

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ

№1(15)-2021

ОНКОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА

МИРОВЫЕ НОВОСТИ

Внутриполостное

облучение с использованием радионуклидного источника кобальта 60 в сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки в РСНПМЦОИР

СТР. 4

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Роль

экстраопухолевой гетерогенности при почечно-клеточном раке

СТР. 33

НАУЧНЫЕ РАЗРАБОТКИ

Эффект

препарата дэкоглиц на опухолях крыс саркома 45 и опухоли яичников

СТР. 14

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Эктопия

молочной железы

СТР. 81

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА



Единственный журнал
по онкологии в Узбекистане

ПОДПИСКА — НА 2021 ГОД —

Ассоциация онкологов Узбекистана и редакционная коллегия информирует о проведении подписки на журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» на 2021 год.

Журнал имеет Digital Object Identifier (Цифровой идентификатор объекта), что позволяет точно идентифицировать объект и получать доступ к подробной информации о нем (метаданные) либо непосредственно к самому объекту.

Журнал прошел регистрацию в Узбекском агентстве по печати и информации (УЗАПИ). Журнал включен в перечень рецензируемых журналов Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, в котором могут быть опубликованы результаты научных исследований.

Издается ежеквартально. В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры научных работ, новые методы диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также результаты фундаментальных, прикладных и инновационных грантов.

АДРЕСА ПОДПИСКИ



+99871 237-08-70
Узбекистан, 100015, Ташкент
Мирзо-Улугбекский район
пл. Хамида Алимжана, 13 А



+99871 267-33-01, +99871 267-18-94
Узбекистан, 100170, Ташкент
Мирзо-Улугбекский район
ул. Сайрам, 41
kaleon.uz



+99871 233-66-18, +99871 233-75-49
Узбекистан, 100000, Ташкент
Юнусабадский район
пр. 1-й Амира Темура, 2
akmt.uz



UZBEKISTON
POCHTASI

+99871 233-57-47, +99871 237-31-38,
+99871 236-72-96, +99871 236-22-70, 1165
Узбекистан, 100000, Ташкент
Юнусабадский район, ул. Олой, Ц-2, 1
Онлайн-подписка: pochta.uz/subscribe
pochta.uz

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ТЕЛЕФОНУ: +998 97 409-48-02

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

№1 (15)-2021

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА

Учредитель:
Ассоциация онкологов Узбекистана

Журнал зарегистрирован в Агентстве по печати и информации Республики Узбекистана 12 мая 2017 года. Регистрационный номер №0916

Адрес редакции:
100174, г. Ташкент, ул. Фараби, 383.
Тел. (+99871) 227-16-99
www.jaouz.uz
Сайт Ассоциации онкологов Узбекистана
www.aouz.uz
e-mail: journal@aouz.uz

Корректоры: Мамедова Г.Б.
Верстка и дизайн: Абдусаломов А.А.

Подписано в печать 03.05.2021 г.
Подписной индекс по каталогу АК «Матбуот таркатувчи» 843 – для индивидуальных и коллективных заказчиков

ISSN 2181-9092
Клиническая и экспериментальная онкология.
2021. №1 (15). С. 1-84

Отпечатано в типографии:
ООО «Credo print group»

Тираж: 300 экз.

Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология» входит в перечень рецензируемых научных журналов ВАК Республики Узбекистан, в котором могут быть опубликованы научные статьи в плане выполняемых научных работ по кандидатским и докторским диссертациям.

Журнал входит базу данных РИНЦ

Перепечатка материалов журнала Клиническая и экспериментальная онкология допускается только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Авторы несут персональную ответственность за достоверность фактов и событий, содержащихся в публикациях.

Ответственность за содержание рекламы несет рекламодатель.

