота до конца неизвестна, что связано с трудностями ранней диагностики.

Фиброма может поражать любые отделы сердца. Однако чаще всего локализуется в стенке правых камер сердца и МЖП. Реже вовлекаются стенки левого желудочка и крайне редко фиброма поражает левое предсердие. По локализации в миокарде выделяют интрамуральные, эпикардальные и смешанные формы фибром. Первые вызывают дисторсию коронарных артерий, для эпикардальных форм характерна неоваскуляризация. Достигая гигантских размеров и локализуясь в МЖП, новообразование занимает всю ее мышечную часть и переходит на свободные стенки желудочков: чаще на переднюю стенку правого



и заднюю стенку левого желудочка. При этом возникающие нарушения гемодинамики обусловлены преимущественным поражением правого или левого желудочка [5]. В представленном нами случае опухоль больших размеров, локализуясь в МЖП, вызывала нетипичную обструкцию одновременно выходных трактов обоих желудочков.

Поскольку фибромы растут до двухлетнего возраста (а после семи лет возможен обратный регресс), в ряде случаев заболевание может оставаться бессимптомным в течение многих лет. Однако чаще характерным клиническим признаком фибром являются различные формы нарушения ритма, риск возникновения которых выше при вовлечении в опухолевый процесс МЖП и правой атриовентрикулярной борозды. При этом основной генез возникновения аритмий обусловлен объемным воздействием опухоли как на проводящие пути, так и на коронарные артерии сердца. Именно поэтому аритмии при фибромах сердца характеризуются большой вариабельностью и усугубляют сократительную функцию желудочков [21–26].

По данным зарубежных авторов, большинство детей умирают внезапно в возрасте до 1 года, иногда даже без каких-либо предшествующих клинических проявлений. Высокую частоту внезапной смерти определяют как аритмии, так и наступившие при обструкции тяжелые нарушения гемодинамики [19–23]. Поэтому, будучи гистологически доброкачественным новообразованием, по клиническим проявлениям фиброма протекает злокачественно.

Заключение

MPT позволяет в одном обследовании визуализировать фибромы сердца, изучить индивидуальные морфологические особенности новообразования, детально оценить и продемонстрировать его топографию, что помогает принятию хирургического решения.

Участие авторов

Парамонова Т.И. – концепция и дизайн исследования.

Карпукхин В.Г. – проведение исследования, написание текста, подготовка и редактирование текста, подготовка, создание опубликованной работы.

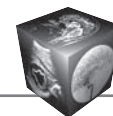
Authors' participation

Paramonova T.I. – concept and design of the study.

Karpukhin V.G. – conducting research, writing text, text preparation and editing, preparation and creation of the published work.

Список литературы

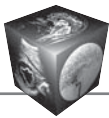
1. Волколаков Я.В., Егоров Г.Н., Хениня Р.Л. Диагностика первичных опухолей сердца. *Кардиология*. 1987; 27 (6): 100–101.
2. Parmley L.F., Salley R.K., William J.P., Head 3rd G.B. The clinical spectrum of cardiac fibroma with diagnostic and surgical consideration: noninvasive imaging enhances management. *Ann. Thorac. Surg.* 1988; 45: 455–465. [http://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)90028-5](http://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)90028-5)
3. Burke A.P., Rosado-de-Christenson M., Templeton P.A., Virmani R. Cardiac fibroma: Clinicopathologic correlates and surgical treatment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 108 (5): 862–870. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7967668/>
4. Henaine R., Adam E., Azarnoush K., Yashimura N., Cannesson M., Millon A. et al. Is subtotal resection of a right ventricular fibroma a valid surgical option? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 137 (1): e32–e34. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.05.062>.
5. Padalino M.A., Vida V.L., Boccuzzo G., Tonello M., Sarris G.E., Berggren H., et al. Surgery for primary cardiac tumors in children: early and late results in a multicenter European Congenital Heart Surgeons Association study. *Circulation*. 2012; 126: 22–30. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037226>
6. Петровский Б.В., Нечаенко М.А. Опухоли сердца. Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1997; 2: 382–404.
7. Freedom R.M., Lee K.J., McDonald C., Taylor G. Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. *Pediatr. Cardiol.* 2000; 21 (4): 299–316. <http://doi.org/10.1007/s002460010070>
8. Isaacs H. Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr. Cardiol.* 2004; 25: 252–273. <http://doi.org/10.1007/s00246-003-0590-4>
9. Burke A., Virmani R. Pediatric heart tumors. *Cardiovasc. Pathol.* 2008; 17: 193–198. <http://doi.org/10.1016/j.carpath.2007.08.008>
10. Torimitsu S., Nemoto T., Wakayama M., Okubo Y., Yokose T., Kitahara K., Ozawa T., Nakayama H., Shinozaki M., Sasai D., Ishiwatari T., Takuma K., Shibuya K. Literature survey on epidemiology and pathology of cardiac fibroma. *Eur. J. Med. Res.* 2012; 17:5. <http://doi.org/10.1186/2047-783X-17-5>
11. McAllister H. A., Fenoglio J.J. Tumor of cardiovascular system. Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute Of Pathology. Washington, 1977.
12. Beghetti M., Gow R.M., Haney I., Mawson J., Williams W.G., Freedom R.M. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am. Heart J.* 1997; 134 (6): 1107–1114. [http://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70032-2](http://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70032-2)
13. Grinda J.M., Mace L., Dervanian P., Neveux J.Y. Obstructive right ventricular cardiac fibroma in an adult. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 1998; 13: 319–321. [http://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00003-7](http://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00003-7)
14. Chen Y., Sun J., Chen W., Peng Y., An Q. Thirddegree atrioventricular block in an adult with a giant cardiac fibroma. *Circulation*. 2013; 127: 522–524. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131417>.
15. Бокерия Л.А., Малашенков А.И., Кавсадзе В.Э., Серов Р.А. Кардиоонкология. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2003/ 250 с.
16. Беленков Ю.Н., Синицин В.Е., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов. М.: Видар, 1997. 144 с.



17. Телен М., Эрбел Р., Крейтнер К-Ф., Баркхаузен Й. Лучевые методы диагностики болезней сердца. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 408 с.
18. Bogaert J., Dymarkowski S., Taylor A.M. Clinical Cardiac MRI. Springer, 2005. 549 p.
19. Buckley O., Madan R., Kwong R., Rybicki F.J., Hunsaker A. Cardiac Masses, Part 1: Imaging Strategies and Technical Consideration. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 197:837–841. <http://doi.org/10.2214/AJR.10.7260>
20. Buckley O., Madan R., Kwong R., Rybicki F.J., Hunsaker A. Cardiac Masses, Part 2: Key Imaging Features for Diagnosis and Surgical Planning. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 197:842–851. <http://doi.org/10.2214/AJR.11.6903>
21. Burke A., Virmani R. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Heart and Great Vessels. Armed Forces Institute of Pathology. 1996. 231 p.
22. Pittman S., Sethi P., Flavell R.R., Pampaloni M.H. Cardiac Fibroma. An Uncommon Cause of a Fixed Defect on Myocardial Perfusion Imaging. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (2): e56–e58. <http://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001924>
23. Picarelli D., Leone R., Surraco J.L., Fernandez N., Antelo M., Grela C., Speyer J., Bianchi D., Rios M., Chiesa P. Complete Resection of a Right-Sided Interventricular Septal Fibroma. *Wld J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* 2018; 9 (2): 242–243. <http://doi.org/10.1177/2150135117747830>
24. Zheng X.J., Song B. Left ventricle primary cardiac fibroma in an adult: A case report. *Oncol. Lett.* 2018; 16 (4): 5463–5465. <http://doi.org/10.3892/ol.2018.9260>
25. Xu Z.H., Wu Q.Y., Li H.Y., Xue H., Zhang M.K., Jin Y.Q. Surgical Treatment of Large Left Ventricular Fibroma in Children. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017; 130 (14): 1737–1738. <http://doi.org/10.4103/0366-6999.209901>
26. Jones J.P., Ramcharan T., Chaudhari M., Bhole V., Mcleod K., Sadagopan S., Uzun O., Parry A., Till J., McMahon C.J., Stuart A.G., Walsh M.A. Ventricular fibromas in children, arrhythmia risk, and outcomes: A multicenter study. *Heart Rhythm.* 2018; 15 (10): 1507–1512. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.018>
6. Petrovsky B.V., Nechaenko M.A. Tumors of the heart. Diseases of the heart and blood vessels: A guide for doctors. Ed. E.I. Chazov. M.: Medicine, 1997; 2: 382–404. (In Russian)
7. Freedom R.M., Lee K.J., McDonald C., Taylor G. Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. *Pediatr. Cardiol.* 2000; 21 (4): 299–316. <http://doi.org/10.1007/s002460010070>
8. Isaacs H. Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr. Cardiol.* 2004; 25: 252–273. <http://doi.org/10.1007/s00246-003-0590-4>
9. Burke A., Virmani R. Pediatric heart tumors. *Cardiovasc. Pathol.* 2008; 17: 193–198. <http://doi.org/10.1016/j.carpath.2007.08.008>
10. Torimitsu S., Nemoto T., Wakayama M., Okubo Y., Yokose T., Kitahara K., Ozawa T., Nakayama H., Shinozaki M., Sasai D., Ishiwatari T., Takuma K., Shibuya K. Literature survey on epidemiology and pathology of cardiac fibroma. *Eur. J. Med. Res.* 2012; 17:5. <http://doi.org/10.1186/2047-783X-17-5>
11. McAllister H. A., Fenoglio J.J. Tumor of cardiovascular system. Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute Of Pathology. Washington, 1977.
12. Beghetti M., Gow R.M., Haney I., Mawson J., Williams W.G., Freedom R.M. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am. Heart J.* 1997; 134 (6): 1107–1114. [http://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70032-2](http://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70032-2)
13. Grinda J.M., Mace L., Dervanian P., Neveux J.Y. Obstructive right ventricular cardiac fibroma in an adult. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 1998; 13: 319–321. [http://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00003-7](http://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00003-7)
14. Chen Y., Sun J., Chen W., Peng Y., An Q. Thirddegree atrioventricular block in an adult with a giant cardiac fibroma. *Circulation.* 2013; 127: 522–524. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131417>
15. Bockeria L.A., Malashenkov A.I., Kavsadze V.E., Serov R.A. Cardio-oncology. M.: Publishing house NTSSKh im. A.N.Bakuleva RAMS, 2003. 250 p. (In Russian)
16. Belenkov Yu.N., Sinitsin V.E., Ternovoy S.K. Magnetic resonance imaging of the heart and blood vessels. Moscow: Vidar, 1997. 144 p. (In Russian)
17. Telen M., Erbel R., Kreitner K-F, Barkhausen J. Radiation methods for diagnosing heart disease. M.: MEDpress-inform, 2011. 408 p. (In Russian)
18. Bogaert J., Dymarkowski S., Taylor A.M. Clinical Cardiac MRI. Springer, 2005. 549 p.
19. Buckley O., Madan R., Kwong R., Rybicki F.J., Hunsaker A. Cardiac Masses, Part 1: Imaging Strategies and Technical Consideration. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 197:837–841. <http://doi.org/10.2214/AJR.10.7260>
20. Buckley O., Madan R., Kwong R., Rybicki F.J., Hunsaker A. Cardiac Masses, Part 2: Key Imaging Features for Diagnosis and Surgical Planning. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 197:842–851. <http://doi.org/10.2214/AJR.11.6903>
21. Burke A., Virmani R. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Heart and Great Vessels. Armed Forces Institute of Pathology. 1996. 231 p.
22. Pittman S., Sethi P., Flavell R.R., Pampaloni M.H. Cardiac Fibroma. An Uncommon Cause of a Fixed Defect on Myocardial Perfusion Imaging. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (2): e56–e58. <http://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001924>

References

1. Volkolakov Ya.V., Egorov G.N., Heninya R.L. Diagnosis of primary heart tumors. *Cardiology.* 1987; 27 (6): 100–101. (In Russian)
2. Parmley L.F., Salley R.K., William J.P., Head 3rd G.B. The clinical spectrum of cardiac fibroma with diagnostic and surgical consideration: noninvasive imaging enhances management. *Ann. Thorac. Surg.* 1988; 45: 455–465. [http://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)90028-5](http://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)90028-5)
3. Burke A.P., Rosado-de-Christenson M., Templeton P.A., Virmani R. Cardiac fibroma: Clinicopathologic correlates and surgical treatment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 108 (5): 862–870. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7967668/>
4. Henaine R., Adam E., Azarnoush K., Yashimura N., Cannesson M., Millon A. et al. Is subtotal resection of a right ventricular fibroma a valid surgical option? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 137 (1): e32–e34. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.05.062>
5. Padalino M.A., Vida V.L., Boccuzzo G., Tonello M., Sarris G.E., Berggren H., et al. Surgery for primary cardiac tumors in children: early and late results in a multicenter European Congenital Heart Surgeons Association study.



23. Picarelli D., Leone R., Surraco J.L., Fernandez N., Antelo M., Grela C., Speyer J., Bianchi D., Rios M., Chiesa P. Complete Resection of a Right-Sided Interventricular Septal Fibroma. *Wld J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* 2018; 9 (2): 242–243. <http://doi.org/10.1177/2150135117747830>
24. Zheng X.J., Song B. Left ventricle primary cardiac fibroma in an adult: A case report. *Oncol. Lett.* 2018; 16 (4): 5463–5465. <http://doi.org/10.3892/ol.2018.9260>
25. Xu Z.H., Wu Q.Y., Li H.Y., Xue H., Zhang M.K., Jin Y.Q. Surgical Treatment of Large Left Ventricular Fibroma in Children. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017; 130 (14): 1737–1738. <http://doi.org/10.4103/0366-6999.209901>
26. Jones J.P., Ramcharan T., Chaudhari M., Bhole V., Mcleod K., Sadagopan S., Uzun O., Parry A., Till J., McMahon C.J., Stuart A.G., Walsh M.A. Ventricular fibromas in children, arrhythmia risk, and outcomes: A multicenter study. *Heart Rhythm.* 2018; 15 (10): 1507–1512. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.018>

Для корреспонденции*: Карпухин Вячеслав Геннадьевич – 440071 Пенза, ул. Стасова, 6. Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России. E-mail: slava-k2@yandex.ru

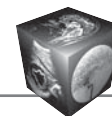
Карпухин Вячеслав Геннадьевич – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ “Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии” Минздрава России, Пенза. <https://orcid.org/0000-0002-7339-0957>

Парамонова Татьяна Иннокентьевна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, заведующая отделением лучевой диагностики ФГБУ “Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии” Минздрава России, Пенза. <https://orcid.org/0000-0002-0067-801X>

Contact*: Vyacheslav G. Karpukhin – 6, Stasova str., Penza, 440071, Russian Federation. E-mail: slava-k2@yandex.ru

Vyacheslav G. Karpukhin – roentgenologist of radiology department of Federal Centre for Cardiovascular Surger, Penza, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7339-0957>

Tatyana I. Paramonova – Cand. of Sci. (Med.), roentgenologist, chief of radiology department of Federal Centre for Cardiovascular Surger, Penza, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0067-801X>



Феномен “несоответствия” режимов T2 и T2-FLAIR как нейровизуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитом

© Беляев А.Ю. *, Усачев Д.Ю., Пронин И.Н., Баталов А.И.,
Афандиев Р.М., Галстян С.Г.

ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России; 125047 Москва,
4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, Российская Федерация

Цель исследования: оценка релевантности феномена несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR (T2-FLAIR mismatch) в качестве предиктора генетического профиля анапластических астроцитом, в том числе накапливающих контрастный препарат при МРТ-исследовании.

Материал и методы. Ретроспективно были проанализированы МР-изображения 242 пациентов, проходивших лечение в ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России с диагнозом “анапластическая астроцитома” или “анапластическая олигодендроглиома”, тремя нейрорентгенологами на предмет выявления признака T2-FLAIR mismatch и наличия/отсутствия гомогенного повышенного сигнала на T2-изображениях. Пациенты были включены в основную группу только в случае единого мнения всех трех специалистов относительно названных особенностей изображений опухоли.

Результаты. Признак T2-FLAIR mismatch был выявлен у 23 пациентов, у 8 из них опухоль накапливала контрастный препарат при МР-исследовании, в том числе в 3 случаях – выраженно. Возраст пациентов в подгруппе с признаком T2-FLAIR mismatch был достоверно ниже, чем в основной группе (34 года против 42,7 года), как и доля пациентов с контрастируемыми опухолями (36,4% против 55,8%); при этом процент опухолей, выраженно контрастирующихся по МРТ, оказался сопоставим (37,5% против 46,7%).

Заключение. Результаты нашего исследования подтверждают релевантность феномена T2-FLAIR mismatch в оценке анапластических астроцитом, в том числе накапливающих контрастный препарат, как высокоспецифичного неинвазивного биомаркера генетического профиля опухоли. Полученные данные в ряде случаев позволяют изменить подход к дооперационной диагностике и планированию лечения для определенной части пациентов с анапластическими астроцитомами.

Ключевые слова: признак T2-FLAIR mismatch, анапластические астроцитомы, контрастное усиление

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Беляев А.Ю., Усачев Д.Ю., Пронин И.Н., Баталов А.И., Афандиев Р.М., Галстян С.Г. Феномен “несоответствия” режимов T2 и T2-FLAIR как нейровизуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитом. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 147–158. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-959>

Поступила в редакцию: 30.10.2020.

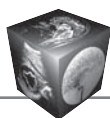
Принята к печати: 11.02.2021.

Опубликована online: 22.03.2021.

T2/T2-FLAIR mismatch sign as a predictive biomarker for anaplastic astrocytoma genetic profile

© Artem Y. Belyaev*, Dmitry Y. Usachev, Igor' N. Pronin, Artem I. Batalov,
Ramin M. Afandiev, Suzanna A. Galstyan

Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16, 4rd Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russian Federation



The aim of the study was to assess T2/T2-FLAIR mismatch phenomenon as a predictor of particular genetic profile in the anaplastic astrocytoma group, including those tumors demonstrating contrast enhancement on MRI.

Materials and methods. It is a retrospective study. All MR images were anonymized.

