



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова

² Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

Использование нитромази в функциональном сосудистом тесте для дифференциальной ультразвуковой диагностики опухолей мягких тканей

А.Н. Зайцев, к.м.н.¹, А.В. Черная, к.м.н.¹, Р.Х. Ульянова¹,
В.Ю. Халтурин, к.м.н.²

Адрес для переписки: Александр Николаевич Зайцев, zansp@mail.ru

Для цитирования: Зайцев А.Н., Черная А.В., Ульянова Р.Х., Халтурин В.Ю. Использование нитромази в функциональном сосудистом тесте для дифференциальной ультразвуковой диагностики опухолей мягких тканей // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-12-16

Цель исследования – определить возможность и целесообразность использования нитромази в новой дополнительной диагностической методике уточнения характера новообразований мягких тканей.

Материал и методы. 243 (55,7%) пациента со злокачественной и 193 (44,3%) с доброкачественной опухолью, а также 78 (15,2%) пациентов с неопухолевыми заболеваниями первоначально были обследованы традиционными методами ультразвуковой диагностики, включавшими серошкальную визуализацию, цветное доплеровское картирование, режим энергетического доплера. Спектральные характеристики кровотока зоны изменений в 87 (16,9%) случаях оценивали с помощью разработанного нами функционального сосудистого теста.

Результаты. Показатели информативности эхографии в диагностике сарком без учета и с учетом данных сосудистого теста показали возрастание специфичности и диагностической точности при стабильности чувствительности всего эхографического комплекса. Чувствительность составила 92,7 и 92,7%, специфичность – 87,1 и 98,9%, точность – 84,8 и 91,1% соответственно (рассмотрение воспалительных процессов привело к недостоверности полученных результатов).

Заключение. Сосудистый тест с нитромазью повышает показатели диагностической информативности эхографического комплекса. Целесообразно применять сосудистый тест при исключении неопухолевых изменений и учитывать возможную разницу в дифференцировке отдельных составных частей новообразования.

Ключевые слова: нитромазь, мягкие ткани, опухоли, ультразвуковая диагностика, доплерография, функциональный сосудистый тест

Введение

Традиционная ультразвуковая диагностика, основанная на визуализации статичных объектов, не позволяет однозначно определить характер новообразования – злокачественный или доброкачественный [1–6]. При этом давно известно, что сосуды опухолей отличаются от сосудов неизмененных тканей как морфологически, так и функционально. В злокачественных образованиях нарушена физиологическая регуляция сосудистого русла, в частности тонуса сосудов. Особенности роста и строения злокачественных и доброкачественных новообразований, близость последних по данным характеристикам к нормальным тканям позволяют предположить, что функциональные свойства сосудов злокачественных и доброкачественных опухолей различны. Мы исходили из того, что тип патологического процесса (злокачественный или доброкачественный) может быть определен при анализе реакции сосудов опухолей на применение нитромази. Механизм ее действия заключается в том, что в тканях человека она превращается в нитрооксид, вызывающий



вазодилатацию, аналогичную эффекту эндогенного расслабляющего фактора, выделяемого эндотелием сосудов [7]. Возможно, вазодилаторное действие нитрооксида направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов, основное назначение которых сводится к местному вазомоторному контролю [8].

К сожалению, в настоящее время серийное производство нитромази отсутствует. Ее можно заказать только в аптеке. Основная часть исследования была проведена еще в 1990-е гг., когда финская компания «Орион» промышленно выпускала данный препарат.

Целью исследования стала оценка реакций опухолевых сосудов на применение нитромази с поиском новых ультразвуковых диагностических методик определения характера опухолей мягких тканей, а также определение возможностей использования данного фармакологического препарата.

Функциональный сосудистый тест с нитромазью в качестве дополнительного этапа в доплерографическом изучении кровотока опухоли дополнил традиционный комплекс ультразвуковых диагностических методик.

Нитроглицерин хорошо всасывается через кожу. Реакция сосудов опухоли может выявляться и регистрироваться путем доплерографии в ходе ультразвукового исследования.