Отдел рекламы: Гимуш И.
тел. +99890 805-23-87

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
ТИЛЛЯШАЙХОВ М.Н., д.м.н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
ПОЛАТОВА Д.Ш., д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
АДИЛХОДЖАЕВ А.А. д.м.н., доцент

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Абдужаппаров С.Б. д.м.н., профессор
Абдухакимов А.Н. д.м.н.
Абдикаримов Х.Г. к.м.н.
Акилов Х.А. д.м.н., профессор
Алимов А.В. д.м.н., профессор
Алимходжаева Л.Т. д.м.н.
Арипова Т.У. д.м.н., академик АНРУз
Гафур-Ахунов М.А. д.м.н., профессор
Гильдиева М.С. д.б.н.
Даминов Б.Т. д.м.н., профессор
Джураев М.Д. д.м.н., профессор
Еникеева З.М. д.б.н., профессор
Заретдинов Д.А. д.м.н., профессор
Исроилов Р.И. д.м.н., профессор
Исхаков Э.Дж. д.м.н., доцент
Кабулов М.К. д.м.н., профессор
Каххаров Ж.Н. д.м.н.
Мухаммедаминов Ш.К. д.м.н.
Нажмутдинова Д.К. д.м.н., профессор
Назирова Ф.Г. д.м.н., академик АНРУз
Шадманов А.К. д.м.н., профессор
Фазылов А.А. д.м.н., профессор
Хасанов А.И. д.м.н.
Ходжаев А.В. д.м.н., профессор
Ходжибеков М.Х. д.м.н., профессор
Худайкулов Т.К. д.м.н., профессор
Юсупбеков А.А. д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Алиев М.Д. д.м.н., академик РАН (Россия)
Беляев А.М. д.м.н., профессор (Россия)
Давыдов М.И. д.м.н., академик РАН (Россия)
Имянитов Е.Н. д.м.н., профессор (Россия)
Кайдарова Д.Р. д.м.н., академик НАН РК (Казахстан)
Колесник Е.А. д.м.н., профессор (Украина)
Каприн А.Д. д.м.н., академик РАН (Россия)
Кротов Н.Ф. д.м.н., профессор (Россия)
Поляков В.Г. д.м.н., профессор (Россия)
Поляков С.Л. д.м.н., профессор (Беларусь)
Манукян Н.В. д.м.н., профессор (Армения)
Тилеков Э.А. д.м.н., профессор (Кыргызстан)
Чойнзонов Е.Л. д.м.н., академик РАН (Россия)
Хусейнов З.Х. д.м.н. (Таджикистан)
Eric Van Cutsem MD, PhD, профессор (Бельгия)
Dinesh Pendharkar MD, PhD (Индия)
Namsun Paik MD, PhD (Корея)

САНДОСТАТИН® ЛАР – ЭФФЕКТИВНОЕ И ДЛИТЕЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА РОСТ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОПУХОЛИ

КОГДА СИМПТОМЫ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ
ОПУХОЛЕЙ
АТАКУЮТ



САНДОСТАТИН® ЛАР – АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОТОРОГО В ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМОВ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖКТ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОДТВЕРЖДЕНА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНОЙ

ПРИ НАЗНАЧЕНИИ САНДОСТАТИН® ЛАР ОТМЕЧАЕТСЯ ЭФФЕКТИВНОЕ УСТРАНЕНИЕ СИМПТОМОВ ЗА СЧЕТ СНИЖЕНИЯ СИНТЕЗА БИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ:

- снижение частоты дефекаций на **42%**¹
- снижение частоты приливов на **84%**²
- Подтвержденная стабилизация течения болезни у некоторых пациентов³
- Снижение вплоть до **50%** содержания 5-ГИУК⁴

УДОБСТВО ВВЕДЕНИЯ САНДОСТАТИН® ЛАР – ОДИН РАЗ В МЕСЯЦ, ДОЗАМИ ПО 10МГ, 20МГ И 30МГ

1. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. J Clin Oncol. 1999;17:600-606. 2. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. Gut. 1996;38:430-438. 3. Sandostatин® LAR Basic Prescribing Information. Novartis Pharma. 4. Data on file, Novartis Pharma.

Инструкция по медицинскому применению от 28.07.2020 № 16, утверждена ГУП "Государственный Центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения республики Узбекистан.

Данная информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. Данная информация подлежит распространению в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий или прямой передаче медицинским и фармацевтическим работникам. Распространение информации любыми другими способами, которые открывают доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено.

Материал подготовлен в соответствии с требованиями действующего локального законодательства, а также внутренних политик и процедур группы компаний Новartis.

ОГЛАВЛЕНИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Убайдуллаев У.Э., Каримова Н.С., Каримов Ш.П., Алимов Ж.М., Ханходжаев Ш.Ш.
Внутриполостное облучение с использованием радионуклидного источника кобальта 60 в
сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки в РСНПМЦОИР 4

Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов А.А., Саидходжаева С.С., Холтураева Н.Р.,
Туйчиев О.Д.
Эффект препарата дэкоглиц на опухолях крыс саркома 45 и опухоли яичников 14

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Джураев М.Д., Джураев Ф.М., Худаяров С.С.
Комбинированное лечение рака желудка с метастазами в печень 22

Тилляшайхов М.Н. Камышов С.В. Нишонов Д.А. Бойко Е.В. Жуманиязова Ш.И
Роль экстраопухолевой гетерогенности при почечно-клеточном раке 33

Ходжибеков М.Х., Исмаилова М.Х.
Дифференциальная диагностика опухолей яичников 39

Фазылов А.А., Саипова Г.Г.
Инновационные технологии ультразвуковой эластографии печени:
обзор состояния и перспективы 51

Хакимов Г.А., Хакимова Ш.Г., Хакимова Г.Г., Махмудовна И.М.
Современный взгляд на реконструктивно – пластическую хирургию у больных
раком молочной железы 61

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Хакимова Ш.Г., Зикирходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Хакимова Г.Г.
Клинический случай нарушения целостности импланта молочной железы 67

Абдурахманов О.Б., Нишанов Д.А., Худаёров М.С., Хамидов С.Ю., Хатамов Ш.Н.,
Мадаминов А.Ю., Абдикаримов А.Х.
Экстракраниальная менигиома лицевой области 73

Абдихакимов А.Н., Тухтабаева М.Т., Зиявиденова С.С., Жураев Р.К.
Эктопия молочной железы 81

ВНУТРИПОЛОСТНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОНУКЛИДНОГО ИСТОЧНИКА КОБАЛЬТА 60 В СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В РСНПМЦОИР

Убайдуллаев У.Э., Каримова Н.С., Каримов Ш.П., Алимов Ж.М., Ханходжаев Ш.Ш.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

Проанализированы современные стратегия и тактика проведения внутрисполостного облучения неоперабельным раком шейки матки (РШМ) IIb–IIIb стадий FIGO в процессе комплексного лечения. Рассмотрены развития и возможности лечения онкологических больных и современные технологии, применяемые для лечения гинекологического рака. Приведен лечения пациентов с диагнозом: Рак шейки матки. На первом этапе лечения, в соответствии со стандартами выполнена конформная дистанционная лучевая терапия. Затем, проведена внутрисполостная, внутритканевая и комбинированная брахитерапия. Оценены параметры, значимые для планирования основных этапов лучевой терапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, лучевое лечение, планирования.

РИОВАРИАТМДА БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИГА ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРГА РАДИОНУКЛИД МАНБА КОБАЛЬТ 60 ЁРДАМИДА БЎШЛИҚ ИЧИ НУР ТЕРАПИЯСИ

Комплекс даволаш жараёнидаги бачадон бўйни саратони FIGO бўйича IIb–IIIb босқичли беморларда бўшлиқ ичи нур терапиясини ўтказишнинг замонавий стратегия ва тактикаси тахлил қилинди. Брахитерапиянинг ривожланиши ва гинекологик аъзолардаги саратон касалликларини даволашда қўлланиладиган замонавий технологиялар кўриб чиқилди. Бачадон бўйни саратони ташхиси билан беморларнинг даволаши амалга оширилди. Даволашнинг биринчи босқичида конформал ташқи нур терапияси стандартларга мувофиқ амалга оширилди. Кейинчалик бўшлиқ ичи, тўқима ичи ва комбинирланган брахитерапия ўтказилди. Нур терапиясининг асосий режалаштириш босқичлари баҳоланди.

Калит сўзлар: бачадон бўйни саратони, нур давоси, режалаштириш.