MRI analysis. We studied 242 MRIs of patients with anaplastic astrocytomas (AA) and anaplastic oligodendrogliomas (AO) who were surgically treated at Burdenko Neurosurgery Center from 01.01.2017 to 31.12.2019. Among 242 patients we identified 23 (9.5%) whose MRI fulfilled the criteria for T2/FLAIR mismatch sign. The images were studied by 3 experienced neuroradiologist and patients were allocated to the T2/FLAIR mismatch group only upon consensus. Readers evaluated T2WI and FLAIR sequences of each MRI examination. They determined the following characteristics of the tumours, using a binary scoring system for each: 1) presence or absence of homogeneous signal intensity on T2WI; 2) presence or absence of complete/near-complete hyperintense signal on T2WI, and relatively hypointence on FLAIR except for a hyperintense peripheral rim; 3) margins of lesion sharp or indistinct; 4) presence or absence of peritumoral edema. Discordant results were resolved by consensus with more experienced neuroradiologist.

Histological examination and molecular markers. Histological examination was carried out by 2 qualified pathologists after staining the preparations with hematoxylin and eosin and calculating the index of proliferative activity. The final diagnosis was established on the basis of a combination of morphological and molecular genetic studies. The material for the study was 242 biopsies from patients operated on at Burdenko Neurosurgery Center with anaplastic astrocytomas and anaplastic oligodendrogliomas WHO Grade III, fixed in 10% neutral formalin and embedded in Histomax (Leica) paraffin. Among 23 patients with T2 / FLAIR mismatch in 4 archival cases was performed an immunohistochemical study with Anti-IDH1 R132H (clone H09) (dianova) antibodies to establish the mutational status of the IDH-1 gene; in 19 remaining cases the IDH1 R132H mutation was studied by real-time PCR using self-selected primers and probes. One of the samples showed the wild type IDH1 R132H and it was further investigated by Sanger sequencing to determine the mutational status of the IDH1 and IDH2 genes using direct primers.

Determination of 1p / 19q co-deletion was performed by in situ fluorescence hybridization using a ZytoLight Glioma 1p / 19q Probe Set (ZytoVision).

Study results. T2/T2-FLAIR mismatch sign was found in 23 patients with AA, in 8 cases tumors demonstrated contrast enhancement, including 3 of them with substantial enhancement. The mean age in the T2/T2-FLAIR mismatch group was lower than in the main group (34 vs. 42.7 years), as well as percentage of patients with contrast-enhancing tumors (36.4% vs. 55.8%). The proportion of tumors with substantial contrast enhancement was similar in both groups (37.5% vs. 46.7%).

Discussion

S.H. Patel et al. in their pioneer paper demonstrated 12% frequency of T2/FLAIR mismatch sign in the experimental group (125 patients) and 17% in validation group (60 patients). M.P.G. Broen et al. present with a higher rate of the sign – 25%. S. Deguchi et al. have demonstrated even higher frequency of T2/FLAIR mismatch among IDH-mutant grade II astrocytomas – 45%. Our results revealed 9.5% rate of this sign.

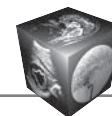
The first article declaring less than 100% specificity of T2/FLAIR mismatch sign, after great success and acknowledgement of this predictive diagnostic method, was published by T.A. Juratli et al. 2019: the sign was observed in 73% of patients (versus 12% in Patel's group). Herewith, 29% of patients with T2/FLAIR mismatch sign demonstrated both IDH-1 mutation and 1p/19q co-deletion. The reason for this phenomenon were less strict inclusion criteria in Juratli's study. Moreover, authors did not specify the number of patients with contrast-enhancing tumors, although according to R. Jain et al., all these tumors must be excluded from the study. It is noteworthy, that even with these non-strict inclusion criteria, T2/FLAIR mismatch sign has demonstrated 100% predictive value for IDH-1 mutation in Juratli's study (none of the patients presented with IDH-wild type tumour). In the meta-analysis performed by Goyal et al. 2019, based on several T2/FLAIR mismatch studies with 746 patients, authors demonstrated high specificity (98.5%) and low sensitivity (33.7%) of this sign for detecting IDH-1+ and 1p/19q-cooperation. The main conclusion of this paper is that T2/FLAIR mismatch sign has high specificity and low sensitivity for detecting IDH-1 mutation, but not 1p/19q co-deletion, although there might be exceptions from this rule.

Recent studies devoted to the T2/FLAIR mismatch sign included mostly grade II gliomas and a small amount of AA and AO, emphasizing that those tumors did not demonstrate contrast enhancement M.P.G. Broen, S.H. Patel. Moreover, this characteristic is referred as a necessary qualification for T2/FLAIR mismatch sign, since contrast-enhancing parts of the tumor may overlap area of interest and confound MRI signal in other sequences.

Results of our study convincingly demonstrate possibility of T2/FLAIR mismatch sign in grade III gliomas with contrast enhancement. We observed this phenomenon in 8 cases out of 22 (36.4%). Moreover, among those 8 patients, 3 presented with intensive contrast enhancement.

Comparing main group with control one, we revealed, that mean age in the group with T2/FLAIR mismatch sign was lower (34 vs. 42.7). and among 8 patients with contrast enhancement only 1 was older than 40 years. Tumors from the main group demonstrated contrast enhancement significantly on a more frequent basis (55.8% vs. 36.4%), meanwhile rate of intensive contrast enhancement was similar (46.7% vs. 37.5%). Thus, we demonstrated correlation between tumour grade and contrast enhancement and T2/FLAIR mismatch sign.

Earlier studies made attempts to predict tumor mutational status upon MRI: for instance, frontal lobe tumours, not spreading to the midline structures more often demonstrate IDH mutation Z.L. Sun, A. Lai. Moreover, it is well-known fact, that IDH+ gliomas present with more distinct borders, more homogeneous MR-signal and less frequently demonstrate contrast enhancement A. Lai, G. Reyes-Botero. However, all these characteristics are very subjective and only advisory. More explicit results can be revealed by using MR-perfusion P. Kickingereder,



MR-spectroscopy (2-hydroxyglutarat) M.I. de la Fuente and PET B. Suchorska 2017. However, abovementioned methods are not so widespread, unlike MRI, which is capable to predict genetic profile (IDH and 1p/19q status) with almost 100% accuracy. Unconditioned weakness of this method is qualitative, not quantitative in nature, sometimes demanding discussion and still not unambiguous. Probably, future achievements in neuroradiology will allow to perform quantitative analysis of MR-signal and formalize T2/FLAIR mismatch sign.

It is difficult to overestimate T2/FLAIR mismatch sign for diagnosis, surgery planning and overall treatment strategy. These aspects were disputed for grade II gliomas Sofietti, A.S. Jakola, M.M.J. Wijnenga. Anaplastic tumours possess worse prognosis and this additional information might be of extreme use. T. Kawaguchi et al. evaluated correlation between radical resection and prognosis of treatment for AA tumours with and without IDH-mutation: it turned out, that for IDH-negative tumors radical surgery did not significantly affect overall survival (although these groups demonstrated different OS). On the contrary, radical resection significantly affected OS for IDH+ gliomas. Our study has demonstrated capability T2/FLAIR mismatch sign detection for anaplastic gliomas regardless of tumour contrast enhancement.

It is still unclear why not all IDH-positive 1p/19q-negative gliomas demonstrate T2/FLAIR mismatch sign. These “exceptions” were documented earlier by S.H. Patel, M.P.G. Broen for grade II gliomas and in our study for grade III gliomas: only 23 out of 26 patients with above-mentioned molecular profile presented with T2/FLAIR mismatch sign. S.H. Patel et al. speculate about activation of pathways by mTOR protein, which is involved in IDH-positive gliomas malignant change H. Wakimoto, but lack of data precludes authors from statistically significant conclusions.

Conclusion. Study results confirm the hypothesis of relevance of T2/T2-FLAIR mismatch sign for anaplastic astrocytomas with contrast enhancement on MRI as highly specific biomarker for tumor genetic profile. In some cases information provided by MRI in this group of patients may improve preoperative diagnostic and affect treatment strategy.

Keywords: T2/T2-FLAIR mismatch sign, anaplastic astrocytoma, contrast enhancement

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

For citation: Belyaev A.Y., Usachev D.Y., Pronin I.N., Batalov A.I., Afandiev R.M., Galstyan S.G. T2/T2-FLAIR mismatch sign as a predictive biomarker for anaplastic astrocytoma genetic profile. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 147–158. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-959>

Received: 30.10.2020.

Accepted for publication: 11.02.2021.

Published online: 22.03.2021.

Актуальность

Гистологическая верификация глиальных опухолей – сложный процесс с возможными ошибками или неточностями, обусловленными опытом специалиста с небольшим количеством случаев в год (в ряде лабораторий) или неадекватным забором материала для исследования во время операции, особенно в случае стереотаксической биопсии. Более того, широко известен феномен разной интерпретации диагноза различными патоморфологами или даже одним и тем же морфологом в разное время изучения препарата [1–3]. Генетические исследования глиальных опухолей в прошлом десятилетии существенно изменили понимание их биологии и привели к пересмотру классификации опухолей центральной нервной системы. Одним из фундаментальных исследований в этом направлении стал сравнительный анализ генома диффузных глиом низкой степени злокачественности [4] и ряд других исследований, позволивших по совокупности разделить глиомы на 3 группы на основании наличия/отсутствия мутации IDH1 и коделеции 1p/19q:

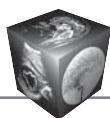
1. IDH1mut-Codel – наличие и мутации, и аберрации.

2. IDH1mut-nonCodel – с мутацией IDH1, но без коделеции 1p/19q.

3. IDH1wt-nonCodel с отсутствием мутации и коделеции.

В контексте парадигмы классификации глиальных опухолей в сторону молекулярной диагностики возрос интерес к методам неинвазивного обнаружения молекулярных маркеров. В основе исследований, направленных на поиск диагностических соответствий (МР-данных и гистологических/генетических находок), лежит гипотеза о существовании определенных “МР-фенотипов” опухолей, подобно описанным выше генетическим группам [5]. В случае подтверждения этой гипотезы трудно было бы переоценить ее значимость: неинвазивная идентификация наличия мутации IDH1 принципиально важна для первичного консультирования и составления интегрального плана лечения: помимо более благоприятного прогноза лечения пациентов с наличием указанной мутации в опухоли также доказанным является факт большей целесообразности попыток радикального удаления глиомы в этой группе пациентов, поскольку объем резекции у них является более значимым, чем у пациентов с “диким типом” опухоли [6, 7].

S.H. Patel и соавт. [5] проанализировали 125 МР-изображений пациентов с глиальными опухолями Grade II и III и в 12% обнаружили любопытный признак – несоответствие интенсивности МР-сиг-



нала на изображениях в режимах T2 и T2-FLAIR (T2-FLAIR mismatch). При морфогенетическом анализе препаратов опухолей данных пациентов было выяснено, что все они попали в группу с наличием мутации IDH1 и без коделеции 1p/19q. Таким образом, T2-FLAIR mismatch обладает 100% положительной прогностической значимостью, а отрицательная прогностическая значимость составила 54%. Следует отметить, что у 10 из 15 пациентов с T2-FLAIR mismatch была выявлена мутация IDH1-R132H, у 3 – IDH1-R132S, по одному пациенту – IDH1-R132W и IDH1-R132C.

Еще более убедительным подтверждением обоснованности гипотезы сопоставления МР-находок и генетических данных являются результаты сравнения сроков общей и безрецидивной выживаемости в данной группе пациентов с показателями в большей по размеру группе больных с верифицированным сочетанием IDH1-мутации и 1p/19q коделеции. Определенной сложностью в оценке признака T2-FLAIR mismatch является его качественный, а не количественный характер, а значит, различная интерпретация разными нейрорентгенологами. Интересно отметить, что в группе протоплазматических астроцитов признак T2-FLAIR mismatch был обнаружен в 100% случаев [8]. Это может быть объяснено тем, что исследование проводилось на основании принципов предыдущей WHO CNS tumor classification (2007) и не учитывало IDH1-статус глиом; при этом протоплазматические астроцитомы встречались в основном у молодых пациентов и имели индолентное течение.

Остается не до конца понятным, почему лишь у части пациентов с глиомами группы IDH1mut-nonCodel обнаруживается признак T2-FLAIR mismatch. Одним из возможных объяснений, предлагаемых к настоящему времени, является существование отдельной подгруппы опухолей внутри группы IDH1mut-nonCodel глиом. Подтверждением этому могут служить исследования, выявившие повышенную экспрессию генов mTOR у пациентов этой подгруппы [5].

Первым исследованием, убедительно продемонстрировавшим валидацию признака T2-FLAIR mismatch, была работа A. Lasocki и соавт. [9], которые предположили наличие нескольких МР-признаков – предикторов наличия коделеции 1p/19q в опухоли: однако единственным признаком, приблизившимся по специфичности к названному, было наличие кальцификатов в строме опухоли. M.P.G. Broen и соавт. [10] провели аналогичное исследование, включив в изучаемую группу только неконтрастируемые опухоли, и получили также 100% специфичность признака T2-FLAIR mismatch. По результатам их работы было также установле-

но, что наличие или отсутствие признака у пациентов с опухолями без коделеции 1p/19q не было связано с различиями в возрасте, половой принадлежности, степени злокачественности (grade) или локализации опухоли.

Тем не менее все же исключения из этого правила были найдены: D.R. Johnson и соавт. [11] обнаружили 5 случаев, в которых признак T2-FLAIR mismatch не соответствовал стандартной генетической картине. Следует отметить, что только одна из них была диффузной опухолью (олигодендроглиома IDH1mut, 1p/19q codel) у взрослого пациента; 4 оставшиеся – случаи из детской нейроонкологии. В связи с этим высказывается мнение об особой осторожности в использовании T2-FLAIR mismatch в работе с пациентами детского возраста.

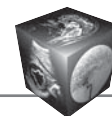
В целом признак T2-FLAIR mismatch исследовался на смешанной популяции взрослых пациентов с глиомами Grade II/III, однако при детальном анализе публикации становится очевидным, что в большинстве из них анапластические глиомы представлены в существенно меньшей пропорции. Это может быть объяснено тем фактом, что значимая часть анапластических глиом накапливает контрастный препарат при МР-исследовании, а подобная ситуация не позволяет однозначно оценивать интересующий нас признак. Тем не менее актуальность неинвазивных исследований генетического статуса анапластических глиом не ниже, а скорее выше, чем диффузных, и потому данный аспект диагностики требует дальнейшего изучения.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. Все изображения анонимизированы.

Анализ МР-изображений

Были изучены дооперационные МР-изображения 242 пациентов с анапластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами, проходивших хирургическое лечение в Центре нейрохирургии с 01.01.2017 по 31.12.2019. Среди 242 больных были выявлены 23 (9,5%) пациента, результаты МР-исследования которых удовлетворяли условию несоответствия МР-сигналов в режимах T2 и T2-FLAIR и гомогенности в режиме T2. Анализ данных МРТ проводился тремя квалифицированными нейрорентгенологами и изображения считались удовлетворяющими условию T2-FLAIR mismatch только в случае единодушной интерпретации. Оценивались режимы T2 и T2-FLAIR в каждом исследовании по бинарной системе по 4 параметрам: 1) наличие/отсутствие гомогенного сигнала от опухоли в режиме T2; 2) наличие/отсутствие гипоинтенсивного



сигнала в T2-FLAIR режиме от всей структуры опухоли (за исключением гиперинтенсивной периферической границы); 3) относительно четкие границы новообразования; 4) наличие/отсутствие перитуморального отека.

Молекулярно-генетический анализ

Гистологическое исследование проводилось двумя квалифицированными патоморфологами после окраски препаратов гематоксилин-эозином и подсчета индекса пролиферативной активности. Окончательный диагноз устанавливался на основании совокупности морфологических и молекулярно-генетических исследований.

Материалом для исследования послужили 242 биопсийных материала от оперированных в Центре нейрохирургии пациентов с анапластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами WHO Grade III, фиксированных в 10% растворе нейтрального формалина и залитых в парафин Histomax (Leica).

Среди 23 пациентов с признаком T2-FLAIR mismatch в 4 архивных случаях для установки мутационного статуса гена IDH1-1 было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами Anti-IDH1 R132H (clone H09) (dianova), в 19 оставшихся случаях исследование мутации IDH1 R132H было проведено методом ПЦР в реальном времени с использованием самостоятельно подобранных праймеров и зондов. Один из образцов показал дикий тип IDH1 R132H, в связи с чем был дополнительно исследован методом прямого секвенирования по Сенгеру для определения мутационного статуса генов IDH1 и IDH2 с использованием для постановки сиквенсовой реакции прямых праймеров.

Определение ко-делеции 1p/19q было выполнено методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с использованием пробы ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set (ZytoVision).

Результаты исследования

Характеристика клинического материала

Окончательный список больных состоял из 242 пациентов с глиомами Grade III, в том числе 154 (63,6%) с анапластической астроцитомой и 88 (36,4%) с анапластической олигодендроглиомой. Средний возраст пациентов в общей группе составил 42,7 года (варьировал от 18 до 75 лет). В общей группе было 128 женщин и 114 мужчин. Мутация IDH-1 была выявлена в 150 случаях (71,8% от тестированных), не выявлена в 59 случаях (28,2% от тестированных) и у 33 пациентов исследование мутационного статуса IDH-1 не проводилось. Мутация IDH-2 исследовалась в 110 (45,4%) случаях

и во всех случаях результат оказался отрицательным. Коделеция 1p/19q была исследована в 84 (34,7%) случаях и была выявлена у 51 (60,7%) пациента и не обнаружена у 33 (39,3%) пациентов.

Среди всех пациентов, которым проводилось тестирование статуса мутации IDH-1 и коделеции 1p/19q, генетический профиль опухоли IDH1+ и 1p/19q- был выявлен в 26 случаях.

При исследовании МР-изображений 242 пациентов признак несоответствия интенсивности сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR был выявлен у 23 (9,5%) пациентов (рис. 1, 2). Во всех остальных случаях подобного несоответствия не наблюдалось либо оно было не столь убедительным.

Во всех 23 случаях генетический профиль опухоли был IDH+ и 1p/19q-. Кроме того, еще у 3 пациентов был выявлен идентичный генетический профиль опухоли, однако анализ их МР-изображений не позволил выявить признака T2/T2-FLAIR mismatch. В связи с тем что исследование мутационного статуса IDH-1 и коделеции 1p/19q выполнено не всем пациентам основной группы из 242 человек, достоверно судить о чувствительности и специфичности метода на основании полученных результатов не представляется возможным.

