

Ю.Б.Лишманов¹, Н.Г.Кривоногов¹, Т.С.Агеева², А.В.Дубоделова², Е.Л.Мишустина², Н.Ю.Демьяненко², С.П.Мишустин³

Радионуклидная оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости для дифференциальной диагностики легочного инфильтрата

1 – У РАМН Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН, лаборатория радионуклидных методов исследования: 634012, Томск, ул. Киевская, 111а;

2 – ФГОУ ВПО "Томский военно-медицинский институт" МО РФ, кафедра усовершенствования врачей: 634049, Томск, пр-т Кирова, 49;

3 – ОГУЗ "Томский областной противотуберкулезный диспансер": 634009, Томск, ул. Розы Люксембург, 17

Yu.B.Lishmanov, N.G.Krivosnogov, T.S.Ageeva, A.V.Dubodelova, E.L.Mishustina, N.Yu.Demyanenko, S.P.Mishustin

Nuclear evaluation of alveolar-capillary permeability for differential diagnosis of pulmonary infiltrates

Summary

Ventilation scintigraphy of the lungs with analysis of alveolar-capillary permeability (ACP) was performed in patients with confirmed diagnoses of community-acquired pneumonia (CAP, $n = 40$), infiltrative pulmonary tuberculosis (IPT, $n = 20$), distal pulmonary embolism (DPE, $n = 11$), peripheral lung carcinoma (PLC, $n = 17$), and in 22 healthy volunteers. ACP values were higher in affected and intact lungs in patients with CAP at 10 and 30 min of the investigation vs those with DPE and were higher at 30 min in the affected lung in patients with CAP compared to patients with IPT. Comparison of ACPs in DPE and IPT patients revealed the ACP reduction in affected and intact lungs of DPE patients at 30 min of the investigation. PLC patients demonstrated the ACP reduction in affected lung compared to contralateral lung. Therefore, ACP gave additional information for differential diagnosis of CAP, IPT, DPE and PLC.

Key words: ventilation scintigraphy, alveolar-capillary permeability, community-acquired pneumonia, infiltrative pulmonary tuberculosis, distal pulmonary embolism, peripheral lung cancer.

Резюме

У 88 пациентов с верифицированными диагнозами: внебольничная пневмония (ВП) – 40, инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) – 20, тромбоэмболия дистальных ветвей легочной артерии (ТДВЛА) – 11, периферический рак легких (ПРЛ) – 17, а также у 22 здоровых добровольцев проведена вентиляционная пульмоносцинтиграфия с анализом альвеолярно-капиллярной проницаемости (АКП). При ВП, в отличие от ТДВЛА и ИТЛ, АКП была выше на 10-й и 30-й мин исследования в пораженном и интактном легких по сравнению с ТДВЛА и на 30-й мин исследования – в пораженном легком по сравнению с ИТЛ. Сопоставление значений АКП у больных ТДВЛА и ИТЛ показало снижение АКП на 30-й мин исследования у больных ТДВЛА в пораженном и интактном легких. У пациентов с ПРЛ регистрировалось снижение АКП на стороне поражения по сравнению с контралатеральным легким. Таким образом, оценка АКП позволяет расширить возможности дифференциальной диагностики ВП, ИТЛ, ТДВЛА и ПРЛ.

Ключевые слова: вентиляционная пульмоносцинтиграфия, альвеолярно-капиллярная проницаемость, внебольничная пневмония, инфильтративный туберкулез легких, тромбоэмболия дистальных ветвей легочной артерии, периферический рак легкого.

В реальной клинической практике обнаружение во внебольничных условиях инфильтрата в легком при неопределенной клинико-лучевой симптоматике требует проведения дифференциации заболеваний, для которых характерно наличие локального затенения легочной ткани, прежде всего – внебольничной пневмонии (ВП), инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ), тромбоэмболии дистальных ветвей легочной артерии (ТДВЛА) с развитием инфаркт-пневмонии, периферического рака легких (ПРЛ) [1, 2].

Для оптимизации диагностического процесса при заболеваниях респираторной системы весьма ценную диагностическую информацию можно получить, используя оценку альвеолярно-капиллярной проницаемости (АКП) [3]. Известно, что эффективность внешнего дыхания определяется сочетанием 3 физиологических процессов: легочной вентиляции, легочной перфузии и диффузного движения га-

зов через альвеолярно-капиллярную мембрану. Альвеолярный воздух и кровь легочных капилляров разделяет альвеолярно-капиллярная мембрана, переход газов через которую происходит по законам диффузии, а величина диффузионной способности легких зависит от их объема и соответствующей ему площади поверхности газообмена. Ряд авторов при различных заболеваниях легких констатировали изменения АКП в сторону повышения или снижения, однако прикладное значение этих данных для дифференциальной диагностики патологии легких до сих пор трактуется неоднозначно. Так, при абсцессе легкого было обнаружено снижение АКП по сравнению со здоровыми лицами [4], что авторы объясняли утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны в результате интерстициального отека и фиброза. Однако аналогичное изменение АКП было показано и у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА),

особенно при 1-сторонней окклюзии легочной артерии [5], хотя в других работах при ТЭЛА было, наоборот, зарегистрировано повышение АКП [6].