Материал и методы

С помощью традиционного эхографического комплекса (во всех наблюдениях использовались серошкальная визуализация, цветное доплеровское картирование, энергетическая доплерография, а в 112 (21,8%) также эластография) на аппаратах Hitachi-950, Logiq-400 обследовано 514 больных – 243 (55,7%) пациента со злокачественной и 193 (44,3%) с доброкачественной опухолью, а также 78 (15,2%) пациентов с неопухолевыми (воспалительными) заболеваниями. Все наблюдения верифицированы гистологически (табл. 1). Среди гистологических

Таблица 1. Возможность применения сосудистого теста

Факторы возможности применения сосудистого теста, по данным исследования неизмененных сосудов (в регионе мягких тканей, свободном от новообразования)	Количество больных, абс. (%)
Отсутствие заметной реакции неизмененных сосудов на нитромазь	150 (59,3)
Наличие реакции	103 (40,7)

типов опухолей в группе сарком преобладали фибросаркома и рабдомиосаркома – 111 (21,6%) случаев, в группе доброкачественных образований – липомы – 113 (22%). Злокачественные образования, такие как липосаркомы, отмечались в 73 (14,2%) случаях, злокачественные шванномы, синовиальные и недифференцированные саркомы – у 51 (9,9%) пациента, лейомиосаркомы – у восьми (1,5%). У 43 (8,4%) пациентов наблюдались фибромы, у 32 (6,2%) – гемангиомы, пяти (1%) – гигантоклеточные опухоли сухожильного влагалища.

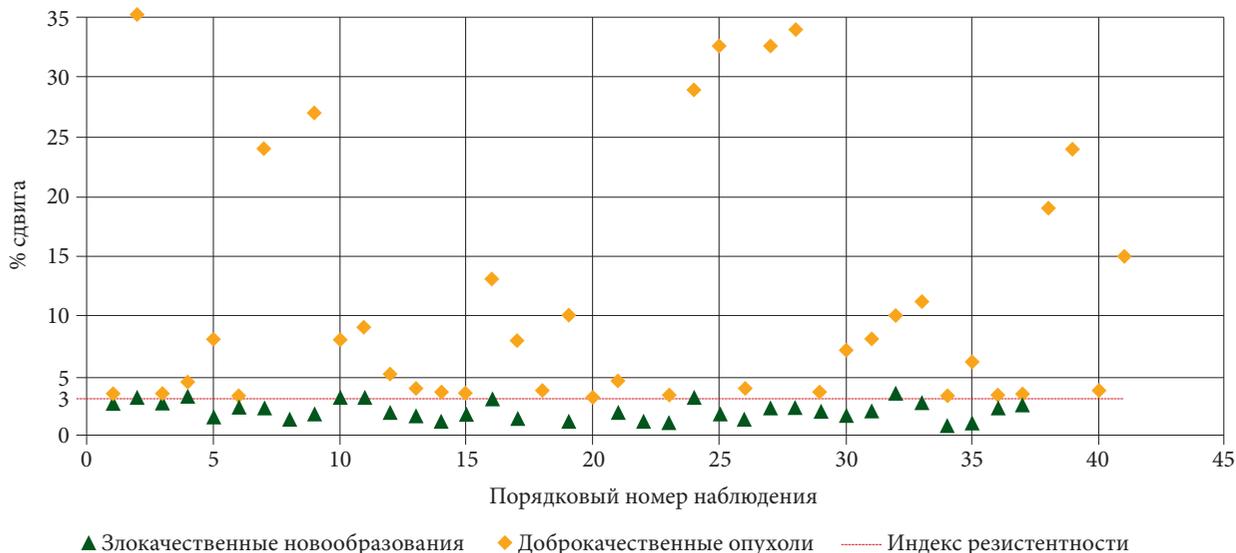
Мягкие ткани конечностей были поражены у 331 (64,4%) больного, туловище – у 164 (31,9%), шея – у 18 (3,5%), голова – у одного (0,2%) пациента. Размеры патологических фокусов колебались от 10 до 90 мм (в среднем – 31 мм), а глубина залегания – от 1 до 46 мм (в среднем – 9,9 мм). Среди больных преобладали женщины (n = 302; 58,8%). Возраст больных составил 19–73 года.

После предварительного измерения доплерографических параметров кровотока в зоне эхографически выявленных патологических изменений, в структуре которых визуализировались сосуды с диаметром, позволявшим провести такие доплерографические измерения, а также в неизмененном участке тканей (удаленном от проекции патологического процесса на 40–50 мм) местно применяли 0,25 мл 2%-ной нитромази. Ее действие начиналось через 15 минут и заканчивалось через 40 минут. Мы считали целесообразным проводить повторные измерения (два-три раза) скорости кровотока в интервале времени от 15 до 30 минут после нанесения препарата на кожу или

появления жжения в области нанесения (16 (18,3%) случаев). По возможности оценивали скорость кровотока в артериальных и венозных сосудах. С целью дозирования фармпрепарата мы использовали листок бумаги с нанесенной на него сантиметровой шкалой. Листок с распределенной на 1 см² мазью прикладывали на 15 минут к участку кожи в проекции расположения патологического образования. При необходимости (например, появлении головной боли), как рекомендовал В.В. Руксин [9], действие мази прекращали, удалив ее остаток с кожи. Прикладывание мази без втирания означало проведение теста без механической травматизации кожи. Гель для доплерографии наносили непосредственно на остатки мази.