При сравнении возраста пациентов в общей группе и в подгруппе с верифицированным по данным МРТ признаком T2 и T2-FLAIR mismatch (после исключения из нее 3 пациентов с результатами молекулярно-генетических исследований, не соответствовавших описанной выше концепции) было установлено, что в данной подгруппе средний возраст был достоверно ниже и составил 34 года (варьировал между 24 и 54 годами) (двусторонний t-тест для независимых групп $t(240) = -5,095$, $p = 0,0000012$). В подгруппе было 9 женщин и 14 мужчин, то есть, в отличие от основной группы, соотношение было в пользу мужского пола, но различия не достигали статистической достоверности (тест χ^2 двусторонний для сравнения пропорций в двух независимых группах $\chi^2(1) = 1,37$, $p = 0,24$).

Межэкспертное соглашение

Независимая оценка данных МРТ проводилась тремя нейрорентгенологами. Было достигнуто межэкспертное соглашение по признаку T2/T2-FLAIR mismatch с k (каппа), равным 0,98 ($p < 0,001$; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,96–1,0). Все 3 специалиста посчитали убедительным наличие признака T2/T2-FLAIR mismatch в 19 (7,6%) случаях и отсутствие в 219 (90,5%) случаях. В 4 случаях отмечалось возникновение разногласий между нейрорентгенологами и каждый из случаев был тщательно пересмотрен коллегиально.

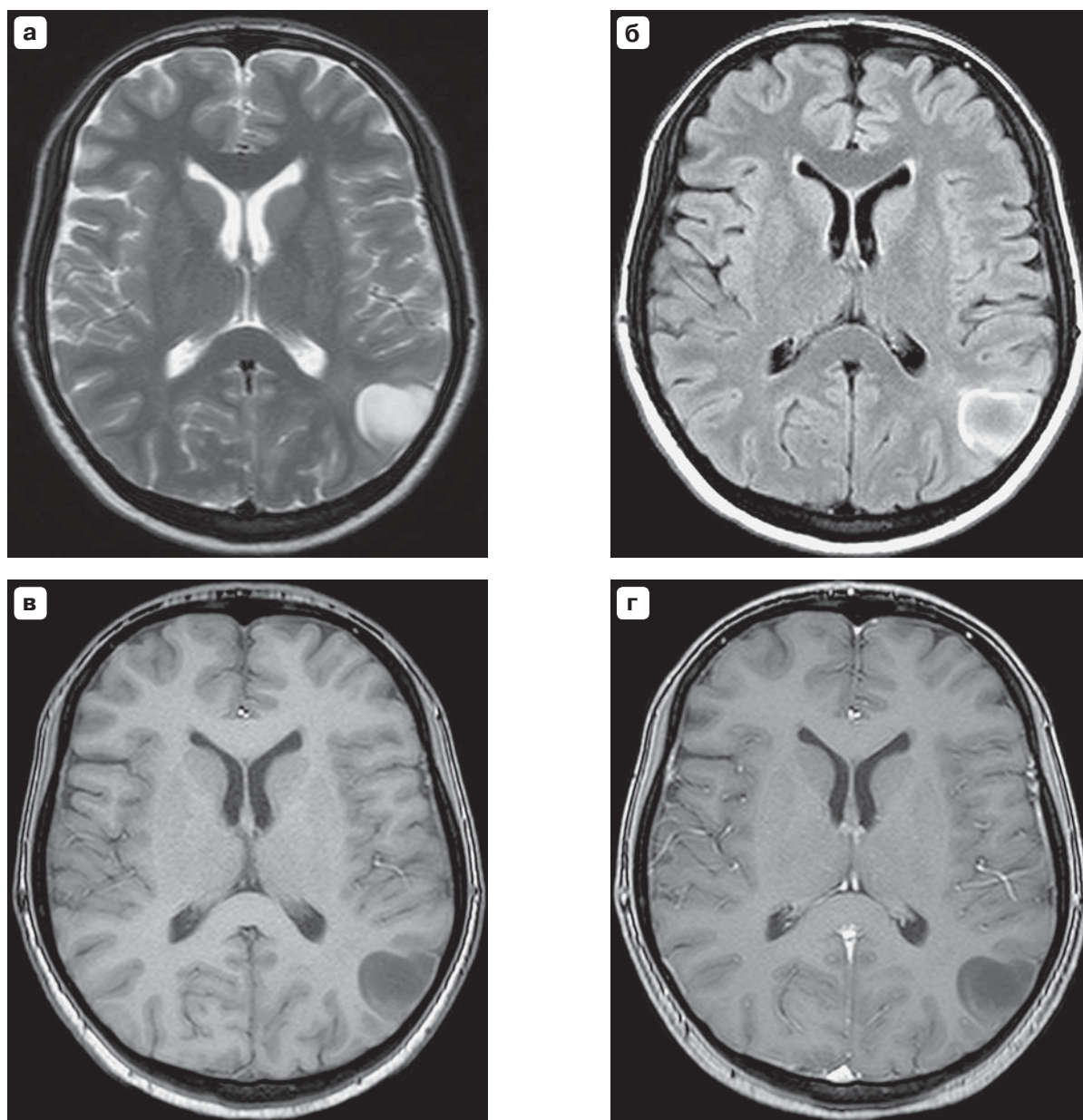
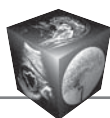


Рис. 1. МР-обследование пациента с анапластической астроцитомой левой теменной доли, IDH1+, 1p/19q-. **а** – T2ВИ, аксиальные срезы; **б** – T2-FLAIR ВИ, аксиальные срезы; **в** – T1ВИ, аксиальные срезы; **г** – T1ВИ после внутривенного введения контрастного препарата, аксиальные срезы.

Fig. 1. MRI of a patient with an anaplastic astrocytoma in the left parietal lobe, IDH+, 1p19q-. **a** – axial T2WI; **б** – axial T2-FLAIR WI; **в** – axial T1WI; **г** – postcontrast axial T1 WI.

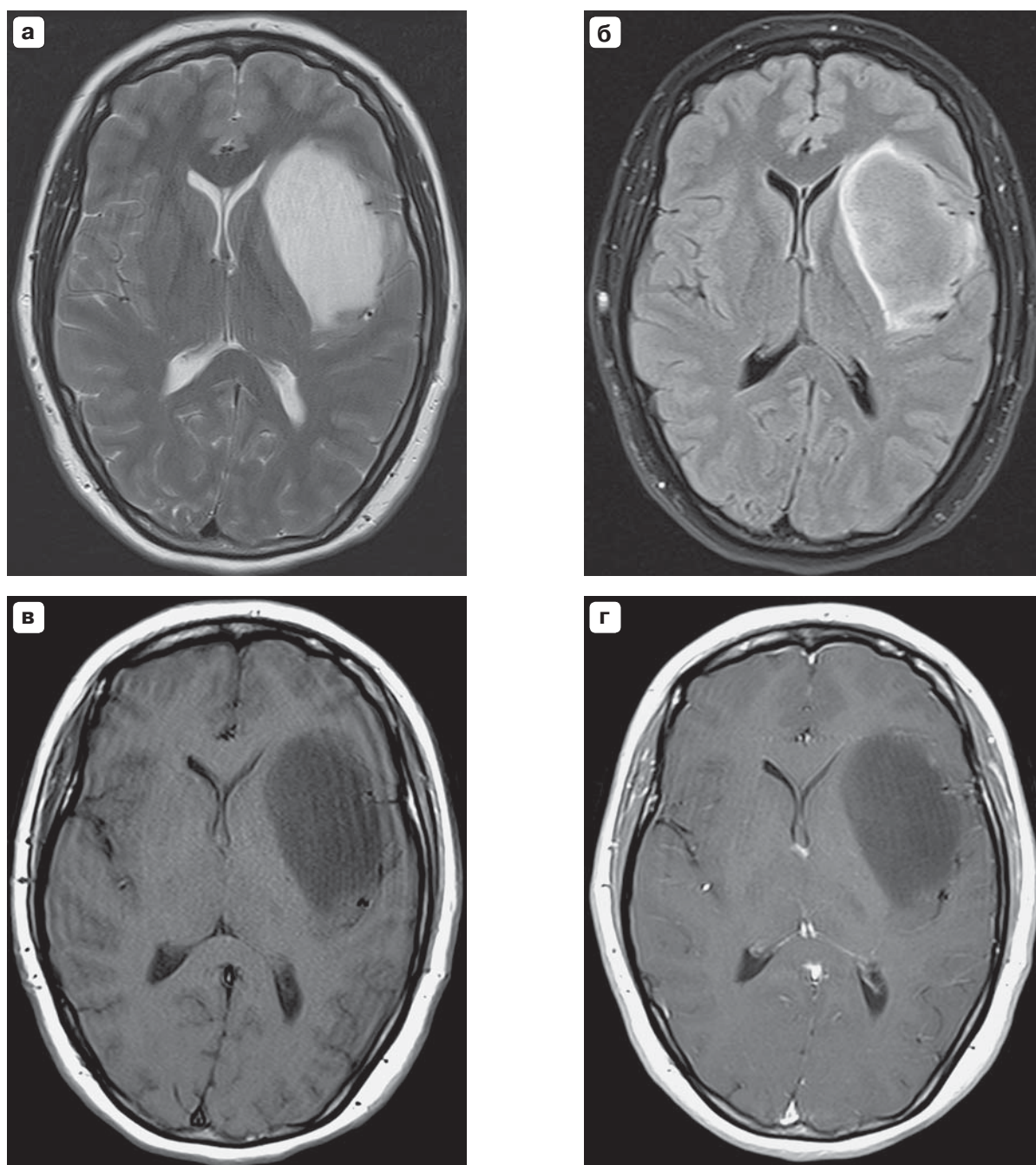
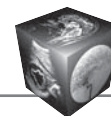


Рис. 2. Пациент П., 28 лет, анапластическая астроцитома левой лобно-островковой области, IDH1+, 1p/19q-. Анапластическая астроцитома левой теменной доли, IDH1+, 1p/19q-. **а** – T2ВИ, аксиальные срезы; **б** – T2-FLAIR ВИ, аксиальные срезы; **в** – T1ВИ, аксиальные срезы; **г** – T1ВИ после внутривенного введения контрастного препарата, аксиальные срезы.

Fig. 2. MRI of a patient with an anaplastic astrocytoma in the left frontoinsular region, IDH+, 1p19q-. **a** – axial T2WI; **б** – axial T2-FLAIR WI; **в** – axial T1WI; **г** – postcontrast axial T1WI.



В конечном итоге названные 4 случая также трактовались как положительные по наличию признака T2/T2-FLAIR mismatch, что в итоге привело к повышению общего числа до 23 (9,1%) случаев.

По признаку гомогенности сигнала от опухоли в режиме T2 межэкспертное соглашение было существенно ниже – k (каппа) 0,56 ($p < 0,001$; 95% ДИ 0,49–0,64), однако во всех 23 случаях исследователи пришли к консенсусу относительно гомогенности гиперинтенсивного сигнала.

Контрастирование опухоли

В основной группе среди 242 пациентов МР-исследование с использованием контрастного усиления проведено 221 (91,3%) больному. Среди них накопление контрастного препарата стромой опухоли было отмечено у 135 (55,8%) больных, накопление последнего не выявлено у 88 (44,2%).

Внутри гистологических подгрупп анапластические астроцитомы реже демонстрировали патологическое контрастирование (79 (51,3%) из 154 пациентов), чем анапластические олигодендроглиомы (56 (63,6%) из 88 пациентов), хотя различия не достигли статистической значимости: тест χ^2 двусторонний для сравнения пропорций в двух независимых группах $\chi^2(1) = 2,97$, $p = 0,084$.

При этом выраженное накопление контрастного препарата было недостоверно ниже в подгруппе анапластических олигодендроглиом (23 (41%) из 56 пациентов), чем в подгруппе анапластических астроцитов (40 (50,6%) из 79 пациентов): тест χ^2 двусторонний для сравнения пропорций в двух независимых группах $\chi^2(1) = 0,85$, $p = 0,36$.

Среди больных с контраст-позитивными опухолями было выделено 7 паттернов накопления контрастного препарата:

- 1) гетерогенно выражено – 26 (19,5%) пациентов;
- 2) гетерогенно невыражено – 44 (33,1%) пациента;
- 3) гомогенно выражено – 10 (7,5%) пациентов;
- 4) гомогенно невыражено – 1 (0,75%) пациент;
- 5) очагово выражено – 16 (12%) пациентов;
- 6) очагово невыражено – 24 (18%) пациента;
- 7) кольцевидный тип накопления – 12 (9%) пациентов.

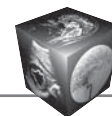
У пациентов, демонстрирующих по результатам МРТ наличие признака T2/T2-FLAIR mismatch, внутривенное контрастное усиление при исследовании использовалось у 22 из 23. Среди этих пациентов у 8 (36,4%) отмечалось контрастирование стромы опухоли, при этом у 3 (37,5%) больных накопление оказалось достаточно выраженным.

Обсуждение

В пионерской работе S.H. Patel и соавт. [5] частота встречаемости феномена T2-FLAIR mismatch составила 12% в экспериментальной группе (125 пациентов) и 17% в группе валидации новой зависимости (60 пациентов). M.P.G. Broen и соавт. [10] сообщают о более высокой встречаемости названного признака – 25%. Еще более высокий процент встречаемости признака в группе IDH1-мутантных астроцитом Grade II получен в работе S. Deguchi и соавт. [12] и составил 45%. В нашем исследовании частота изучаемого признака оказалась несколько ниже и составила 9,5%.

После успеха и всеобщего признания эффективности предиктивного метода, предложенного в первой публикации, декларировавшей меньшую, чем 100%, его специфичность, была работа T.A. Juratli и соавт. [13]. В их работе признак T2-FLAIR mismatch был обнаружен в существенно большем проценте наблюдений, чем в предыдущих публикациях, – в 73% (для сравнения: в работе S.H. Patel и соавт. [5] – в 12%). При этом у 29% пациентов с признаком T2-FLAIR mismatch молекулярно-генетический анализ опухоли выявил и мутацию IDH1, и коделецию 1p/19q. Причиной этого, по мнению ряда критиков работы, стали менее строгие критерии включения пациентов в группу с наличием описываемого признака. Кроме того, авторы исследования не указывают количество пациентов с контрастируемыми опухолями, а по мнению R. Jain и соавт. [14], все опухоли, накапливающие контрастный препарат, строго говоря, должны быть исключены из данной группы. Следует отметить, что даже с учетом столь мягких критериев включения признак T2-FLAIR mismatch в работе T.A. Juratli и соавт. [13] продемонстрировал 100% положительную прогностическую значимость для наличия в опухоли мутации IDH1 (ни у одного из пациентов с наличием данного признака при МР-исследовании не обнаружена опухоль с IDH1 дикого типа). A. Goyal и соавт. [15] провели метаанализ нескольких исследований, посвященных изучению феномена T2-FLAIR mismatch, и на клиническом материале 746 пациентов установили, что данный МР-признак обладает высокой специфичностью (98,5%) и низкой чувствительностью (33,7%) для выявления генотипа IDH1+ и 1p/19q-. В целом авторы делают вывод о том, что феномен T2-FLAIR mismatch – высокоспецифичный маркер с низкой чувствительностью для выявления мутации IDH1, но не коделеции 1p/19q, хотя существуют значимые исключения из данного утверждения.

В ранее опубликованных работах, посвященных феномену T2-FLAIR mismatch, исследуемая группа состояла из пациентов с глиомами Grade II



и небольшого количества больных с анапластическими астроцитомами/олигодендроглиомами Grade III, но при этом отдельно подчеркивается отсутствие контрастного усиления в строме опухоли [5, 10]. Более того, эта особенность называется в качестве необходимого условия для выявления феномена T2-FLAIR mismatch.

Результаты настоящего исследования убедительно демонстрируют возможность выявления признака T2-FLAIR mismatch в группе пациентов с глиомами Grade III, накапливающими контрастный препарат. Данная особенность была зарегистрирована у 8 (36,4%) из 22 пациентов с названным феноменом. Более того, у 3 пациентов из 8 контрастное усиление было выраженным.

При сравнении основной группы и подгруппы с признаком T2-FLAIR mismatch было установлено, что средний возраст пациентов с зарегистрированным МР-феноменом был достоверно ниже, чем в основной группе (34 года против 42,7 года), а среди накопивших контрастный препарат в этой подгруппе лишь 1 пациент из 8 достиг 40-летнего возраста.

Сопоставляя результаты МР-исследований в режиме T1 с контрастным усилением для основной группы и подгруппы с феноменом T2-FLAIR mismatch, было установлено, что опухоли основной группы накапливали контрастный препарат достоверно чаще (55,8% против 36,4%), а процент выраженного контрастного усиления в опухоли в группах оказался сопоставим (46,7% в основной против 37,5% в подгруппе феномена T2-FLAIR mismatch). Таким образом, нам удалось продемонстрировать независимость признака T2-FLAIR mismatch от степени злокачественности (Grade) опухоли и накопления контрастного препарата ее стромой.

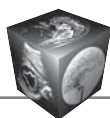
Попытки предсказать принадлежность глиомы к тому или иному подклассу на основании методов нейровизуализации предпринимались и ранее: например, локализация опухоли в лобной доле без распространения на срединные структуры соответствует большей частоте выявления IDH мутации [16, 17]. Кроме того, установлено, что глиомы с мутацией IDH при МР-исследовании имеют более четкие границы, гомогенный сигнал и реже накапливают контрастный препарат [17, 18]. Однако все эти признаки являются достаточно субъективными и неточными и могут носить лишь ориентировочный характер.

Более конкретные результаты в этом направлении могут быть получены с использованием методик МР-перфузии [19], МР-спектроскопии (выявление пика 2D-гидроксиглутарата) [20] или ПЭТ с ^{18}F -фторэтилтирозином [21]. Однако вышеназванные методики не так широко распространены,

в отличие от МРТ в стандартных режимах, позволяющей выявить феномен T2-FLAIR mismatch и с вероятностью, близкой к 100%, предсказать генетический профиль опухоли. Безусловным недостатком методики является качественный характер оценки признака, в ряде случаев требующий коллегиального обсуждения, и все же не всегда однозначный. Возможно, развитие нейровизуализационных методик позволит в будущем проводить количественный анализ интенсивности МР-сигнала и формализовать обсуждаемый феномен.