Повышение АКП было продемонстрировано в единичных исследованиях при интерстициальных заболеваниях легких, пневмоцистной и стафилококковой пневмониях [7–9]. Некоторые исследователи полагают, что оценка АКП может явиться дополнительным способом диагностики неопластических процессов и метастатического поражения легких [7]. В единичных наблюдениях при хронической обструктивной болезни легких визуализировались, т. н. "болюсы аэрозоля" в виде "горячих точек", появление которых объясняли задержкой радиоактивного аэрозоля в местах нарушения бронхиальной проходимости, что не позволяло корректно оценить АКП у данной категории больных [10]. Динамическую вентиляционную пульмоноосцинтиграфию с ^{99m}Tc -ДТРА было предложено использовать для дифференциальной диагностики сердечного и некардиогенного отека легких, поскольку некардиогенный отек легких (токсический и др.), как правило, приводил к ускорению альвеолярно-капиллярного клиренса радиофармпрепарата [11].

Целью исследования явилось выявление возможностей сцинтиграфической оценки альвеолярно-капиллярной проницаемости в оптимизации раннего распознавания нозологической принадлежности инфильтрата в легком.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование. Когорта формировалась во время исследования и прослеживалась до его окончания. После подписания информированного согласия в исследование были включены 110 человек, из них 88 пациентов с верифицированными диагнозами ВП ($n = 40$), ИТЛ ($n = 20$), ТДВЛА ($n = 11$), ПРЛ ($n = 17$) и 22 здоровых добровольца. Все пациенты были госпитализированы в стационар в порядке скорой помощи, по данным лучевого исследования у них было обнаружено затенение легочной ткани, в 78,9 % случаев диагнозом направления была ВП. Пациенты с ВП, ИТЛ и ТДВЛА были некурящими, пациенты с ПРЛ злоупотребляли курением. В соответствии с этим 22 здоровых добровольца составили 1-ю (10 некурящих лиц) и 2-ю (12 курящих) контрольные группы. Такой подбор контрольных групп был обусловлен тем, что курение оказывает выраженное влияние на состояние проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны [7].

На этапе диагностического исследования 88 пациентам и лицам из контрольных групп была проведена вентиляционная пульмоноосцинтиграфия. Сцинтиграфические исследования выполнены на гамма-камере "Омега-500" (*Technicare*, США-Германия). Регистрацию изображений проводили в матрицу 128×128 специализированного компьютера. Обработку полученных сцинтиграмм осуществляли при помощи пакета прикладных программ *Scinti* (НПО "Гелмос", Россия). Радионуклидные исследо-

вания были согласованы с этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН.

Вентиляционную пульмоноосцинтиграфию проводили непосредственно после ингаляции аэрозоля, приготовленного на основе диэтилентриаминпентаацетата (ДТПА), меченного ^{99m}Tc -Технецием – ^{99m}Tc -Пентатех ("Диамед", Россия). Для приготовления радиоактивного аэрозоля в специальную емкость ингалятора помещали указанный радиофармацевтический препарат (РФП) в объеме 3 мл с удельной активностью 74–111 МБк / мл (555–740 МБк в 3 мл). Продолжительность ингаляции составляла не более 5–7 мин при обычном для пациента ритме и глубине дыхания и подаче ингалируемой смеси под давлением 0,5–0,7 МПа. Регистрацию сцинтиграфических изображений проводили в заднепрямой проекции (POST) – 1-я мин после ингаляции, затем – передне-прямой (ANT) и боковых проекциях (LL 900, RL 900), после чего через 10 и 30 мин после ингаляции РФП пациенту повторно проводили статическую сцинтиграфию легких лишь в заднепрямой проекции. Время экспозиции на каждую проекцию составляло 2 мин.