INTRACAVITARY IRRADIATION USING THE RADIONUCLIDE SOURCE COBALT 60 IN COMBINED RADIATION THERAPY FOR PATIENTS WITH CERVICAL CANCER AT THE RSPMCOIR

The paper analyzes the strategy and tactics of intracavitary radiation therapy patients with inoperable FIGO stages IIb–IIIb cancer of the cervix uteri. The stages of development of treatment options for cancer patients and modern technologies used in the treatment of gynecological cancer sites are discussed. The treatment of patients diagnosed with cervical cancer is given. At the first stage of treatment, conformal external beam radiation therapy was performed in accordance with the standards. Then, intracavitary, interstitial and combined brachytherapy was performed. The parameters that are important to plan general radiotherapy stages are assessed.

Key words: cancer of the cervix uteri, radiotherapy, plan.

Введение. РШМ является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, которые серьезно угрожают жизни женщин и занимает второе место после рака молочной железы по заболеваемости, составляя половину злокачественных опухолей, возникающих в женской репродуктивной системе

и составляет около 12-20% злокачественных новообразований женских половых органов [1, 11, 19]. На рисунке показана наиболее часто встречаемая заболеваемость во всем мире, как видно из карты РШМ часто встречается в Африке, Южной Америке и средней Азии (рис. 1) [7, 15, 17].

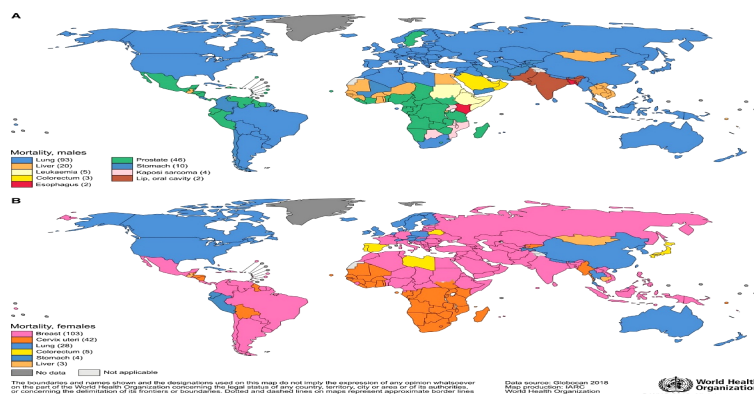


Рисунок 1. Всемирная карта заболеваемости РШМ

На рисунке 2 показан анализ заболеваемости в Узбекистане с восьмого по девятнадцатый года отмечается рост заболеваемости от

4,2 до 5,6[6]. При этом смертность увеличилась в полтора раза (рис. 2).