Сложно переоценить значимость феномена T2-FLAIR mismatch для диагностики и, что важнее, прогнозирования тактики лечения, планирования радикальной операции в случае вовлечения функционально значимых зон мозга. Этот вопрос широко освещался в ряде работ для диффузных глиом Grade II [22–24]. Безусловно, выбор тактики лечения в случае анапластических глиом не менее актуален и, формируя ее, следует использовать всю доступную информацию. Т. Kawaguchi и соавт. [7] в своей работе оценили влияние радикального удаления опухоли на прогноз в группе пациентов с анапластическими астроцитомами в зависимости от наличия мутации IDH1 и без коделеции 1p/19q: выяснилось, что в подгруппе IDH1-негативных глиом, так же как и в подгруппе глиом с коделецией 1p/19q, радикальность удаления опухоли не оказывала достоверно значимого влияния на прогноз лечения (безусловно, различия в сроках выживаемости между этими подгруппами были явными). При этом в подгруппе опухолей с молекулярно-генетическим статусом IDH1+ 1p/19q- радикальность удаления значимо влияла на прогноз заболевания. Наша работа демонстрирует возможность полноценного применения феномена T2-FLAIR mismatch и для анапластических глиом вне зависимости от накопления ими контрастного препарата.

Остается неясным, почему не все глиомы с молекулярно-генетическим статусом IDH1+ 1p/19q- демонстрируют признак T2-FLAIR mismatch при МР-исследовании – эти “исключения” описаны и в ранних работах по диффузным глиомам [5, 10] и получены в нашем исследовании для анапластических глиом – из 26 пациентов с описанным молекулярно-генетическим статусом лишь 23 удовлетворяли необходимым условиям результатов МР-исследования. S.H. Patel и соавт. [5] высказывают мнение о возможной активации каскада реакций, опосредованного белком mTOR, который участвует в процессе малигнизации IDH1-позитивных глиом [25], однако у исследователей недостаточно данных для того, чтобы делать статистически обоснованные выводы.



Заключение

Признак T2-FLAIR mismatch можно рассматривать в качестве высокоспецифичного неинвазивного нейровизуализационного биомаркера для выявления молекулярно-генетической подгруппы опухолей IDH1+ 1p/19q- как для диффузных глиом, так и для анапластических глиом вне зависимости от накопления ими контрастного препарата. Этот простой анализ МР-данных позволяет улучшить дооперационную диагностику и оптимизировать тактику хирургического лечения пациентов.

Участие авторов

Беляев А.Ю. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Усачев Д.Ю. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Пронин И.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Баталов А.И. – проведение исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Афандиев Р.М. – проведение исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Галстян С.Г. – проведение исследования, сбор и обработка данных.

Authors' participation

Belyaev A.Y. – concept and design of the study, conducting research, statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, preparation and creation of the published work, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Usachev D.Y. – concept and design of the study, preparation and creation of the published work, approval of the final version of the article.

Pronin I.N. – concept and design of the study, analysis and interpretation of the obtained data, preparation and creation of the published work, approval of the final version of the article.

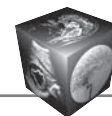
Batalov A.I. – conducting research, collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data.

Afandiev R.M. – conducting research, collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data.

Galstyan S.G. – conducting research, collection and analysis of data.

Список литературы [References]

1. Van Den Bent M.J. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: A clinician's perspective. *Acta Neuropathol.* 2010; 120 (3): 297–304. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0725-7>
2. Coons S.W., Johnson P.C., Scheithauer B.W., Yates A.J., Pearl D.K. Improving diagnostic accuracy and inter-observer concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer.* 1997; 79 (7): 1381–1393. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970401\)79:7<1381::AID-CNCR16>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970401)79:7<1381::AID-CNCR16>3.0.CO;2-W)
3. Siegal T. Clinical Relevance of Prognostic and Predictive Molecular Markers in Gliomas. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 2016; 43: 91–108. https://doi.org/10.1007/978-3-319-21359-0_4
4. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat D.J., Verhaak R.G., Aldape K.D. et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *New Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2481–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121>
5. Patel S.H., Poisson L.M., Brat D.J., Zhou Y., Cooper L., Snuderl M., Thomas C., Franceschi A.M., Griffith B., Flanders A.E., Golfinos J.G., Chi A.S., Jain R. T2-FLAIR mismatch, an imaging biomarker for IDH1 and 1p/19q status in lower-grade gliomas: A TCGA/TCIA project. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23 (20): 6078–6086. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0560>
6. Beiko J., Suki D., Hess K.R., Fox B.D., Cheung V., Cabral M., Shonka N., Gilbert M.R., Sawaya R., Prabhu S.S., Weinberg J., Lang F.F., Aldape K.D., Sulman E.P., Rao G., Mccutcheon I.E., Cahill D.P. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro-Oncol.* 2014; 16 (1): 81–91. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not159>
7. Kawaguchi T., Sonoda Y., Shibahara I., Saito R., Kanamori M., Kumabe T., Tominaga T. Impact of gross total resection in patients with WHO grade III glioma harboring the IDH1 1/2 mutation without the 1p/19q co-deletion. *J. Neuro-Oncol.* 2016; 129 (3): 505–514. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2201-2>
8. Tay K.L., Tsui A., Phal P.M., Drummond K.J., Tress B.M. MR imaging characteristics of protoplasmic astrocytomas. *Neuroradiology.* 2011; 53 (6): 405–411. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0741-2>
9. Lasocki A., Gaillard F., Gorelik A., Gonzales M. MRI features can predict 1p/19q status in intracranial gliomas. *Am. J. Neuroradiol.* 2018; 39 (4): 687–692. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5572>
10. Broen M.P.G., Smits M., Wijnenga M.M.J., Dubbink H.J., Anten M.H.M.E., Schijns O.E.M.G., Beckervordersandforth J., Postma A.A., Van den Bent M.J. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH1-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: A validation study. *Neuro-Oncol.* 2018; 20 (10): 1393–1399. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy048>
11. Johnson D.R., Kaufmann T.J., Patel S.H., Chi A.S., Snuderl M., Jain R. There is an exception to every rule-T2-FLAIR mismatch sign in gliomas. *Neuroradiology.* 2019; 61 (2): 225–227. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2148-4>
12. Deguchi S., Oishi T., Mitsuya K., Kakuda Y., Endo M., Sugino T., Hayashi N. Clinicopathological analysis of T2-FLAIR mismatch sign in lower-grade gliomas. *Scientific Reports.* 2020; 10 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67244-7>
13. Juratli T.A., Tummala S.S., Riedl A., Daubner D., Hennig S., Penson T., Zolal A., Thiede C., Schackert G., Krex D., Miller J.J., Cahill D.P. Radiographic assessment of contrast enhancement and T2-FLAIR mismatch sign in lower grade



- gliomas: correlation with molecular groups. *J. Neuro-Oncol.* 2019; 141 (2): 327–335.
<https://doi.org/10.1007/s11060-018-03034-6>
14. Jain R., Johnson D.R., Patel S.H., Castillo M., Smits M., van den Bent M.J., Chi A.S., Cahill, D.P. “Real world” use of a highly reliable imaging sign: “T2-FLAIR mismatch” for identification of IDH1 mutant astrocytomas. *Neuro-Oncol.* 2020; 22 (7): 936–943.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa041>
 15. Goyal A., Yolcu Y.U., Goyal A., Kerezoudis P., Brown D.A., Graffeo C.S., Goncalves S., Burns T.C., Parney I.F. The T2-FLAIR-mismatch sign as an imaging biomarker for IDH1 and 1p/19q status in diffuse low-grade gliomas: A systematic review with a Bayesian approach to evaluation of diagnostic test performance. *Neurosurg. Focus.* 2019; 47(6): 1–7. <https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19660>
 16. Sun Z.L., Chan A.K.Y., Chen L.C., Tang C., Zhang Z.Y., Ding X.J., Wang Y., Sun C.R., Ng H.K., Yao Y., Zhou L.F. TERT promoter mutated WHO grades II and III gliomas are located preferentially in the frontal lobe and avoid the midline. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8 (9): 11485–11494.
 17. Lai A., Kharbada S., Pope W.B., Tran A., Solis O.E., Peale F., Forrest W.F., Pujara K., Carrillo J.A., Pandita A., Ellingson B.M., Bowers C.W., Soriano R.H., Schmidt N.O., Mohan S., Yong W.H., Seshagiri S., Modrusan Z., Jiang Z., Phillips, H.S. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (34): 4482–4490.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8715>
 18. Reyes-Botero G., Dehais C., Idbaih A., Martin-Duverneuil N., Lahutte M., Carpentier C., Letouzé E., Chinot O., Loiseau H., Honnorat J., Ramirez C., Moyal E., Figarella-Branger D., Ducray F.; POLA Network. Contrast enhancement in 1p/19q-codeleted anaplastic oligodendrogliomas is associated with 9p loss, genomic instability, and angiogenic gene expression. *Neuro-Oncol.* 2014; 16 (5): 662–670.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/not235>
 19. Kickingeder P., Sahm F., Radbruch A., Wick W., Heiland S., Von Deimling A., Bendszus M., Wiestler B. IDH1 mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16238.
<https://doi.org/10.1038/srep16238>
 20. De La Fuente M.I., Young R.J., Rubel J. et al. Integration of 2-hydroxyglutarate-proton magnetic resonance spectroscopy into clinical practice for disease monitoring in isocitrate dehydrogenase-mutant glioma. *Neuro-Oncol.* 2016; 18 (2): 283–290. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov307>
 21. Suchorska B., Giese A., Biczok A., Unterrainer M., Weller M., Drexler M., Bartenstein P., Schiller U., Tonn J.-C., Albert N. Identification of time-to-peak on dynamic ¹⁸F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma. *Neuro-Oncol.* 2017.
<https://doi.org/10.5167/uzh-141069>
 22. Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., von Deimling A., Duffau H., Frénay M., Grisold W., Grant R., Graus F., Hoang-Xuan K., Klein M., Melin B., Rees J., Siegel T., Smits A., Stupp R., Wick W.; European Federation of Neurological Societies. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (9): 1124–1133.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x>
 23. Jakola A.S., Bouget D., Reinertsen I., Skjalsvik A.J., Sagberg L.M., Bø H.K., Gulati S., Sjøvik K., Solheim O. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. *J. Neurooncol.* 2020; 146 (2): 373–380. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03391-1>
 24. Wijnenga M.M.J., Mattni T., French P.J., Rutten G.J., Leenstra S., Kloet F., Taphoorn M.J.B., van den Bent M.J., Dirven C.M.F., van Veelen M.L., Vincent A.J.P.E. Does early resection of presumed low-grade glioma improve survival? A clinical perspective. *J. Neurooncol.* 2017; 133 (1): 137–146. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2418-8>
 25. Wakimoto H., Tanaka S., Curry W.T., Loebel F., Zhao D., Tateishi K., Chen J., Kiofas L.K., Lelic N., Kim J.C., Dias-Santagata D., Ellisen L.W., Borger D.R., Fendt S.M., Vander Heiden M.G., Batchelor T.T., Iafate A.J., Cahill D.P., Chi A.S. Targetable signaling pathway mutations are associated with malignant phenotype in IDH1-mutant gliomas. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (11): 2898–2909.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3052>

Для корреспонденции*: Беляев Артем Юрьевич – 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, Российская Федерация. НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко Минздрава России. E-mail: Belyaev@nsi.ru

Беляев Артем Юрьевич – канд. мед. наук, нейрохирург, старший научный сотрудник ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>.

Усачев Дмитрий Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, директор ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9811-9442>

Пронин Игорь Николаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Баталов Артем Игоревич – канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

Афандиев Рамин Малик оглы – аспирант отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-6384-7960>

Галстян Сюзанна Андраниковна – врач-патологоанатом ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>



Contact*: Artem Y. Belyaev – 16, 4rd Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russian Federation. N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. E-mail: Belyaev@nsi.ru

Artem Y. Belyaev – Cand. of Sci. (Med.), neurosurgeon, senior researcher at Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>.

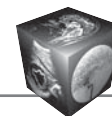
Dmitry Y. Usachev – Doct. of Sci. (Med.), Professor, director of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9811-9442>

Igor' N. Pronin – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Artem I. Batalov – Cand. of Sci. (Med.), junior researcher of Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

Ramin M. Afandiev – postgraduate student of Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-6384-7960>

Suzanna A. Galstyan – Pathologist of Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>



Грудная полость | Thorax

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

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-982>

Лучевые методы в диагностике и определении тактики хирургического лечения первично-множественного карциноида легких на примере клинического наблюдения

© Нуднов Н.В. *, Чхиквадзе В.Д., Конторович Д.С.

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

Ранняя и полноценная диагностика карциноидных опухолей легкого представляет важную проблему клинической онкологии, так как на этом основывается возможность применения вариантов органосохраняющего хирургического лечения. Согласно классификации ВОЗ от 2015 г., карциноиды относятся к группе нейроэндокринных опухолей и разделяются на два типа: типичный и атипичный карциноид. Основываясь на данных литературы, на 100 тыс. населения приходится от 0,2 до 2 случаев. В данной обзорной статье рассматриваются возможности лучевых методов исследования в ранней диагностике этой опухоли, а также определении тактики, вида и объема хирургического лечения.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли легкого, карциноид, компьютерная томография**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.****Исследование не имело спонсорской поддержки.**

Для цитирования: Нуднов Н.В., Чхиквадзе В.Д., Конторович Д.С. Лучевые методы в диагностике и определении тактики хирургического лечения первично-множественного карциноида легких на примере клинического наблюдения. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 159–163.

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-982>**Поступила в редакцию:** 18.01.2021. **Принята к печати:** 30.01.2021. **Опубликована online:** 22.03.2021.

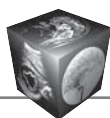
Radiation methods in the diagnosis and determination of the tactics of surgical treatment of multiple primary lung carcinoid on clinical observation

© Nikolay V. Nudnov*, Vladimir D. Chkhikvadze, Daria S. Kontorovich

Russian Scientific Center of Roentgenradiology of the Ministry of Health of Russia; 86, Profsoyusnaya str., Moscow 117997, Russian Federation

Early and complete diagnosis of carcinoid lung tumors is of great interest in the clinical oncology, since this is the basis for the possibility of using options for organ-preserving surgical treatment. According to the 2015 WHO classification, carcinoids of the group of neuroendocrine tumors are divided into two types: typical and atypical carcinoids. Based on literature data, there are 0.2–2 cases per 100,000 people. This article discusses the possibilities of radiation research methods in the early diagnosis of this tumor, as well as the assessment of surgical treatment using them.

Keywords: neuroendocrine lung tumors, carcinoid, computed tomography**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.



For citation: Nudnov N.V., Chkhikvadze V.D., Kontorovich D.S. Radiation methods in the diagnosis and determination of the tactics of surgical treatment of multiple primary lung carcinoid on clinical observation. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 159–163. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-982>

Received: 18.01.2021.

Accepted for publication: 30.01.2021.

Published online: 22.03.2021.

Введение

Карциноидные опухоли встречаются редко и составляют до 2% всех новообразований легких [1]. Такое определение, как карциноид, впервые предложил в 1907 г. Зигфрид Оберндорфер, исследуя желудочно-кишечный тракт. Но именно опухоль, которая выглядела как карциноид бронха, в 1831 г. описал R. Лаеннек [2, 3]. Согласно классификации ВОЗ от 2015 г., нейроэндокринные опухоли (НЭО) разделяются на три типа: типичный карциноид (G1), атипичный карциноид (G2), мелко-клеточный рак и крупноклеточный нейроэндокринный рак (G3). Легкие располагаются на втором месте по частоте локализации НЭО, уступая только органам желудочно-кишечного тракта, и составляют 27% от всех типов НЭО [1, 4]. Наиболее часто карциноиды диагностируются в возрасте от 20 до 80 лет [5]. До 80% карциноидов располагается в центральных отделах легкого и всего лишь 20% приходится на периферические отделы. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при первичной диагностике типичного карциноида составляет менее 20%, а при атипичном достигает 70%. Также при атипичной форме опухоли менее чем в 20% случаев диагностируются отдаленные метастазы в печень, костные структуры и головной мозг [6]. Клинически в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. Симптоматика наиболее часто сопровождает опухоли, располагающиеся в центральных отделах: у 40% пациентов наблюдается обструкция бронха с развитием гиповентиляции и ателектаза, у 35% – кашель, у 25% – кровохарканье [7]. Карциноидный синдром встречается менее чем в 5% случаев и связан с высвобождением вазоактивных веществ, особенно серотонина [8].

В настоящее время используют различные методы диагностики: рентгенологический, компьютерную томографию, ПЭТ/КТ, бронхоскопию.

Первично-множественные карциноиды легкого встречаются еще реже, чем карциноиды: составляют 1% от всех новообразований легких и требуют проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Так, в 2012 г. Alkin Yazıcıoğlu и соавт. опубликовали собственное клиническое наблюдение с первично-множественным карциноидом легких. Пациент был госпитализирован в больницу с приступами непродуктивного кашля, где при проведении компьютерной томо-

графии были диагностированы двусторонние очаги округлой формы с четкими и ровными контурами, что потребовало проведения дифференциальной диагностики, в первую очередь с метастазами. В данном случае проведение фиброbronхоскопии было неинформативно. Пациенту было выполнено хирургическое лечение в объеме резекции 10 карциноидных узлов. По данным гистологического исследования – типичный карциноид с метастазами в лимфатические узлы [9].

Приводим собственное клиническое наблюдение, которое показывает редкость первично-множественного карциноида легких и необходимость комплексной диагностики для оценки возможности проведения реконструктивной органосохраняющей операции.

Больной М., 75 лет, в декабре 2019 г. обратился в ФГБУ «РНЦ рентгенорадиологии» с жалобами на периодически возникающие приступы кровохарканья. Для установки диагноза и определения тактики лечения было назначено обследование.

При трахеобронхоскопии в проксимальном отделе трахеи на уровне перстневидного хряща и первого полукольца определяется экзофитное, округлое образование на широком основании размерами $7 \times 5 \times 3$ мм, слизистая над ним не изменена. В левом главном бронхе, по медиальной стенке, определяется мягкотканное овальное образование размерами $5 \times 4 \times 3$ мм также без изменения слизистой над ним (рис. 1).