После получения сцинтиграфических изображений проводили их качественный анализ на предмет выявления ингаляционных дефектов накопления РФП, после чего рассчитывали процент аккумуляции препарата каждым легким в отдельности. Оценка АКП проводили по разработанной нами методике [12]. Для этого выделяли "зоны интереса", соответствующие левому и правому легким в задне-прямой проекции с последующим определением количества импульсов в указанных областях через 1, 10 и 30 мин после ингаляции радиоаэрозоля. Счет импульсов над каждым легким на 1-й мин исследования принимали за 100 %, на 10-й и 30-й мин после ингаляции – за $X_1\%$ и $X_2\%$.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи пакета программ *Statistica 6.0 for Windows*. Количественные показатели представлены в виде $\bar{X} \pm m$ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего). Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании задавался величиной 0,05.

Результаты и обсуждение

У здоровых некурящих и курящих лиц значения АКП, как для правого, так и для левого легких, не различались, вследствие чего был произведен расчет указанных параметров для легких в целом – интегральные значения АКП. В зависимости от курения различия значений АКП заключались в следующем: у курящих лиц они были достоверно выше на 10-й и на 30-й мин исследования по сравнению с некурящими лицами (табл. 1), что соответствует ранее полученным результатам при использовании метода динамической вентиляционной пульмоноосцинтиграфии [4].

Таблица 1
Интегральные значения АКП легких у здоровых некурящих и курящих лиц

Показатели	1-я контрольная группа*, n = 10	2-я контрольная группа*, n = 12	p**
АКП, % (10 мин)	10,6 ± 2,9	15,06 ± 0,99	< 0,001
АКП, % (30 мин)	21,3 ± 4,3	35,15 ± 2,92	< 0,0001

Примечание: здесь и в табл. 2-6: * – для контрольных групп значения показателей представлены по обоим легким в целом; ** – достигнутый уровень значимости межгрупповых различий.

Ускорение клиренса ингалированного РФП в легких можно объяснить токсическим действием табачного дыма на альвеолярно-капиллярную мембрану.

У пациентов ВП было выявлено значительное (практически вдвое) ускорение легочного клиренса РФП по сравнению с 1-й контрольной группой, что свидетельствовало о повышении проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны при ВП (табл. 2). Причем, это повышение носило 2-сторонний характер: регистрировалось с первых минут исследования как в пораженном, так и в интактном легких. Сопоставление величин АКП пораженного и интактного легких выявило, что повышение АКП для радиоаэрозоля было более выражено в пораженном легком ($p < 0,05$).

Повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны легких при развитии в них острой воспалительной реакции, по-видимому, вызвано местным и системным действием провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК). Проведенные нами исследования показали, что развивающийся в дебюте ВП окислительный стресс приводит к нарушению устойчивости мембран эритроцитов [13]. При этом известно, что нарушения в мембранах клеток органа-мишени всегда коррелируют с трансформациями плазматической мембраны эритроцитов, участвующих в поддержании гомеостаза на уровне всего организма [14]. Поэтому возможно допустить, что повышение проницаемо-

сти альвеолярно-капиллярной мембраны интактного легкого может быть объяснено только следствием системной воспалительной реакции, тогда как более выраженное повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны в пораженном легком обусловлено сочетанным воздействием провоспалительных агентов на местном и общем уровнях.

У больных ИТЛ значения АКП на 10-й мин исследования не отличались от аналогичных показателей у лиц 1-й контрольной группы, однако к 30-й мин от момента ингаляции радиоаэрозоля регистрировалось отчетливое и достоверное ($p < 0,05$) 2-стороннее уменьшение радиоактивности как пораженного, так и интактного легких, свидетельствовавшее о повышении АКП (табл. 3).

У пациентов с ПРЛ (табл. 4) было обнаружено замедление клиренса РФП в пораженном легком на 30-й мин исследования по сравнению со 2-й контрольной группой ($p = 0,007$). В интактном легком состоянии АКП оставалось сопоставимым с таковым у лиц контрольной группы. При сравнении показателей альвеолярно-капиллярного клиренса ингалированного РФП у больных ПРЛ в пораженном и интактном легких было выявлено достоверное его замедление с первых минут исследования на стороне поражения по отношению к контралатеральной ($p < 0,05$).

У пациентов с ТДВЛА значения клиренса ингалированного РФП соответствовали аналогичным его величинам у лиц 1-й контрольной группы как на 10-й, так и на 30-й мин исследования, и не отличались для пораженного и интактного легких (табл. 5), что косвенно указывало на целостность альвеолярно-капиллярных мембран в пораженном легком [3, 10, 15].

Учитывая полученные нами выраженные различия значений АКП при изученных нозологических формах, было выполнено сопоставление этого показателя у больных ВП, ИТЛ и ТДВЛА (табл. 6).