Во всех случаях пробы с нитромазью оценивали пиковую систолическую (или максимальную) и конечную диастолическую (или минимальную) скорости кровотока, индекс резистентности, усредненную по времени максимальную скорость кровотока и пульсационный индекс. Методики измерения этих показателей представлены в различных руководствах и пособиях [10]. Поскольку определять параметры кровотока целесообразно в одних и тех же сосудах, важно одинаково располагать датчик над изучаемым участком тканей при базисных и последующих измерениях. Для этого мы использовали разработанное нами плоскостно-направляющее устройство [11].

В контрольную группу вошли 30 здоровых лиц. Мы изучили разницу в интенсивности кровотока в неизмененных сосудах областей мягких тканей, в которых у пациентов основной группы отмечались патологические изменения.



Значения индекса резистентности в сосудах доброкачественных и злокачественных образований

Результаты и обсуждение

В 253 случаях была проведена сравнительная оценка реагирования на мазь неизменных сосудов для исключения индивидуальных особенностей реагирования сосудов. Как известно, уровень продукции оксида азота, с которым обычно связывается нормальная физиологическая функция эндотелия [12], зависит от возраста человека [13] и ряда других факторов. В частности, тканевое содержание оксида азота у здоровых женщин обусловлено менструально-овариальным циклом и увеличивается в секреторной фазе и во время менструации. У мужчин продукция данного вещества способствует табакокурению. От стажа курения зависит уровень оксида азота. Возможно повышение его содержания у больных атеросклерозом, гепатитом С и другими заболеваниями (в зависимости от их стадии) [14]. По нашему мнению, это может отражаться на уровне реагирования сосудистой стенки при умеренном повышении данного вещества за счет его поступления извне. С уровнем продукции оксида азота прямо коррелирует эффективность его депонирования в тканях [15]. Кроме того, применение предлагаемой методики в целях измерения показателей кровотока ограничи-

вается диаметром сосудов внутри образования. Однако благодаря диагностической аппаратуре (в том числе Logiq-400 с датчиком 5 МГц) нам удалось измерить данные показатели в большинстве опухолей, которые планировалось протестировать (87 (84,8%) случаев из 103). Реакция сосудов неизменных тканей у пациентов со злокачественной опухолью была менее выраженной (разница – 0,5–3%, в среднем – 2,3%; $p > 0,005$), чем у здоровых лиц, что можно учитывать на первом этапе скрининговой диагностики опухолей при эхографии. Вероятно, предлагаемая нами методика неприменима у больных с системными заболеваниями сосудов, к которым можно отнести коллагенозы и аналогичные патологические состояния.

Результаты как базовых, так и измеренных после функционального воздействия параметров кровотока не имели четкой зависимости от конкретной гистологической принадлежности патологического процесса и в целом широко варьировались: максимальная скорость кровотока – от 5 до 153,1 (медиана – 83), индекс резистентности – от 0,52 до 0,91 (медиана – 0,68). После проведения сосудистого теста в области тканевых изменений зафиксированы динамические

сдвиги показателей кровотока, которые преимущественно отмечались или были наиболее выражены в сосудах доброкачественных образований и зонах неопухолевой патологии. При этом граница между значениями процентного сдвига показателей кровотока в группе сарком и группе незлокачественных процессов колебалась в пределах 3%.

Наиболее характерная разница показателей кровотока отмечалась при измерении наименее зависимого от доплеровского угла индекса резистентности. Его динамические изменения в группе злокачественных образований варьировались от 0 до 3,5%, в группе доброкачественных опухолей – от 3,3 до 35,2%, в группе неопухолевых изменений – от 0 до 21%. Изменения в сосудах отражены на рисунке. Из злокачественных образований лишь две высокодифференцированные липосаркомы продемонстрировали результаты сосудистого теста, аналогичные таковым в большинстве исследованных доброкачественных новообразований – 39 (95,1%) и неопухолевых процессов – 6 (66,7%). Скорее всего это обусловлено проведением измерений в части объема опухоли с высокой дифференцировкой. В остальных си-



туациях зафиксированы ожидавшиеся нами сдвиги показателей кровотока, наиболее выраженные в сосудах доброкачественных опухолей. При этом данные других ультразвуковых методик не всегда позволяли однозначно судить о характере патологии или расценивались ошибочно (43 (17,7%) случая злокачественной, 31 (16,1%) – доброкачественной опухоли, четыре (5,1%) случая неопухолевого процесса).