Для определения распространенности опухоли, оценки ее инвазии в стенки бронха, выявления регионарных и отдаленных метастазов пациенту была проведена компьютерная томография органов грудной клетки, при которой под бифуркацией трахеи, в левом главном бронхе по медиальной стенке с распространением на прилежащие отделы передней и нижней стенок, с их утолщением определяется округлое образование с широким основанием, с четкими ровными контурами, прилежащее к стенке бронха, размерами $9 \times 10 \times 11$ мм. В верхней трети трахеи, на уровне Th₁, определяется образование размерами $3 \times 8 \times 6$ мм без утолщения стенки. Очаговых изменений легких, а также других признаков диссеминации процесса не выявлено (рис. 2).

На основании результатов обследования установлен основной диагноз: карциноид левого главного бронха T1bN0M0. Карциноид шейного отдела трахеи T1N0M0.

В связи с высоким риском повреждения карциноида трахеи при интубации и возможного развития кровоте-

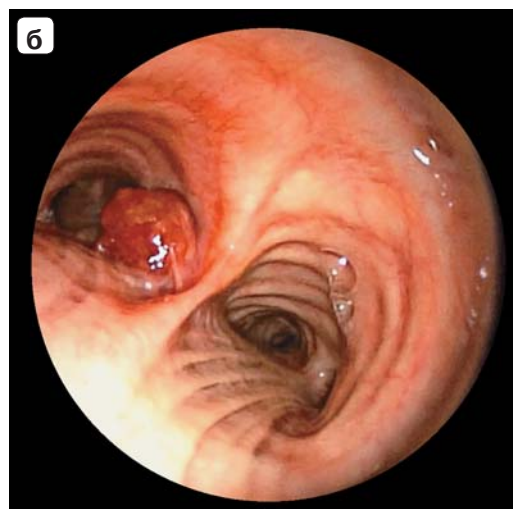
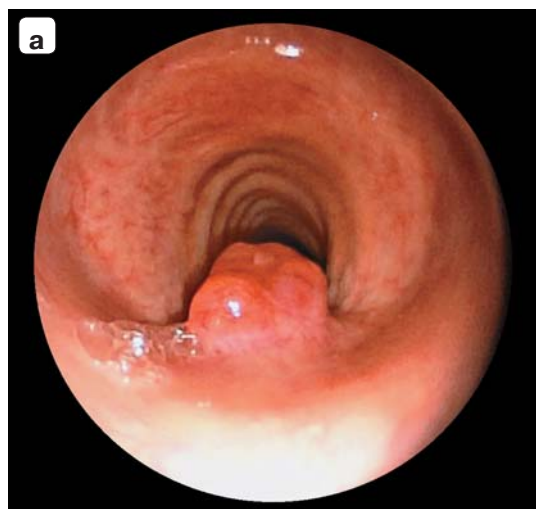
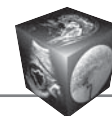


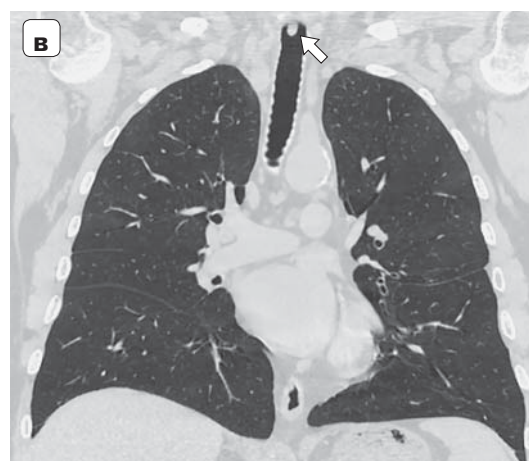
Рис. 1. Трахеобронхоскопия. **а** – экзофитное образование на широком основании в просвете трахеи; **б** – образование в просвете левого главного бронха по медиальной стенке.

Fig. 1. Tracheobronchoscopy. **a** – exophytic formation on a broad base in the lumen of the trachea; **б** – education in the lumen of the left main bronchus along the medial wall.



Рис. 2. КТ органов грудной клетки. **а** – аксиальная проекция, в просвете левого главного бронха образование с четкими ровными контурами (стрелка); **б** – образование левого главного бронха, фронтальная проекция; **в** – образование в просвете трахеи, фронтальная проекция (стрелка).

Fig. 2. Chest CT. **a** – axial, formation of the left main bronchus with clear, even contours (arrow); **б** – frontal, formation of the left main bronchus; **в** – frontal, formation in the lumen of the trachea (arrow).



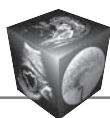


Рис. 3. Трахеобронхоскопия. Карциноид трахеи. Состояние на 6-й день после лазерной реканализации.

Fig. 3. Tracheobronchoscopy. Tracheal carcinoid. Condition on the 6th day after laser recanalization.



Рис. 4. Макропрепарат после реконструктивной операции на левом главном бронхе.

Fig. 4. Macro specimen after reconstructive surgery on the left main bronchus.

чения пациенту произведено эндоскопическое лазерное удаление экзофитного компонента опухоли гольмиевым лазером импульсного типа с частотой повторения импульсов 14 Гц и энергией 0,7 Дж. Проведено удаление 2/3 массива карциноидной опухоли верхней трети трахеи с формированием выраженного коагуляционного некроза по поверхности (рис. 3).

Учитывая результаты МСКТ органов грудной клетки, при которой диагностировано отсутствие прорастания опухоли через стенку бронха в окружающие ткани и признаков диссеминации процесса, а именно поражения регионарных лимфатических узлов и вторичных очагов в легких, пациенту была проведена реконструктивная операция в объеме циркулярной резекции левого главного бронха с межбронхиальным анастомозом.

При патоморфологическом исследовании операционного препарата клинический диагноз полностью подтвержден: типичный карциноид левого главного бронха, типичный карциноид трахеи. Опухоль левого главного бронха врастает в слизистую и подслизистую оболочки бронха. В крае резекции бронха и лимфатических узлах опухоль не обнаружена (рис. 4).

Вторым этапом пациенту было проведено хирургическое лечение в объеме расширенной, комбинированной циркулярной резекции трахеи и перстневидного хряща гортани с формированием анастомоза.

Данное клиническое наблюдение представляет большой интерес в силу редкости патологии и необходимости проведения сложной дифференциальной диагностики. Также необходимо подчеркнуть важность выполнения лучевых методов исследования, в особенности компьютерной томо-

графии. Именно с ее помощью возможна оценка локальной и отдаленной распространенности опухоли, от чего зависит возможность проведения реконструктивной органосохраняющей операции вместо проведения таких радикальных операций, как пульмонэктомия. Ведь при проведении пластики бронха возможно практически полное сохранение функции легких, от чего зависит дальнейшее качество жизни пациента. Таким образом, именно МСКТ становится особенно ценным методом обследования пациента с карциноидом легкого.

Участие авторов

Нуднов Н.В. – концепция и дизайн исследования; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы; утверждение окончательного варианта статьи.

Чхиквадзе В.Д. – сбор и обработка данных; статистическая обработка данных; подготовка и редактирование текста; подготовка, создание опубликованной работы; ответственность за целостность всех частей статьи.

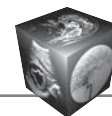
Конторович Д.С. – анализ и интерпретация полученных данных; написание текста.

Authors' participation

Nudnov N.V. – concept and design of the study; participation in scientific design; preparation and creation of the published work; approval of the final version of the article.

Chkhikvadze V.D. – conducting research; statistical analysis; text preparation and editing; preparation and creation of the published work; responsibility for the integrity of all parts of the article.

Kontorovich D.S. – analysis and interpretation of the obtained data; writing text.



Список литературы

1. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017; 4 (2): 46–58. <http://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58>
2. Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des dunndarms. *Frankf. Z. Pathol.* 1907; 1: 423–429.
3. Laennec R. Traite de L'Auskultation Mediate et des Maladies des Poumons et du Coeur. Chaude. 1831. Paris. 183–197.
4. Райхлин Н.Т., Букаева И.А., Смирнова Е.А., Пономарева М.В., Чекини А.К., Павловская А.И., Шабанов М.А. Проллиферативная активность, степень злокачественности и прогноз при карциноидных опухолях легких. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2012; 23 (4): 17–24.
5. Черниченко Н.В., Сусарев И.О., Мурзин Я.Ю., Чиквадзе В.Д., Цаллагова З.С., Мельникова Н.В. Карциноидные опухоли легких. Взгляд бронхолога. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2019; 19 (4): 173–181.
6. Григорук О.Г., Сигитова Е.С., Бабулина Л.М. Возможности цитологической диагностики карциноида легкого: цитологические и гистологические параллели. *Новости клинической цитологии России*. 2011; 1–1: 7–9.
7. Kaifi J.T., Kayser G., Ruf J., Passlick B. The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015; 112 (27–28): 479–485. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0479>
8. Elise Noel-Savina, Renaud Descourt. Focus on treatment of lung carcinoid tumor. *OncoTargets Ther.* 2013; 6: 1533–1537. <http://doi.org/10.2147/OTT.S32464>
9. Yazicioğlu A., Yekeler E., Bıçakcıoğlu P., Özyaydın E., Karaoğluanoğlu N. Synchronous Bilateral Multiple Typical Pulmonary Carcinoid Tumors: A Unique Case with 10 Typical Carcinoids. *Balkan Med. J.* 2012; 29: 450–452. <http://doi.org/10.5152/balkanmedj.2012.081>

References

1. Delektorskaya V.V. Neuroendocrine tumors of the lung: the current classification and pathology diagnosis algorithm. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2017; 4 (2): 46–58. <http://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58>. (In Russian)
2. Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des dunndarms. *Frankf. Z. Pathol.* 1907; 1: 423–429.
3. Laennec R. Traite de L'Auskultation Mediate et des Maladies des Poumons et du Coeur. Chaude. 1831. Paris. 183–197.
4. Raikhlin N.T., Bukayeva I. A., Smirnova E.A., Ponomareva M.V., Chekini A.K., Pavlovskaya A.I., Shabanov M.A. Pulmonary carcinoid: proliferative activity, grade and prognosis. *Vestnik RNC Im. N.N. Blohina RAMN*. 2012; 23 (4): 17–24. (In Russian)
5. Chernichenko N.V., Susarev I.O., Murzin Y.Y., Chkhikvadze V.D., Tsallagova Z.S., Melnikova N.V. Carcinoid tumors of the lungs. The view of the bronchologist. *Vestnik Rossijskogo Nauchnogo Centra Rentgenoradiologii*. 2019; 19 (4): 173–181. (In Russian)
6. Grigoruk O.G., Sigitova E.S., Bazulina L.M. Potencialities of cytological diagnostics for lung carcinoid tumor: cytological parallels. *Novosti Klinicheskoy Citologii Rossii*. 2011; 1–1: 7–9. (In Russian)
7. Kaifi J.T., Kayser G., Ruf J., Passlick B. The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015; 112 (27–28): 479–485. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0479>
8. Elise Noel-Savina, Renaud Descourt. Focus on treatment of lung carcinoid tumor. *OncoTargets Ther.* 2013; 6: 1533–1537. <http://doi.org/10.2147/OTT.S32464>
9. Yazicioğlu A., Yekeler E., Bıçakcıoğlu P., Özyaydın E., Karaoğluanoğlu N. Synchronous Bilateral Multiple Typical Pulmonary Carcinoid Tumors: A Unique Case with 10 Typical Carcinoids. *Balkan Med. J.* 2012; 29: 450–452. <http://doi.org/10.5152/balkanmedj.2012.081>

Для корреспонденции*: Нуднов Николай Васильевич – 117997 Москва, Профсоюзная ул., д. 86. Российский научный центр рентгенорадиологии. Тел.: +7-985-224-04-68. E-mail: nudnov@rncrr.ru

Нуднов Николай Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России по науке, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Чиквадзе Владимир Давидович – доктор мед. наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом хирургии и хирургических технологий в онкологии, заведующий хирургической клиникой ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва.

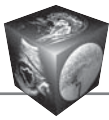
Конторович Дарья Сергеевна – клинический ординатор по специальности “рентгенология” ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9189-1835>

Contact*: Nikolay V. Nudnov – 117997, Profsoyuznaya str., 86, Moscow, Russia. Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. Phone: +7-985-224-04-68. E-mail: nudnov@rncrr.ru

Nikolay V. Nudnov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Director (Science) of the Russian National Center of Radiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Vladimir D. Chkhikvadze – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Surgery and Surgical Technologies in Oncology, Head of the Surgical Clinic of the Russian National Center of Radiology, Moscow.

Daria S. Kontorovich – clinical resident, specialty “radiology” of the Russian National Center of Radiology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9189-1835>



Кости и суставы | Bones and joints

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-810>

Трудности лучевой диагностики дисрегенерации при переломах длинных трубчатых костей на примере клинических случаев

© Пекшева М.С. *, Ранков М.М., Петрова И.В.

СПб ГБУЗ “Елизаветинская больница”; 195257 Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14 А, Российская Федерация

Цель исследования: рассмотрение данных лучевых методов исследований различных видов дисрегенераций на примере клинических случаев.

Материал и методы. Произведен обзор литературных данных по лучевой семиотике костной регенерации и явлений дисрегенерации, применимости различных лучевых методов исследования. Представлен разбор 2 случаев замедленной консолидации; 5 случаев несросшихся переломов.

Заключение. Несмотря на улучшение и техническую простоту визуализации явлений дисрегенерации, только лучевыми методами бывает тяжело дифференцировать замедленную консолидацию от несращения, соответственно необходим консенсус ортопеда и рентгенолога в каждом отдельно взятом случае. Клиницист выбирает тактику лечения, основываясь на всем комплексе данных, включая лучевые методы.

Ключевые слова: дисрегенерации, срастание переломов, несросшийся перелом, замедленная консолидация, КТ, рентген

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Пекшева М.С., Ранков М.М., Петрова И.В. Трудности лучевой диагностики дисрегенерации при переломах длинных трубчатых костей на примере клинических случаев. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 164–176. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-810>

Поступила в редакцию: 19.09.2019. **Принята к печати:** 19.05.2020. **Опубликована online:** 22.03.2021.

The difficulties of radiological diagnosis phenomenon of dysregeneration long bones fractures based on clinical cases

© Marina S. Peksheva*, Maxim M. Rankov, Irina V. Petrova

St. Petersburg State Health Care Institution “Elizabethan Hospital”; 14 A, Vavilov str., 195257 St. Petersburg, Russian Federation

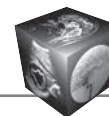
Research objectiveis data analysis of the radiological methods different types of dysregenerations, based on the clinical cases.

Material and methods. Literature review about radiation semiotics regeneration and dysregeneration phenomena, applicability of different types of radiological methods has been done. A review of 2 cases of delayed union and 5 cases of fracture nonunion is presented.

Conclusion. Despite the improvement and technical simplicity of visualizing the phenomena of dysregeneration, it is difficult to differentiate delayed union from nonunion using only by radiological methods, respectively, a consensus of an orthopedic surgeon and a radiologist is required in each individual case. The clinician chooses the treatment tactics based on the complex data set, including radiological methods.

Keywords: dysregeneration, fracture union, nonunion, delayed union, CT, X-ray

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



For citation: Peksheva M.S., Rankov M.M., Petrova I.V. The difficulties of radiological diagnosis phenomena of dysregeneration long bones fractures based on clinical cases. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 164–176. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-810>

Received: 19.09.2019.

Accepted for publication: 19.05.2020.

Published online: 22.03.2021.

Введение

Костная травма и ее осложнения остаются одной из важных причин инвалидизации трудоспособного населения и детей в структуре заболеваемости в РФ, Санкт-Петербурге, мире [1–3]. Несмотря на то что методики оперативного лечения костной травмы постоянно совершенствуются [4, 5], осложнения сращения переломов в виде явлений дисрегенерации и, в частности, несращения, согласно мировым данным, встречаются приблизительно в 5% случаев при переломах всех локализаций [6]. Русскоязычные источники предоставляют данные о 20–27% осложнений при переломах различных локализаций [7, 8].

Цель исследования

Рассмотрение данных лучевых методов исследований различных видов дисрегенераций на примере клинических случаев.

Материал и методы

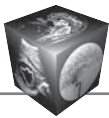
Произведен обзор литературных данных по лучевой семиотике костной регенерации и явлений дисрегенерации, применения различных лучевых методов исследования при данных состояниях [4, 9–12]. Рассмотрено 22 случая костной травмы с верифицированными интраоперационно различными явлениями дисрегенерации. Во всех случаях выполнялись рентгенограммы как при поступлении, так и в динамике лечения. В 21 случае проводилась МСКТ, из них в 18 – однократно, в 3 – повторно в процессе лечения. МСКТ выполнены на аппарате Toshiba Aquilion 64 (Canon, Япония) в объемном режиме, с толщиной среза 1 мм, в режиме костной и мягкотканной реконструкции. Для последующей обработки данных использовалась рабочая станция “Vitrea”, режим подавления артефактов от металла (MAR-algorithm) не был доступен. Представлен разбор одного наблюдения замедленной консолидации и 4 наблюдений несросшихся переломов.

Анализ большого количества литературных данных показывает, что в международном сообществе ортопедов-травматологов нет согласованного мнения о том, когда наступает сращение перелома. Существуют многочисленные клинические параметры оценки успеха регенерации, оцениваемые при физикальном осмотре. Вместе

с тем оценка этих критериев зависит от квалификации ортопеда и не является объективной [13, 14]. Существуют также лабораторные параметры оценки качества регенерации, неприменимые в клинической практике из-за большого количества ограничений [15]. Большое значение ортопедам придается оценке рентгенологических данных, таких как наличие мостиков костной мозоли и распределение их по кортикальным поверхностям, “размывание” линии перелома, непрерывность кортикального слоя вследствие облитерации линии перелома. При этом нет консенсуса о том, какое количество кортикальных поверхностей должно восстановить непрерывность или сколько секторов окружности кости должно быть покрыто костными мостиками для определения перелома сросшимся. В одном исследовании с использованием КТ 25% [16], в других (по рентгенограммам) 50% [17].

Чаще всего для оценки сращения используют рентгенограммы, что объяснимо повсеместной доступностью рентгеновских аппаратов, невысокой стоимостью метода, малой дозой облучения пациента. На данный момент распространяется использование КТ, показавшее 100% чувствительность и невысокую 62–83% специфичность в выявлении несращения, на небольших группах больных по 35 и 18 человек, что обусловлено более низкой доступностью и высокой стоимостью метода [13, 18]. Остальные модальности, такие как ПЭТ, УЗИ и МРТ, могут быть применены, но широкого распространения в клинической практике не получили. Также в обзорах отмечается, что рентгенологи склонны давать более сдержанную оценку качеству сращения, в отличие от ортопедов, которые склонны к более оптимистичной оценке своих трудов [14], так как более важным считается сохранение функции, а не восстановление анатомии.