Результаты исследования свидетельствовали о следующих разнонаправленных изменениях АКП:

Таблица 2
Интегральные значения АКП легких у пациентов с ВП

Показатели для ПЛ и ИЛ	Пациенты с ВП, n = 40	1-я контрольная группа, n = 10	p	
АКП, % (10 мин)	ПЛ	19,72 ± 1,41	10,60 ± 2,90	0,005
	ИЛ	17,62 ± 1,31	10,60 ± 2,90	0,006
АКП, % (30 мин)	ПЛ	35,35 ± 1,66	21,30 ± 4,30	0,004
	ИЛ	31,58 ± 1,63	21,30 ± 4,30	0,001

Примечание: здесь и в табл. 3-6: ПЛ – пораженное легкое; ИЛ – интактное легкое.

Таблица 3
Интегральные значения АКП легких у пациентов с ИТЛ

Показатели для ПЛ и ИЛ	Пациенты с ИТЛ, n = 20	1-я контрольная группа, n = 10	p	
АКП, % (10 мин)	ПЛ	11,34 ± 0,70	10,6 ± 2,9	0,07
	ИЛ	12,28 ± 0,62	10,6 ± 2,9	0,06
АКП, % (30 мин)	ПЛ	29,35 ± 1,44	21,3 ± 4,3	0,002
	ИЛ	28,12 ± 0,96	21,3 ± 4,3	0,002

Таблица 4
Интегральные значения АКП легких у пациентов с ПРЛ

Показатели для ПЛ и ИЛ	Пациенты с ПРЛ, n = 17	1-я контрольная группа, n = 10	p	
АКП, % (10 мин)	ПЛ	11,21 ± 2,48*	15,06 ± 0,99	0,086
	ИЛ	17,76 ± 2,82	15,06 ± 0,99	0,85
АКП, % (30 мин)	ПЛ	23,01 ± 2,66**	35,15 ± 2,92	0,007
	ИЛ	30,58 ± 3,01	35,15 ± 2,92	0,46

Примечание: значимость различий признака между ПЛ и ИЛ: * – $p = 0,0004$; ** – $p = 0,0006$.

Таблица 5
Интегральные значения АКП легких у пациентов с ТДВЛА

Показатели для ПЛ и ИЛ	Пациенты с ПРЛ, n = 11	1-я контрольная группа, n = 10	p	
АКП, % (10 мин)	ПЛ	8,02 ± 3,89	10,6 ± 2,9	0,6
	ИЛ	7,22 ± 3,54	10,6 ± 2,9	0,6
АКП, % (30 мин)	ПЛ	17,2 ± 5,1	21,3 ± 4,3	0,45
	ИЛ	17,7 ± 4,2	21,3 ± 4,3	0,33

Таблица 6
Интегральные значения АКП легких у пациентов с ВП, ИТЛ и ТДВЛА

Показатели для ПЛ и ИЛ		Пациенты с ВП, n = 40	Пациенты с ИТЛ, n = 20	Пациенты с ТДВЛА, n = 11	p
		1	2	3	
АКП, % (10 мин)	ПЛ	19,72 ± 1,41	11,34 ± 0,70	8,02 ± 3,89	p ₁₋₂ < 0,001; p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ = 0,067 p ₁₋₂ = 0,037; p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ = 0,052
	ИЛ	17,62 ± 1,31	13,28 ± 0,62	7,22 ± 3,54	
АКП, % (30 мин)	ПЛ	35,35 ± 1,66	29,35 ± 1,44	17,2 ± 5,1	p ₁₋₂ = 0,031; p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ = 0,298; p ₁₋₃ < 0,001; p ₂₋₃ < 0,001
	ИЛ	31,58 ± 1,63	28,12 ± 3,72	17,7 ± 4,2	

- при ВП АКП на 10-й и 30-й мин исследования в пораженном и интактном легких была выше, чем у пациентов с ТДВЛА;
- сопоставление АКП при ВП и ИТЛ выявило различия на 10-й мин исследования в пораженном и интактном легких, в то время как на 30-й мин исследования — только в пораженном легком, где она была выше у пациентов с ВП;
- сопоставление значений АКП у больных ТДВЛА и ИТЛ показало снижение АКП на 30-й мин исследования у больных ТДВЛА в пораженном и интактном легких.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что оценка АКП при проведении вентилиционной пульмоноскантинграфии позволяет расширить возможности дифференциальной диагностики ВП, ИТЛ, ТДВЛА и ПРЛ.