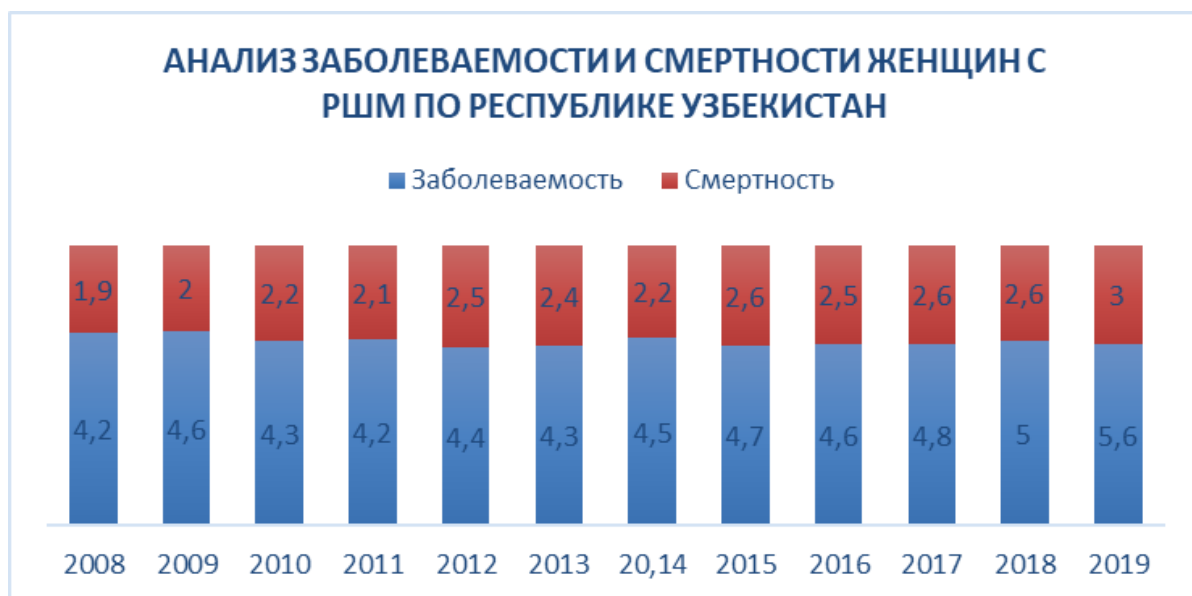


Рисунок 2. Анализ показатели заболеваемости.

Среди трех основных методов лечения злокачественных новообразований (хирургического, химиотерапевтического, лучевого) лучевая терапия занимает первое место по частоте и широте спектра применения [5, 8]. Прогресс в области лечения онкологических заболеваний в последние десятилетия во многом связан с успехами лучевой терапии. Лучевая терапия является одним из ведущих методов лечения больных с онкологическими заболеваниями и эффективна более чем у 50 % пациентов [6, 10]. В экономически развитых странах лучевая терапия ежегодно используется у 60-70% онкологических больных. В последнее десятилетие прогресс лучевой терапии связан преимущественно с ее коренным техническим перевооружением.

Более чем вековая история клинического использования ионизирующего излучения в онкологии убедительно доказывает необходимость этого метода в лечении злокачественных новообразований. При этом лучевая терапия при определенных локализациях и стадиях заболевания может являться альтернативой хирургическому лечению [16].

При IB2 – IVA стадиях наибольшее применение имеет химиолучевая терапия. Лучевая терапия РШМ обычно начинается с дистанционного облучения, когда облучению подвергается первичный опухолевый очаг (шейка матки, тела матки, влагалище, яичники) + регионарные лимфоузлы [2, 18].

Основные концепции, связанные с выделением объемов облучения, описаны в докладах ICRU (Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям) № 82 № 89

Планирование объема облучения. GTV (GrossTumorVolume) — макроскопический объем опухоли — представляет собой пальпируемый или визуализируемый инструментально объем опухоли. Если опухоль была удалена хирургическим путем, определить данный объем невозможно. Макроскопический объем может состоять из первичной опухоли, метастазов в лимфатических узлах или других метастазов. Обычно он соответствует той части опухоли, где концентрация опухолевых клеток наибольшая.

CTV (ClinicalTargetVolume) — клинический объем мишени — включает все объемы, в которых необходимо ликвидировать макроскопические и/или микроскопические проявления злокачественной опухоли: макроскопический объем опухоли и ткани, в которых имеется вероятность микроскопической опухолевой инвазии (часто толщина такой области составляет 1 см). Если проводится послеоперационный курс лучевой терапии, то может быть задан объем CTV [3,4, 14].

PTV (PlanningTargetVolume) — планируемый объем мишени — включает клинический объем с добавлением (для надежности) дополнительного отступа, что связано с возможным изменением положения органов при

дыхании больного, подвижностью определенных органов (желудок и др.), особенностями оборудования (в частности, отсутствием возможности жесткой фиксации больного) и с учетом погрешностей при укладках пациента. Это геометрическое понятие определяется для того, чтобы, приняв во внимание суммар-

ный эффект всех возможных геометрических неточностей, выбрать наиболее подходящие размеры и конфигурацию полей облучения и быть уверенным в том, что назначенная доза действительно поглотилась в объеме клинической мишени (рис. 3) [13].