Несмотря на важность рентгенологического метода в определении сращения, оценка рентгенограмм тоже субъективна, объективные шкалы оценки сращения (radiographic unions core) разработаны в University of Toronto и McMaster University только для переломов бедра (RUSH) и большеберцовой кости (RUST) [19–21]. Шкалы пока не нашли применения в практике отделений нашего стационара.



Исходя из этих данных, нет согласованного мнения ортопедов в определении факта дисрегенерации в каждом конкретном клиническом случае. Этот термин различные русскоязычные источники применяют как ко всему спектру нарушений сращения, так и только к видам несросшихся переломов. Дисрегенерации включают в себя 6 состояний, 3 из которых разделены по временному фактору. Т.А. Einhorn предлагает определять несрастание и замедленное срастание как задержку процесса по срокам, при этом несрастание это “остановка всех процессов репарации, без возможности достичь сращения”, а замедленное срастание как “длящийся репаративный процесс, когда срастание происходит позже ожидаемого, и исход не определен” [22]. Нет согласованного международного консенсуса по определению сроков несрастания. Согласно Food And Drug association (США), “прошло минимум 9 мес от травмы, нет признаков консолидации в течение минимум 3 мес на серийных рентгенограммах” [23]. Согласно русскоязычной литературе: “О несросшемся переломе говорят тогда, когда не прошло 2 срока, необходимых для нормального сращения (временной фактор). На рентгенограммах видна щель между отломками, концы их атрофичны, порозны и закруглены. По истечении двойного срока говорят о ложном суставе” [9]. При этом у каждой локализации перелома свои сроки сращения.

Всего дисрегенерации включают 6 состояний: неправильное срастание (malunion) – срастание с выраженной деформацией; замедленная консолидация (delayed union) – превышение сроков сращения в 2 раза; несросшийся перелом (non-union) – превышение сроков сращения более чем в 2 раза; повторный перелом регенерата – рефрактура; посттравматические синостозы; асептический некроз. Англоязычная литература выделяет ложный сустав (pseudoarthrosis) как стадию эволюции несросшегося перелома, имеющую гистологические особенности. Согласно Brinker: “Синовиальный псевдоартроз характеризуется жидкостью, ограничивающей изолированные костномозговые каналы и фиксированной синовие-

подобной псевдокапсулой” [10]. А русскоязычная выделяет его лишь по временному фактору.

Общепринятой классификацией для несросшихся переломов по рентгенологической картине является классификация Weber, в основе которой лежит степень васкуляризации регенерата [11].

Клиническое наблюдение 1

Первый случай замедленного сращения, осложненного нагноением гематомы мягких тканей с образованием свищей, когда сроки консолидации превысили стандартные в 24 раза (срок иммобилизации при переломах мыщелков бедра 1,5–2 мес, срастание достигнуто через 4 года).

Пациент М., 37 лет, ДТП. Многооскольчатый открытый перелом мыщелков и дистального метаэпифиза правого бедра. Металлоостеосинтез (МОС) на костной пластиной и винтами. Своевременного сращения не достигнуто. Через 2 года – резекция ложного сустава дистального метаэпифиза бедра, извлечены отломки стержней, выполнен остеосинтез правой бедренной кости пластиной, из протокола операции: “Обнажен гипертрофический ложный сустав с обширным разрастанием рубцовой ткани и остеофитами”. Стоит отметить, что гистологического исследования иссеченных тканей не выполнялось, псевдокапсулы и синовиальной жидкости не обнаружено.

КТ через ~2,5 года, после резекции ложного сустава: дистальный метаэпифиз состоит из трех фрагментов, соединенных костным мостиком, покрывающим менее чем половину окружности кости, укорочение правого бедра на 8 см (рис. 1). Неоднократно иссекался свищевой ход нагноившейся гематомы мягких тканей бедра. Контрольные КТ производились через 2 года 6 мес, 2 года 10 мес, 3 года 1 мес, 3 года 5,5 мес. Динамики сращения не выявлялось. Через 4 года выполнена контрольная фистулография (рис. 2). Сохраняется свищевой ход вдоль пластины, вновь выполнено его иссечение, консолидация достигнута. По задней поверхности бедра определяется костный мостик, покрывающий до половины диаметра кости, МОС демонтирован, отломки винта сохраняется (рис. 3). Через 4 года 4 мес восстановление длины бедра путем наложения аппарата внешней фиксации, методом остеотомии и последующим интрамедуллярным МОС.

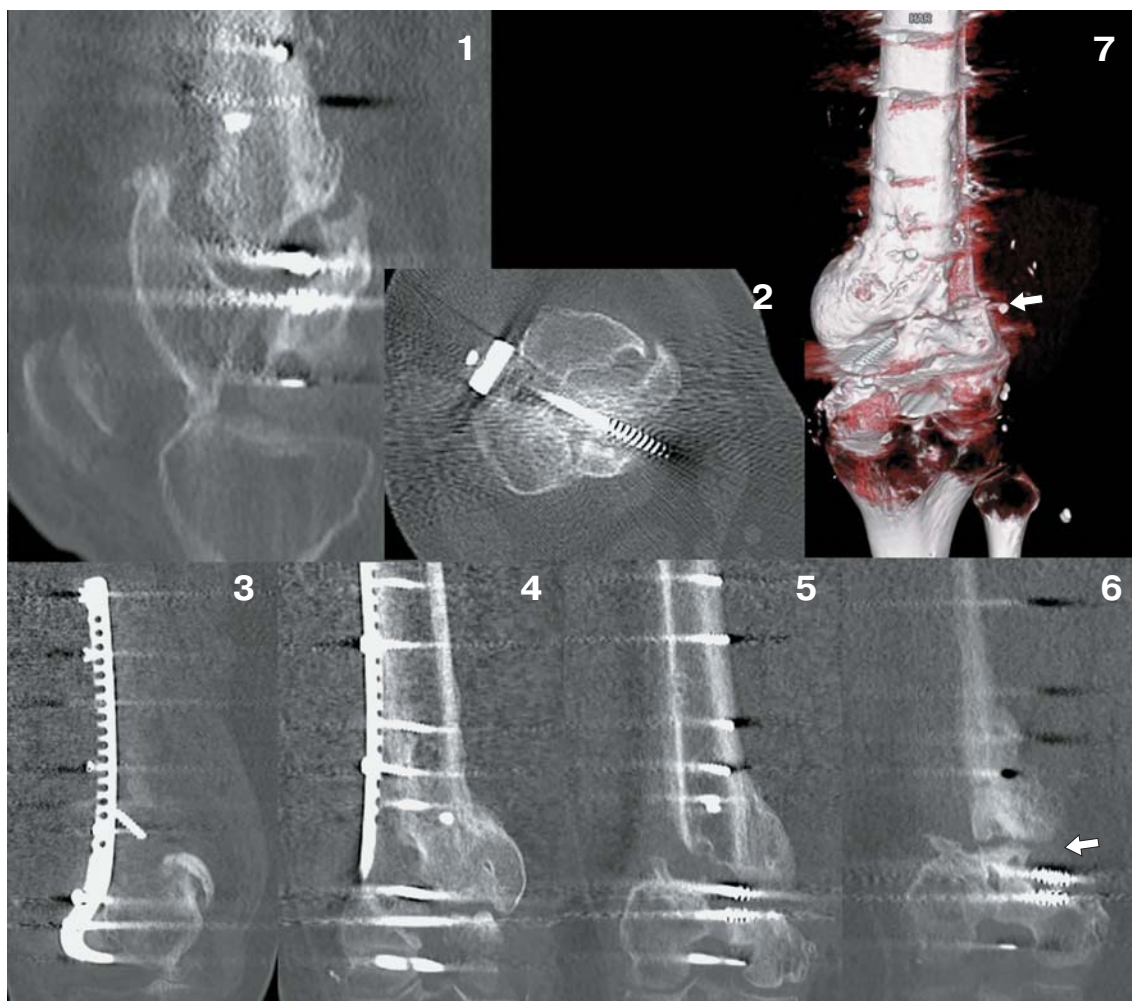
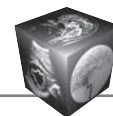
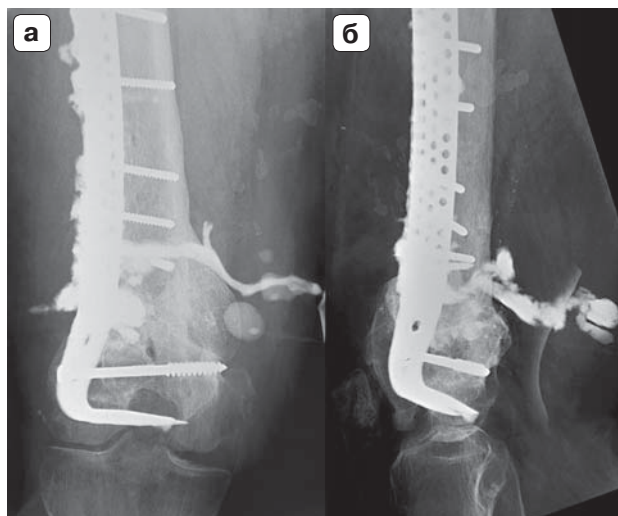


Рис. 1. Мужчина 37 лет; замедленная консолидация. КТ правого бедра через ~2,5 года, изображения: **1** – сагиттальная реконструкция, **2** – аксиальный срез, **3–6** корональные реконструкции, **7** – VRT-реконструкция. Дистальный метаэпифиз состоит из 3 фрагментов, соединенных костным мостиком, покрывающим менее чем половину окружности кости. Белые стрелки на изображениях **6** и **7** – костный мостик.

Fig. 1. Male 37 y.o.; delayed union. CT scan of the right femur approximately 2.5 years later, figures: **1** – sagittal plane, **2** – axial plane, **3–6** coronal planes, **7** – VRT-reconstruction. The distal metaepiphysis consists of 3 fragments which are connected by the bone bridge less than half the circumference of the bone. White arrow at fig **6** and **7** – callus bridge.

Рис. 2. Мужчина 37 лет; замедленная консолидация. Фистулография правого бедра (**а** – прямая проекция, **б** – боковая проекция) через 4 года после травмы. Сохраняется свищевой ход вдоль пластины.

Fig. 2. Male 37 y.o.; delayed union. Fistulography of the right femur, 4 years later (**a** – front plane, **б** – side plane). Fistulous passage lengthwise of plate is still exist.



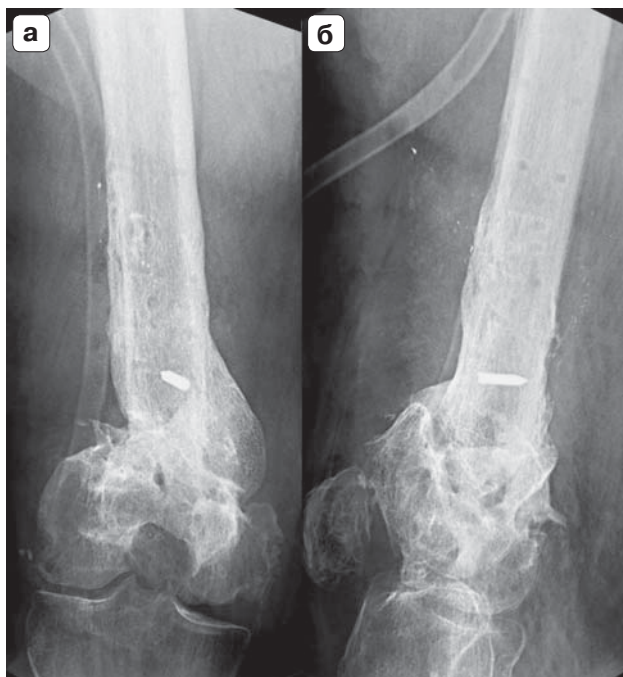
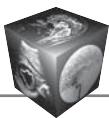


Рис. 3. Мужчина 37 лет; замедленная консолидация. Рентгенограммы правого бедра (**а** – прямая проекция, **б** – боковая проекция) после иссечения свища. Через 4 года достигнута консолидация, по задней поверхности бедра определяется костный мостик, покрывающий до половины диаметра кости, МОС демонтирован.

Fig. 3. Male 37 y.o.; delayed union. X-ray films of the right femur (**a** – front plane, **b** – side plane) after fistula excision. Union has got 4 years later. There is bone bridge, covering half the diameter of the femur on the facies posterior, MOS was removed.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Ж., 68 лет, бытовая травма. Несросшийся перелом по типу “лошадиного копыта” по Weber у пациентки с декомпенсированным сахарным диабетом, осложненный развитием остеомиелита. Проводились многочисленные остеосинтезы и реостеосинтезы перелома средней трети диафиза правого плеча, выявлялся и иссекался лигатурный свищ мягких тканей. Через 2 года после травмы определяется гипертрофический несросшийся перелом по типу “лошадиного копыта”. Края отломков с замкнутыми и склерозированными поверхностями, костная мозоль выражена умеренно (рис. 4). Через 2 года 4 мес (4 мес назад выполнен интрамедуллярный остеосинтез) определяется лигатурный свищ, абсцесс мягких тканей, остеомиелит (рис. 5). Производились резекция отломков, дренирование. Через 3 года 2 мес несросшиеся отломки были резецированы. На контрольных рентгенограммах отломки склерозированы, с протяженным дефектом костной ткани, отмеча-

ется переход гипертрофического типа несращения в атрофический тип с потерей фрагмента (рис. 6). В дальнейшем выполнен еще один МОС с коррекцией костного дефекта и цементным заполнением костномозговых каналов. Через 3 года 8 мес выявлена нестабильность МОС с каналом разрежения костной структуры вокруг дистальной части интрамедуллярного компонента, снова выявлен лигатурный свищ мягких тканей. Произведены коррекция положения интрамедуллярного МОС проволочными петлями, заполнение костного дефекта гранулами биокompозита, в последующем цементное заполнение полостей разрежения. Через 4 года 1 мес – гранулы биокompозита извлечены, снова выявлена нестабильность дистального конца МОС, несмотря на избыточную цементную фиксацию и проволочные петли, снова визуализировались свищи; выявлен аваскулярный некроз головки плеча (рис. 7). Все компоненты МОС извлечены, произведено иссечение свищей. Лечение продолжается.

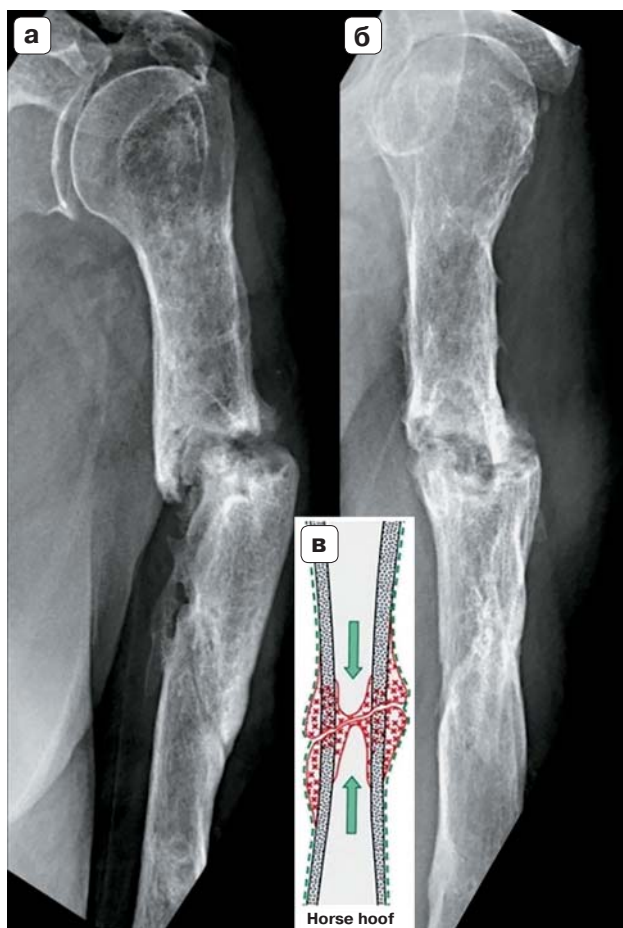
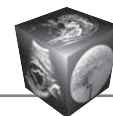


Рис. 4. Женщина 68 лет; несросшийся перелом по типу “лошадиного копыта”. Рентгенограммы правого плеча через 2 года (**а** – прямая проекция, **б** – боковая проекция). Замкнуты и склерозированы поверхности отломков, умеренно выражена костная мозоль. **в** – схема несросшегося перелома по типу “лошадиного копыта”.

Fig. 4. Female 68 y.o.; fracture nonunion, “horse hoof” type. X-ray films of the right shoulder in 2 years (**a** – front plane, **б** – side plane). **в** – scheme of fracture nonunion “horse hoof” type. Closed and sclerotic fragmentary surfaces, moderately expressed callus.

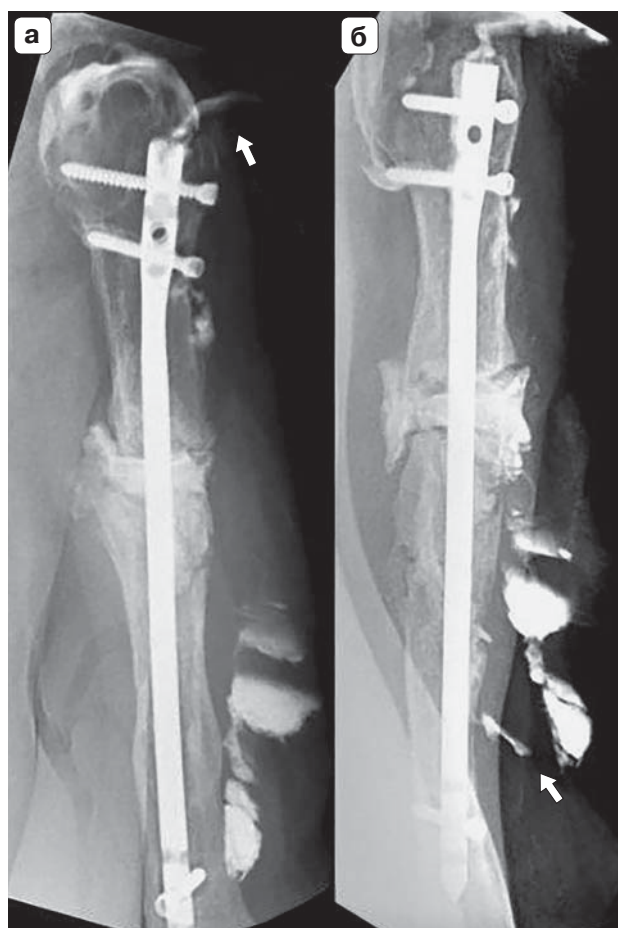


Рис. 5. Женщина 68 лет; несросшийся перелом по типу “лошадиного копыта”. Фистулография правого плеча через 2 года 4 мес (**а** – прямая проекция, **б** – боковая проекция). Стрелками обозначены свищевые ходы. Лигатурный свищ, абсцесс мягких тканей, остеомиелит.