Заключение

1. Сканиграфическим критерием дифференциальной диагностики ВП, ИТЛ, ТДВЛА и ПРЛ следует считать различный характер АКП для ингалированного РФП.
2. При ВП регистрируется повышение АКП как в пораженном, так и в интактном легких с первых минут исследования, причем более выраженное — в пораженном легком.
3. Для ИТЛ характерно отставленное во времени (до 10-й мин от начала исследования) ускорение клиренса РФП из альвеол в обоих легких.
4. При ТДВЛА изменения АКП в обоих легких отсутствуют.
5. У пациентов ПРЛ выявляется замедление альвеолярно-капиллярного клиренса на стороне поражения по сравнению с контралатеральным легким.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Стачунский Л.С. Пневмония. М.: МИА; 2006.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина: Руководство. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2007; т. 1.
3. Гриппи М.А. Патофизиология легких: Пер. с англ. М.: БИНОМ; СПб: Невский диалект; 2001.
4. Рубин М.П., Кулешова О.Д., Чечурин Р.Е. Радионуклидная перфузионная скантинграфия легких: методика исследования и интерпретации результатов. Радиология — Практика 2002; 4: 16—21.
5. Rizk N.W., Luce J.M., Hoefel J.M. et al. Site of deposition and factors affecting clearance of aerosolized solute from canine lungs. J. Appl. Physiol. 1984; 3: 723—729.

6. Mori Y., Alderson P.O., Berman H.L. Effect of acute experimental pulmonary arterial occlusion on the deposition and clearance of technetium-99m-DTPA radioaerosols. J. Nuclear Med. 1994; 8: 1351—1357.
7. Капишиников А.В., Королюк И.П. Клиническое значение оценки проницаемости легочного эпителия методом аэрозольной ингаляционной скантинграфии. Медицина радиология и радиационная безопасность 1999; 2: 67—73.
8. O'Doherty M.J., Page C.J., Bradbeer C.S. et al. Radioactively labeled diethylene triamine penta acetate lung scan in Pneumocystis carini pneumonia and asymptomatic HIV-positive patients. Respir. Med. 1997; (8): 482—488.
9. Rinderknecht J.M., Krauthammer M., Uszler J.M. et al. Solute transfer across the alveolar capillary membrane in pulmonary fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1977; 115: 156.
10. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. (ред.). Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск: STT; 2004.
11. Effros R.M., Mason G.R. Measurements of pulmonary epithelial permeability in vivo. Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 127 (Suppl.): 59—65.
12. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С. и др. Вентиляционно-перфузионная скантинграфия легких в дифференциальной диагностике внебольничных пневмоний и немассивной тромбоэмболии легочной артерии. Мед. Радиол. и радиац. безопасн. 2007; 5: 46—49.
13. Агеева Т.С., Жаворонок Т.В., Тетенов Ф.Ф. и др. Внебольничные пневмонии: клинико-скантинграфическая характеристика и окислительный дисбаланс клеток. Клини. мед. 2007; 7: 43—48.
14. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцитов. Томск: Изд-во Томск. Ун.; 2004.
15. Уэйра Е.К., Ривса Дж.Т. Физиология и патофизиология легочных сосудов: Пер. с англ. М.: Медицина; 1995.

Информация об авторах

Лишманов Юрий Борисович — д. м. н., проф., член-корр. РАМН руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования У РАМН НИИ кардиологии СО РАМН; тел. (3822) 55-82-98; e-mail: nuclear@cardio.tsu.ru

Кривоногов Николай Георгиевич — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования У РАМН НИИ кардиологии СО РАМН; тел. (3822) 55-82-98; e-mail: nuclear@cardio.tsu.ru
Агеева Татьяна Сергеевна — д. м. н., зав. кафедрой усовершенствования врачей ФГОУ ВПО "Томский военно-медицинский институт" МО РФ; тел.: (3822) 55-11-14; e-mail: ts.ageeva@mail.ru

Мишустина Елена Львовна — к. м. н., доцент кафедры усовершенствования врачей ФГОУ ВПО "Томский военно-медицинский институт" МО РФ; тел.: (3822) 55-51-11

Дубоделова Анна Валентиновна — к. м. н., ассистент кафедры усовершенствования врачей ФГОУ ВПО "Томский военно-медицинский институт" МО РФ; тел.: (3822) 55-51-11

Демьяненко Николай Юрьевич — начальник цикла общевоинских дисциплин ФГОУ ВПО "Томский военно-медицинский институт" МО; тел.: (3822) 55-51-11; e-mail: demnic2702@rambler.ru

Мишустин Сергей Павлович — глав. врач ОГУЗ "Томский областной противотуберкулезный диспансер"; тел.: (3822) 51-52-07; e-mail: sergeymish@inbox.ru

Поступила 23.07.10
© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.24-002-092