Значения показателей диагностической информативности при диагностике сарком эхографическим методом без учета и с учетом данных сосудистого теста представлены в табл. 2. Как видим, с учетом данных этого теста специфичность и диагностическая точность возрастают при стабильности чувствительности всего комплекса ($p < 0,05$).

Специфичность и точность только для случаев с использованием сосудистого теста составили при учете воспалительных процессов 90 и 92%, без учета – 95,1 и 97,4% соответственно. При сравнении этих показателей с показателями всего эхографического комплекса достоверной ($p < 0,05$) оказалась разница в точности данных сосудистого теста без показателей динамики сосудов воспалительных процессов.

По нашему мнению, однократное применение влияющего на сосуды препарата менее опасно в отношении увеличения вероятности метастазирования опухоли, чем выполнение пункционной биопсии, непосредственно распространяющей клетки опухоли вдоль линии вкола иглы. Предлагаемый фармакологический тест неинвазивный, несложный в применении. Риск увеличения метастазирования по расширяющимся вокруг злокачественного образования сосудам минимален. Подтверждение тому – отмечаемая нами малая выраженность сосудистых реакций неизменных тканей в ответ на нитромазь у пациентов со злокачественной опухолью. Снижение ответной реакции на препарат, основное звено в механизме дейст-

Таблица 2. Показатели информативности эхографического комплекса при диагностике сарком

Эхографические данные	Показатели диагностической информативности, %		
	чувствительность	специфичность	диагностическая точность
Без учета результатов сосудистого теста	92,7	87,1	84,8
С учетом данных сосудистого теста	92,7	98,9	91,1

вия которого связано с нитрооксидом, объясняется изначальной толерантностью сосудов опухоли к нитрооксиду.

Противопоказаниями к применению препаратов нитроглицерина, к которым относится нитромазь, как отмечали исследователи времен его промышленного производства, – повышенная чувствительность к нитратам (головная боль, гипотония, тахикардия), резко выраженная гипотония и коллапс, кровоизлияние в мозг, травма головы, повышенное внутричерепное давление, тяжелая анемия, выраженный аортальный стеноз, закрытоугольная форма глаукомы, гипертрофическая кардиомиопатия. Нитромазь не применяют одновременно с другими гипотензивными средствами, диуретиками, алкоголем, при остром инфаркте миокарда и высокой температуре окружающей среды [7].

Среди побочных эффектов теста следует отметить головную боль (пять (5,7%) случаев), головокружение (один случай), ощущение распирания головы (один случай), шум в голове (один случай), покраснение лица (один случай), сердцебиение (два случая), тахикардию (два случая), гипотонию (один случай), особенно у больных с исходной брадикардией. Перечисленные эффекты соотносились с эффектами, описанными ранее при использовании нитромази в других целях [7]. Эти явления обычно не требуют специальной коррекции и не опасны для жизни. Применение нитроглицерина и содержания его таблетированных и сублингвальных препаратов по кардиологическим показаниям не запрещается у больных со злокачественным опухолевым процессом.

При этом воздействие нитроглицерина на кровоток в области новообразования может быть не менее значимым, чем при проведении сосудистого теста.

Заключение

Если при диагностических манипуляциях определить характер опухоли мягких тканей не удастся, можно применить нитромазь в качестве индикатора способности сосудов новообразований реагировать на вазодилататорные агенты. Фиксация сосудистой реакции возможна с помощью доплерографии.

Предложенная нами диагностическая методика, объединившая эхографию с фармакологическим воздействием и названная функциональным сосудистым тестом, имеет ограничения. Так, отчетливая оценка кровотока возможна лишь при изначальной хорошей выраженности кровотока в патологическом образовании, что часто отмечается в злокачественных опухолях мягких тканей [16]. С учетом малого диаметра сосудов в новообразованиях целесообразно прежде всего обращать внимание на динамические сдвиги наименее зависимых от доплеровского угла показателей кровотока, к которым относится индекс резистентности.