Fig. 5. Female 68 y.o.; fracture nonunion, “horse hoof” type. Fistulography of the right shoulder in 2 years and 4 months later injury (**a** – front plane, **б** – side plane). Arrows indicate fistulous passages. Ligature fistula, abscess of soft tissues, osteomyelitis.

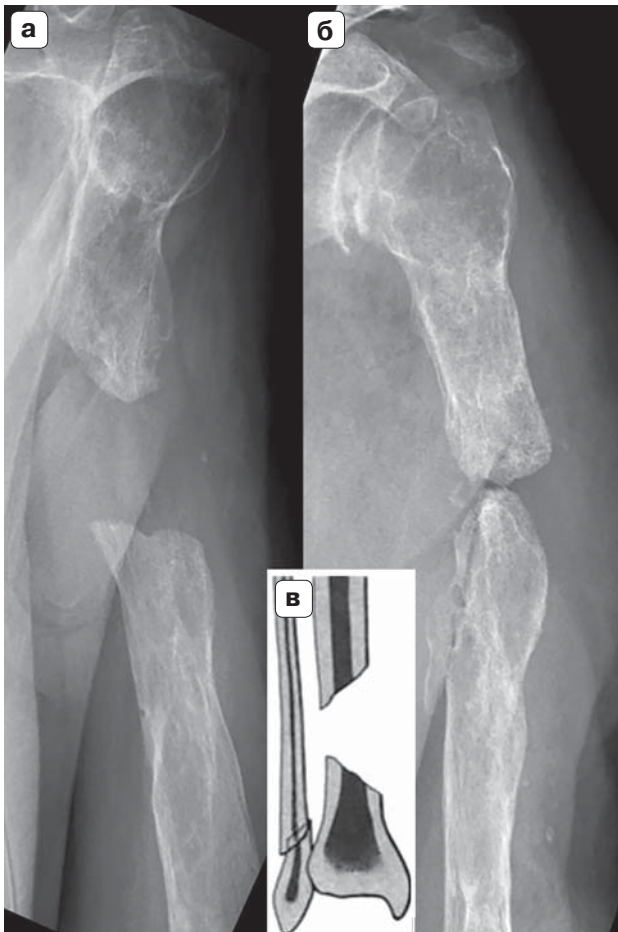
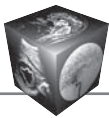


Рис. 6. Женщина 68 лет; несросшийся перелом по типу “лошадиного копыта”. Рентгенограммы правого плеча через 3 года 2 мес (**а** – прямая проекция, **б** – боковая проекция). **в** – схема атрофического типа несросшегося перелома с потерей фрагмента. Отломки склерозированы, с протяженным дефектом костной ткани, переход гипертрофического типа несрастания в атрофический тип с потерей фрагмента.

Fig. 6. Female 68 y.o.; fracture nonunion, “horse hoof” type. X-ray films of the right shoulder in 3 years and 2 months (**a** – front plane, **б** – side plane). **в** – the scheme is an atrophic type of fracture nonunion, with a loss of a fragment. Fragments are sclerosed with an extended bone tissue defect, the transition of the hypertrophic type of nonunion to the atrophic type with a loss of fragment.

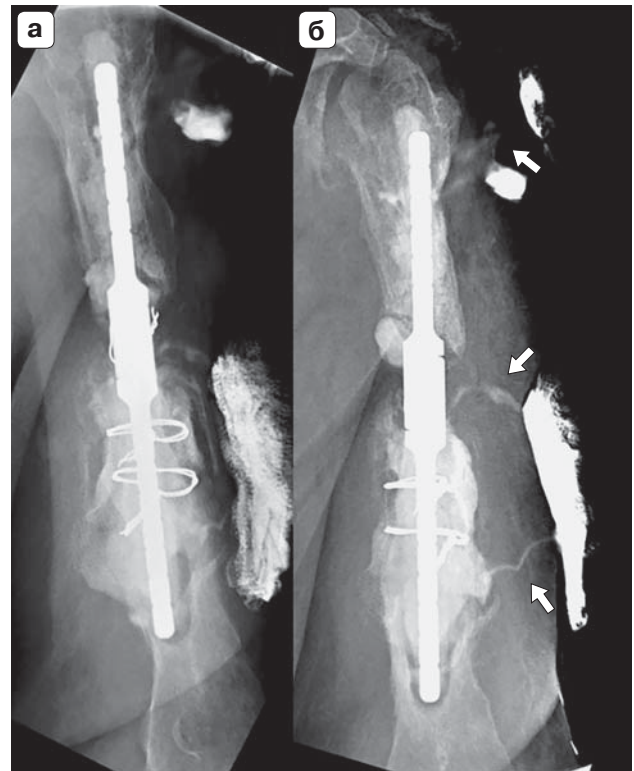
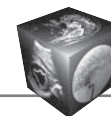


Рис. 7. Женщина 68 лет; несросшийся перелом с потерей фрагмента. Фистулография правого плеча через 4 года 1 мес (**а** – прямая проекция, **б** – боковая проекция). Стрелками обозначены свищевые ходы. Нестабильность дистального конца МОС, свищи, аваскулярный некроз головки плеча.

Fig. 7. Female 68 y.o.; fracture nonunion, “horse hoof” type with the fragment loss. Fistulography of the right shoulder in 4 years and 1 month (**a** – front plane, **б** – side plane). Arrows indicate fistulous passages. Instability of the distal end of the MOS was determined, fistulas, avascular necrosis of the head of the shoulder.



Клиническое наблюдение 3

Пациент М., 35 лет, тяжелая сочетанная травма после ДТП. Несросшийся перелом по типу “слоновой ноги” (по Weber). В стандартные для иммобилизации сроки через 3–4 мес после травмы картина замедленной консолидации. Через 6 мес выполнен МОС пластиной и винтами. Через 8 мес выявлена миграция МОС, рефрактура. Через 10 мес определялся неправильно срастающийся перелом. Интраоперационно произведена ревизия перелома с введением костного заменителя Osteoset. Согласно протоколу операции – зона перелома выполнена рубцовыми тканями. Через 1 год 6 мес выявлен перелом винтов, фиксирующих металлоконструкцию. На компьютерных томограммах через 2 года выявлена гипертрофическая костная мозоль по наружной поверхности от большого вертела, которая охватывает половину диаметра кости. По медиальной поверхности кости мозоль выражена меньше, отломки замкнуты. Винты сломаны. Прослеживается линия перелома (рис. 8). Через 2 года 4 мес произведено удаление металлоконструкции (рис. 9а). Остатки винтов не удалялись. Проксимальный отдел пластины покрыт гипертрофической костной мозолью толщиной до 2,5 см. При помощи долота гипертрофическая костная мозоль удалена. Патологической подвижности не определяется. Через 2 года 6 мес произведено тотальное бесцементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. Избыточная костная мозоль снова удалена при помощи долота, через 17 дней произошел вывих эндопротеза, выполнено его вправление. Через 3 года 3 мес костная мозоль сформирована; через 5 дней произошел повторный вывих эндопротеза. Через 3 года 4 мес определена причина повторного вывиха в виде нестабильности эндопротеза. Выполнено ревизионное цементное эндопротезирование. Интраоперационно: обширное разрастание рубцовой ткани. Избыточная рубцовая ткань иссечена. Обнажен бедренный компонент эндопротеза. Выявлены его проседание в канал бедренной кости, нестабильность в вертикальном направлении. Укорочение левой нижней конечности сократилось до ~ 1,5 см. Через 3 года 8 мес

(рис. 9б) эндопротез стабилен, сохраняется избыточная костная мозоль.

Клиническое наблюдение 4

Несросшийся перелом по типу олиготрофического (по Weber) у пациентки со сломанным МОС по причине нестабильности, длительное время не обращавшейся за помощью.

Пациентка Ж., 67 лет, бытовая травма. Произведен МОС пластиной и винтами. Через 8 лет новое падение с рефрактурой и переломом пластины МОС, за помощью не обращалась. Еще одно падение через 3 года. Выполнена КТ, хронологически через 11 лет после первичной травмы, отмечается: укорочение левого бедра, ротация дистального отломка диафиза латерально с угловым смещением, с захождением по высоте. На фоне перелома пластины МОС определяется его нестабильность с миграцией двух винтов в мягкие ткани. Картина несросшегося винтообразного перелома на границе средней и проксимальной трети диафиза бедра. Концы отломков замкнуты, склерозированы, образуют “бокаловидные” поверхности. Периостальная костная мозоль в виде незамкнутых костных “мостиков” по передней и задней поверхностям бедра. “Свежий” перипротезный винтообразный перелом дистальной трети диафиза и метафиза бедренной кости (рис. 10).

Клиническое наблюдение 5

Несросшийся атрофический оскольчатый перелом (по Weber) по причине избыточного скелетирования отломков при выполнении МОС.

Пациентка Ж., 31 год. Спортивная травма. Оскольчатый закрытый перелом средней трети диафиза левой ключицы. Выполнен МОС пластиной и 6 винтами. При контрольных КТ в сравнении с постоперационной КТ (рис. 11а), через 2,5 мес (рис. 11б) и 4 мес (рис. 11в) картина асептического некроза и лизиса отломков, с отрицательной динамикой. Просвет костномозгового канала замкнут, МОС стабилен. На 5-й месяц после травмы выполнена костная пластика аутооттрансплантатом из гребня подвздошной кости.

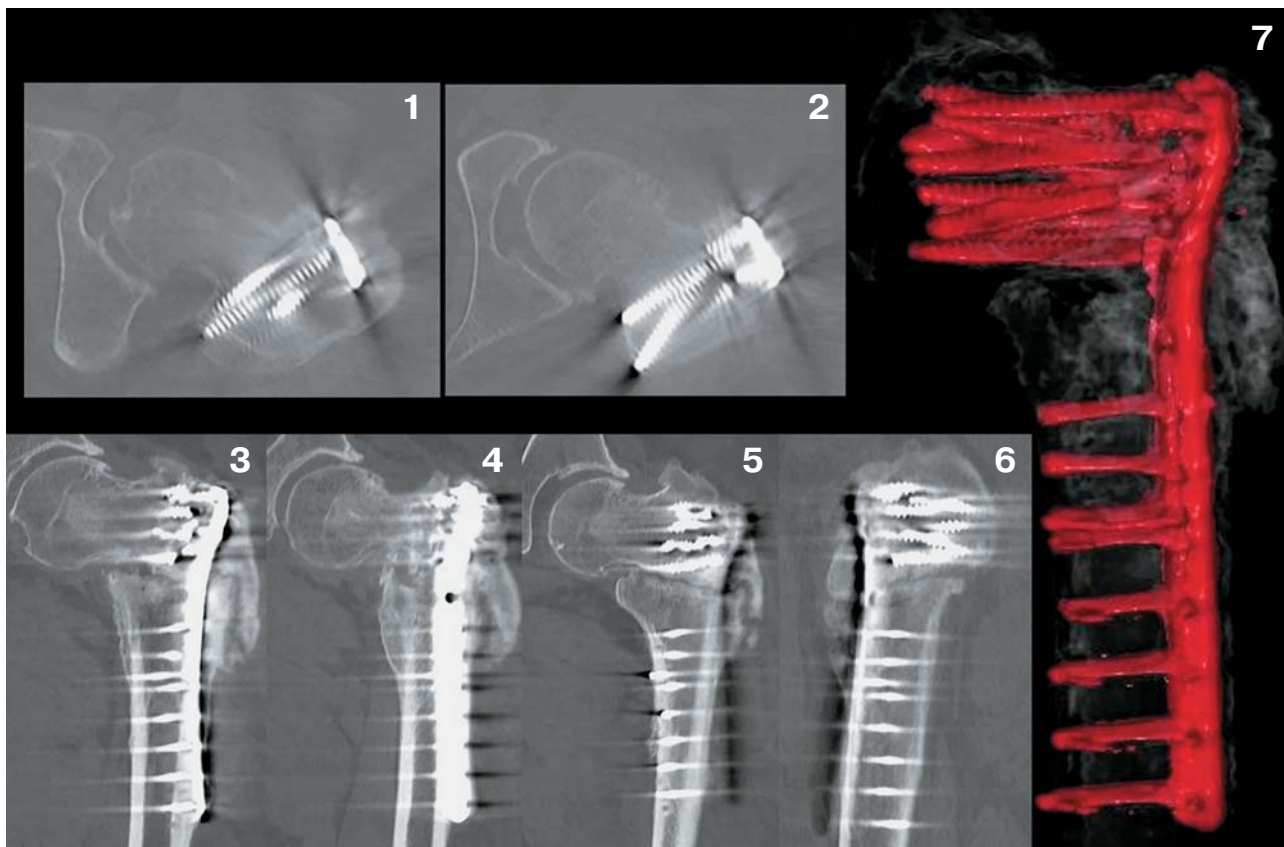
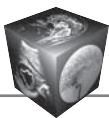


Рис. 8. Мужчина 35 лет; несросшийся перелом по типу “слоновой ноги”. КТ левого бедра через 2 года (1, 2 – аксиальные срезы, 3–5 – корональные реконструкции, 6 – сагиттальная реконструкция, 7 – VRT-реконструкция). Гипертрофическая костная мозоль по наружной поверхности от большого вертела, охватывает половину диаметра кости; винты сломаны, прослеживается линия перелома.

Fig. 8. Male 35 y.o.; fracture nonunion, “elephant foot” type. CT scan of the left hip 2 years later (1, 2 – axial planes, 3–5 – coronal planes, 6 – sagittal planes, 7 – VRT-reconstruction). Hypertrophic callus on the superficies of the greater trochanter covers half diameter of the bone; the screws are broken, the fracture line is visible.

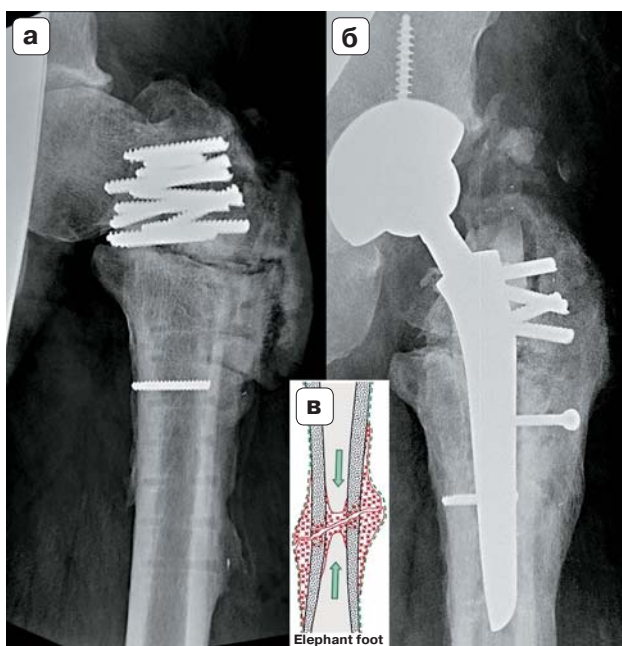


Рис. 9. Мужчина, 35 лет; несросшийся перелом по типу “слоновой ноги”. а – рентгенограмма левого бедра через 2 года 4 мес, в прямой проекции; б – рентгенограмма левого бедра через 3 года 8 мес в прямой проекции. Достигнута консолидация; в – схема: несросшийся перелом по типу “слоновой ноги”.

Fig. 9. Male 35 y.o.; fracture nonunion, “elephant foot” type. а – X-ray films of the left hip 2 years and 4 months later, in front plane; б – X-ray films of the of the left hip 3 years and 8 months later. Union achieved; в – схема is fracture nonunion, “elephant foot” type.

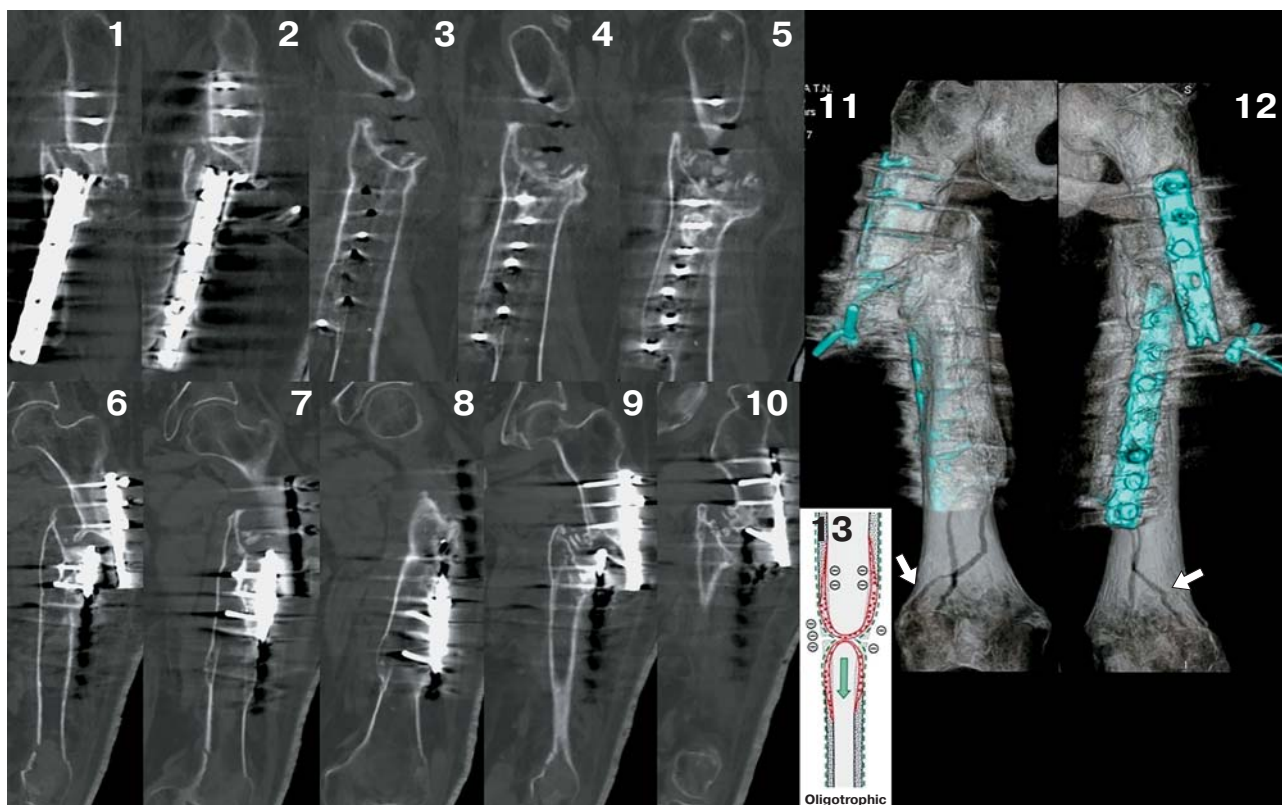
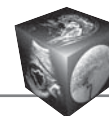


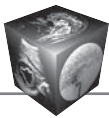
Рис. 10. Женщина 67 лет; несросшийся перелом по типу олиготрофического. КТ левого бедра через 11 лет (1–5 – сагиттальные реконструкции по оси дистального отломка, 6–10 – корональные реконструкции по оси дистального отломка, 11–12 – VRT-реконструкции). Стрелками обозначен “свежий” перипротезный перелом. Концы отломков замкнуты, склерозированы, образуют “бокаловидные” поверхности. Периостальная костная мозоль в виде незамкнутых костных “мостиков” по передней и задней поверхностям бедра. 13 – схема несросшегося перелома олиготрофического типа.

Fig 10. Female 67 y.o.; fracture nonunion, oligotrophic type. CT of the left hip 11 years later (1–5 – sagittal planes at the axis of the distal fragment, 6–10 – coronal planes at the axis of the distal fragment, 11–12 – VRT-reconstructions). The arrow indicates a “fresh” periprosthetic fracture. The ends of the fragments are closed, sclerotic, form “goblet” surfaces. Periosteal callus look as not closed bone bridges along the anterior and posterior femur surfaces. 13 – the scheme is fracture nonunion, oligotrophic type.



Рис. 11. Женщина 31 года; несросшийся атрофический оскольчатый перелом. КТ левой ключицы. а – после травмы, реконструкция по оси кости; б – через 2,5 мес, реконструкция по оси кости; в – через 4 мес, реконструкция по оси кости. Картина асептического некроза и лизиса отломков с отрицательной динамикой; г – схема: несросшийся атрофический оскольчатый перелом.

Fig. 11. Female, 31 y.o.; atrophic comminuted fracture nonunion. CT of the left clavicle. а – after injury, reconstruction along the bone axis; б – 2.5 months later, reconstruction along the bone axis; в – 4 months later, reconstruction along the bone axis. Aseptic necrosis and lytic changes of fragments, with negative dynamics in comparison; г – scheme is atrophic comminuted fracture nonunion.



Обсуждение

Сохраняется значительная трудность в определении факта дисрегенерации на практике в связи с отсутствием консенсуса о том, когда по рентгенологическим и клиническим данным наступает срастание и какое качество рентгенологических проявлений срастания может считаться удовлетворительным. Объективные рентгенологические шкалы разработаны только для двух локализаций переломов длинных трубчатых костей и их, несомненно, недостаточно. Ортопеды-травматологи придают большое значение оценке рентгенологических данных при выборе тактики ведения пациента, поэтому необходимо в каждом конкретном клиническом случае вырабатывать совместное мнение, несмотря на более сдержанный взгляд рентгенолога на качество костной регенерации у пациентов. Рентгенологам необходимо знать лучевую семиотику всех видов дисрегенераций, для более квалифицированной оценки необходим анализ всего лучевого архива, полные физикальные и анамнестические данные в каждом случае. С развитием и распространением современных методов визуализации в клиническую практику все шире будет внедряться метод КТ как имеющий достаточную доступность в Санкт-Петербурге, достаточную чувствительность и специфичность и более «наглядный» для ортопедов, тем не менее традиционная рентгенография не потеряет своих позиций.

Заключение

Несмотря на улучшение и техническую простоту визуализации явлений дисрегенерации, только лучевыми методами бывает тяжело дифференцировать замедленную консолидацию от несрастания, соответственно необходим консенсус ортопеда и рентгенолога в каждом отдельно взятом случае. Клиницист выбирает тактику лечения, основываясь на всем комплексе данных, включая лучевые методы. Множество сопутствующих факторов, таких как пожилой возраст, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, тяжесть полученной травмы, вредные привычки, прием некоторых лекарственных средств, сопутствующий остеомиелит, нестабильный МОС и др., могут привести к замедленной консолидации или развитию несрастания, учет этих факторов необходим для достижения успешной регенерации в последующем.

Участие авторов

Пекшева М.С. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпре-

тация полученных данных, написание текста, подготовка и редактирование текста, подготовка, создание опубликованной работы, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Петрова И.В. – сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне.

Ранков М.М. – сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, подготовка, создание опубликованной работы, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

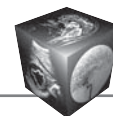
Peksheva M.S. – concept and design of the study, conducting research, collection and analysis of data, statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, text preparation and editing, preparation and creation of the published work, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Petrova I.V. – collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data, participation in scientific design.

Rankov M.M. – collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data, text preparation and editing, preparation and creation of the published work, approval of the final version of the article.

Список литературы

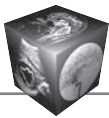
1. Щетинин С.А., Щетинин С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2 (1). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17871> (дата обращения: 10.05.2020)
2. Баиндурашвили А.Г., Шапиро К.И., Дрожжина Л.А., Вишняков А.Н. Показатели и динамика травм костно-мышечной системы у детей Санкт-Петербурга в современных условиях. *Педиатр*. 2016; 7 (2): 113–120.
3. Guidelines for trauma quality improvement programmes. WHO. Доступно по адресу http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44061/1/9789241597746_eng.pdf
4. Somford M.P., van den Bekerom M.P.J., Kloen P. Operative treatment for femoral shaft nonunions, a systematic review of the literature. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2013; 8 (2): 77–88. <https://doi.org/10.1007/s11751-013-0168-5>
5. Ru J.Y., Niu Y.F., Cong Y., Kang W.B., Cang H.B., Zhao J.N. Exchanging reamed nailing versus augmentative compression plating with autogenous bone grafting for aseptic femoral shaft nonunion: a retrospective cohort study. *Acta Orthop. Traumatol. Turc*. 2015; 49 (6): 668–675. <https://doi.org/10.3944/aott.2015.14.0404>
6. Heppenstall RB. Fracture Treatment and Healing. Philadelphia: W.B. Saunders, 1980. 1087 p.
7. Гайко Г.В., Калашников А.В., Никитин П.В. Интрамедуллярный блокирующий остеосинтез в лечении больных с закрытыми переломами длинных костей конечностей. *Вісник ортопедії, травматол. та протезування*. 2007; 1: 26–33.



8. Куценко С.Н., Митюнин Д.А., Никифоров Р.Р. Комплексное лечение переломов большеберцовой кости с использованием блокируемых фиксаторов БлISKУнова у пациентов с расстройствами репаративного остеогенеза. *Травма*. 2013; 14 (1): 47–49.
9. Семизоров А.Н. Рентгенография в диагностике и лечении переломов костей. М., 2007. 176 с.
10. Brinker M.R. Nonunions: Evaluation and Treatment. In B.D. Browner, A.M. Levine, J.B. Jupiter, P.G. Trafton (Ed.). *Skeletal Trauma: Basic Science, Management, and Reconstruction*. 4th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2009; Chapter 22: 615–707.
11. Weber B.G., Cech O. Pseudarthrosis: Pathophysiology, Biomechanics, Therapy and Results. Grune & Stratton, 1980. 323 p.
12. Ebnezar J. *Clinical Examination Methods in Orthopedics*. Boydell & Brewer Ltd, 2010. 912 p.
13. Bhattacharyya T., Bouchard K.A., Phadke A., Meigs J.B., Kassarian A., Salamipour H. The accuracy of computed tomography for the diagnosis of tibial nonunion. *J. Bone Jt Surg. Am.* 2006; 88 (4): 692–697. <https://doi.org/10.2106/00004623-200604000-00002>
14. Corrales LA, Morshed S, Bhandari M, Miclau T. Variability in the assessment of fracture-healing in orthopaedic trauma studies. *J. Bone Jt Surg. Am.* 2008; 90 (9): 1862–1868. <https://doi.org/10.2106/jbjs.g.01580>
15. Morshed S. Current Options for Determining Fracture Union. *Adv. Med.* 2014; 2014: 1–12. <https://doi.org/10.1155/2014/708574>
16. Brinker M.R., O'Connor D.P. Ilizarov compression over a nail for aseptic femoral nonunions that have failed exchange nailing: a report of 5 cases. *J. Orthop. Trauma*. 2003; 17: 668–676. <https://doi.org/10.1097/00005131-200311000-00002>
17. Bhandari M., Tornetta P. 3rd, Sprague S., Najibi S., Petrisor B., Griffith L., Guyatt G.H. Predictors of reoperation following operative management of fractures of the tibial shaft. *J. Orthop. Trauma*. 2003; 17: 353–361. <https://doi.org/10.1097/00005131-200305000-00006>
18. Schnarkowski P., Redei J., Peterly C.G., Weidenmaier W., Mutschler W., Arand M., Reiser M.F. Tibial shaft fractures: assessment of fracture healing with computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995; 19 (5): 777–781 <https://doi.org/10.1097/00004728-199509000-00015>
19. Bhandari M., Chiavaras M.M., Parasu N., Choudur H., Ayeni O., Chakraverty R., Bains S., Hak A., Sprague S., Petrisor B. Radiographic union score for hip substantially improves agreement between surgeons and radiologists. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013; 14, 70. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-70>
20. Whelan D.B., Bhandari M., Stephen D., Kreder H., McKee M.D., Zdero R., Schemitsch E.H. Development of the radiographic union score for tibial fractures for the assessment of tibial fracture healing after intramedullary fixation. *J. Trauma*. 2010; 68 (3): 629–632. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3181a7c16d>
21. Chiavaras M.M., Bains S., Choudur H., Parasu N., Jacobson J., Ayeni O., Petrisor B., Chakraverty R., Sprague S., Bhandari M. The Radiographic Union Score for Hip (RUSH): the use of a checklist to evaluate hip fracture healing improves agreement between radiologists and orthopedic surgeons. *Skeletal Radiol.* 2013; 42 (8): 1079–1088. <https://doi.org/10.1007/s00256-013-1605-8>
22. Einhorn T.A. Breakout session 1: definitions of fracture repair. *Clin. Orthop.* 1998; 355 (Suppl.): 353. <https://doi.org/10.1097/00003086-199810001-00035>
23. Somford M.P., van den Bekerom M., Kloen P. Operative treatment for femoral shaft nonunions, a systematic review of the literature. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2013; 8 (2): 77–88. <https://doi.org/10.1007/s11751-013-0168-5>

References

1. Schetinin S.A., Schetinin S.A. Analysis of the frequency and consequences of traumatism in Russia. *Modern problems of science and education*. 2015; 2 (1). (In Russian). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17871> (дата обращения: 10.05.2020)
2. Baidurashvili A.G., Shapiro K.I., Drozhzhina L.A., Vishnyakov A.N. Indicators and dynamics of injuries of the musculoskeletal system among children in St. Petersburg in modern conditions. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016; 7 (2): 113–120. (In Russian)
3. Guidelines for trauma quality improvement programmes. WHO. Доступно по адресу http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44061/1/9789241597746_eng.pdf
4. Somford M.P., van den Bekerom M.P.J., Kloen P. Operative treatment for femoral shaft nonunions, a systematic review of the literature. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2013; 8 (2): 77–88. <https://doi.org/10.1007/s11751-013-0168-5>
5. Ru J.Y., Niu Y.F., Cong Y., Kang W.B., Cang H.B., Zhao J.N. Exchanging reamed nailing versus augmentative compression plating with autogenous bone grafting for aseptic femoral shaft nonunion: a retrospective cohort study. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2015; 49 (6): 668–675. <https://doi.org/10.3944/aott.2015.14.0404>
6. Heppenstall RB. *Fracture Treatment and Healing*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1980. 1087 p.
7. Gaiko G.V., Kalashnikov A.V., Nikitin P.V. Intramedullary blocking osteosynthesis in the treatment of patients with closed fractures of the long bones of the extremities. *Bulletin of Orthopedics and Traumatology*. 2007; 1: 26–33. (In Russian)
8. Kutsenko S.N., Mityunin D.A., Nikiforov R.R. Complex treatment of tibial fractures using Bliskunov's blockable fixators in patients with disorders of reparative regeneration. *Trauma*. 2013; 1 (14): 5–7. (In Russian)
9. Semizorov A.N. X-ray in the diagnosis and treatment of bone fractures. Moscow, 2007. 176 p (In Russian)
10. Brinker M.R. Nonunions: Evaluation and Treatment. In B.D. Browner, A.M. Levine, J.B. Jupiter, P.G. Trafton (Ed.). *Skeletal Trauma: Basic Science, Management, and Reconstruction*. 4th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2009; Chapter 22: 615–707.
11. Weber B.G., Cech O. Pseudarthrosis: Pathophysiology, Biomechanics, Therapy and Results. Grune & Stratton, 1980. 323 p.
12. Ebnezar J. *Clinical Examination Methods in Orthopedics*. Boydell & Brewer Ltd, 2010. 912 p.
13. Bhattacharyya T., Bouchard K.A., Phadke A., Meigs J.B., Kassarian A., Salamipour H. The accuracy of computed tomography for the diagnosis of tibial nonunion. *J. Bone Jt Surg. Am.* 2006; 88 (4): 692–697. <https://doi.org/10.2106/00004623-200604000-00002>
14. Corrales LA, Morshed S, Bhandari M, Miclau T. Variability in the assessment of fracture-healing in orthopaedic trauma studies. *J. Bone Jt Surg. Am.* 2008; 90 (9): 1862–1868. <https://doi.org/10.2106/jbjs.g.01580>



15. Morshed S. Current Options for Determining Fracture Union. *Adv. Med.* 2014; 2014: 1–12. <https://doi.org/10.1155/2014/708574>
16. Brinker M.R., O'Connor D.P. Ilizarov compression over a nail for aseptic femoral nonunions that have failed exchange nailing: a report of 5 cases. *J. Orthop. Trauma.* 2003; 17: 668–676. <https://doi.org/10.1097/00005131-200311000-00002>
17. Bhandari M., Tornetta P. 3rd, Sprague S., Najibi S., Petrisor B., Griffith L., Guyatt G.H. Predictors of reoperation following operative management of fractures of the tibial shaft. *J. Orthop. Trauma.* 2003; 17: 353–361. <https://doi.org/10.1097/00005131-200305000-00006>
18. Schnarkowski P., Redei J., Peterly C.G., Weidenmaier W., Mutschler W., Arand M., Reiser M.F. Tibial shaft fractures: assessment of fracture healing with computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995; 19 (5): 777–781 <https://doi.org/10.1097/00004728-199509000-00015>
19. Bhandari M., Chiavaras M.M., Parasu N., Choudur H., Ayeni O., Chakraverty R., Bains S., Hak A., Sprague S., Petrisor B. Radiographic union score for hip substantially improves agreement between surgeons and radiologists. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2013; 14, 70. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-70>
20. Whelan D.B., Bhandari M., Stephen D., Kreder H., McKee M.D., Zdero R., Schemitsch E.H. Development of the radiographic union score for tibial fractures for the assessment of tibial fracture healing after intramedullary fixation. *J. Trauma.* 2010; 68 (3): 629–632. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3181a7c16d>
21. Chiavaras M.M., Bains S., Choudur H., Parasu N., Jacobson J., Ayeni O., Petrisor B., Chakraverty R., Sprague S., Bhandari M. The Radiographic Union Score for Hip (RUSH): the use of a checklist to evaluate hip fracture healing improves agreement between radiologists and orthopedic surgeons. *Skeletal Radiol.* 2013; 42 (8): 1079–1088. <https://doi.org/10.1007/s00256-013-1605-8>
22. Einhorn T.A. Breakout session 1: definitions of fracture repair. *Clin. Orthop.* 1998; 355 (Suppl.): 353. <https://doi.org/10.1097/00003086-199810001-00035>
23. Somford M.P., van den Bekerom M., Kloen P. Operative treatment for femoral shaft nonunions, a systematic review of the literature. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2013; 8 (2): 77–88. <https://doi.org/10.1007/s11751-013-0168-5>

Для корреспонденции*: Пекшева Марина Сергеевна – 195220 Санкт-Петербург, пр. Науки, д. 19, к. 2, кв. 379. Тел.: +7-921-642-16-33. E-mail: pekshevam@gmail.com

Пекшева Марина Сергеевна – врач-рентгенолог рентгеновского отделения СПб ГБУЗ “Елизаветинская больница”, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-7016-2548>

Ранков Максим Михайлович – канд. мед. наук, заведующий 1-м травматологическим отделением СПб ГБУЗ “Елизаветинская больница”, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-8373-5648>

Петрова Ирина Витальевна – врач травматолог-ортопед 1-го травматологического отделения СПб ГБУЗ “Елизаветинская больница”, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-8742-7514>

Contact*: Marina S. Peksheva – apt 379, 19-2, Prospekt Nauki, St. Petersburg 195220, Russian Federation. Phone: +7-921-642-16-33. E-mail: pekshevam@gmail.com

Marina S. Peksheva – radiologist, X-ray department SPb SHCI “Elizabethan Hospital”, St. Petersburg. <https://orcid.org/0000-0001-7016-2548>

Maxim M. Rankov – orthopedic surgeon, PhD, Head of the 1st Traumatology Department, SPb SHCI “Elizabethan Hospital”, St. Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-8373-5648>

Irina V. Petrova – orthopedic surgeon, 1st Traumatology Department, SPb SHCI “Elizabethan Hospital”, St. Petersburg. <https://orcid.org/0000-0001-8742-7514>