Сосудистый тест следует применять после исключения неопухолевого процесса и с учетом возможной разницы в дифференцировке отдельных составных частей новообразований. При этом необходимо определять сдвиги кровотока в каждой из этих частей. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проведено без спонсорской поддержки.



Литература

1. *Morii T., Kishino T., Shimamori N. et al.* Differential diagnosis between benign and malignant soft tissue tumors utilizing ultrasound parameters // *J. Med. Ultrason.* 2018. Vol. 45. № 1. P. 113–119.
2. *Riishede I., Ewertsen C., Carlsen J. et al.* Elastography for prediction of malignancy in soft tissue tumours – preliminary results // *Ultraschall Med.* 2015. Vol. 36. № 4. P. 369–374.
3. *Зайцев В.Н., Мищенко А.В., Семенов И.И.* Серошкальная эхография и доплерография в диагностических алгоритмах при опухолях мягких тканей // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2013. № 2. С. 161–169.
4. *Труфанов Г.Е., Пчелин И.Г., Вецмадян Е.А.* Ультразвуковая диагностика опухолей мягких тканей. СПб.: Элби-СПб., 2017.
5. *Фролова И.Г., Котова О.В., Тюкалов Ю.М. и др.* Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей (обзор литературы) // *Сибирский онкологический журнал.* 2015. № 3. С. 82–89.
6. *Шипуло М.Г.* Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Высшая школа, 1995.
7. *Метелица В.И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика, 1996.
8. *Справочник по хирургии / под ред. С. Шварца, Дж. Шайерса, Ф. Спенсера при участии В. Хуссер.* СПб.: Питер Ком, 1999.
9. *Руксин В.В.* Неотложная кардиология. СПб. – М.: Невский Диалект – Бином, 1998.
10. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.В. Митькова.* М.: Видар, 2011.
11. *Зайцев А.Н., Решетникова Т.С.* Повышение эффективности диагностики патологии мягких тканей совместным использованием термографического и эхографического методов исследования // *Оптический журнал.* 2001. Т. 68. № 5. С. 71–72.
12. *Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С.* Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // *Успехи физиологических наук.* 2013. Т. 44. № 4. С. 88–102.
13. *Torregrossa A.C., Aranke M., Bryan N.S.* Nitric oxide and geriatrics: Implications in diagnostics and treatment of the elderly // *J. Geriatr. Cardiol.* 2011. Vol. 8. № 4. P. 230–242.
14. *Клименко О.В.* Влияние оксида азота на иммунитет и гемостаз в норме и при некоторых патологических состояниях: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2002.
15. *Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Маллет Р.Т. и др.* Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе // *Патогенез.* 2012. Т. 10. № 2. С. 19–27.
16. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева.* Т. 2. М.: Видар, 1996.

Use of Nitromaz in Functional Vascular Test for Differential Ultrasound Diagnosis of Soft Tissues Tumors

A.N. Zaytsev, PhD¹, A.V. Chernaya, PhD¹, R.Kh. Ulyanova¹, V.Yu. Khalturin, PhD²

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

Contact person: Aleksandr N. Zaytsev, zansp@mail.ru

Purpose of the study is to determine the possibility and feasibility of using nitromaz in a new additional diagnostic method to clarify the nature of soft tissue tumors.

Material and methods. 514 patients with malignant (243 (55.7%)) and benign (193 (44.3%)) tumors, as well as non-tumors (78 (15.2%)) diseases were initially examined by traditional methods of ultrasound diagnostics, which included while rendering, color Doppler mapping, power Doppler. If it is possible to assess the spectral characteristics of blood flow of the change zone – in 87 (16.9%) the observations are applied to the functional vascular test we have developed.

Results. Indicators of informational echography in the diagnosis of sarcoma without taking into account the use of the vascular test and when taking into account its data showed an increase in its specificity and diagnostic accuracy with stability in general sensitivity of everything echoing complex. Sensitivity, respectively, was 92.7% and 92.7%, specificity – 87.1% and 98.9%, accuracy – 84.8% and 91.1% (inclusion in the consideration of inflammatory processes led to the inaccuracy of the results).

Conclusion. Vascular test with nitromaz increases the diagnostic informativeness of the echoing complex. It is advisable to apply it in the exclusion of non-tumor changes and take into account the possible difference in differentiation of individual components of the tumor.

Key words: nitromaz, soft tissues, tumors, ultrasound diagnosis, dopplerography, functional vascular test