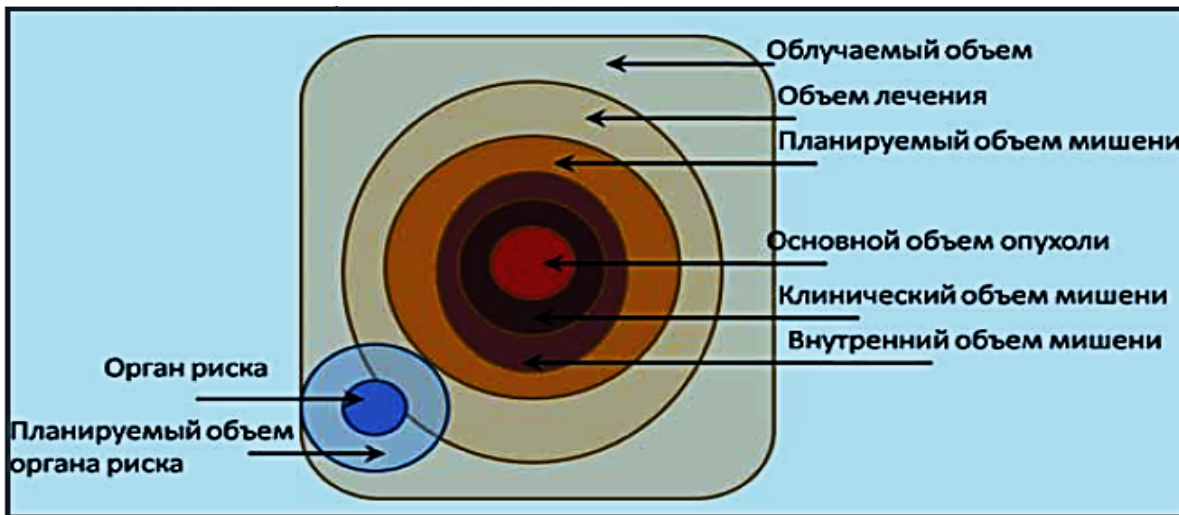


Рисунок 3. Схема объёма облучение.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) малого таза проводится: разовая очаговая доза (РОД) 1,8-2 Гр за фракцию, 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 44–50 Гр и дистанционная лучевая терапия на фоне модификаторов.

Брахитерапия является неотъемлемой частью методики сочетанного лучевого лечения для РШМ в течение 100 лет. В настоящее время в нашем центре 2 аппарата для

брахитерапии. Первый - это GammaMedplus (Varian), работающий на источнике Ir, а второй - это брахитерапевтический аппарат Flexitron, работающий на источнике Co60. В качестве источников гамма-излучения для проведения внутритканевого лучевого лечения по принципу «remoteafterloading» на аппаратах «Flexitron». В работе «Flexitron» (диапазон мощности дозы от 19,59510 mGym²/h) - гибкие сборки на основе Co60 (рис. 4).



Рисунок 4. Брахитерапевтические аппараты.

Методы брахитерапии при РШМ: внутривлагалищная; внутритканевая; внутривлагалищная + внутритканевая.

Всем больным перед началом сеанса внутривлагалищной лучевой терапии проводится предлучевая подготовка, которая включает в себя несколько этапов: клиническое обследование больной (бимануальный осмотр, зондирование полости матки, выбор излучающей системы); введение аппликатора в половые пути больной; тампонада влагалища марлевым тампоном для отодвигания прямой кишки и мочевого пузыря от излучающей системы; фиксация аппликатора.

Подготовка и планирование больных на

брахитерапию проведена с использованием магнитно резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) с установленными специальными аппликаторами в матку или влагалище. Дозиметрическое планирование контактного облучения проводится индивидуально для каждого больного, с учетом всех особенностей имплантата и его положения относительно здоровых тканей и критических органов. Информация об облучаемом объеме имплантата, его позиции - результат топометрического исследования, которое является обязательной частью предлучевой подготовки для всех видов контактной лучевой терапии (рис. 5).



Рисунок 5. Топометрические подготовки.

Общая суммарная доза за весь курс сочетанной лучевой терапии составил не меньше 85 Гр эквивалентно (EQD2) для CTV HR. Дистанционная лучевая терапия проводится в СОД 44 -50 Гр (при необходимости до 60 Гр boost для метастатических лимфатических узлов) Доза облучения коррелирует с местным контролем.

В 2005 году в ходе работы трансатлантической группы по визуально-контролируемой брахитерапии (Transatlantic Image-Guided Brachytherapy Group) с участием американской группы экспертов были сформированы и уточнены понятия:

GTV, включающее визуализируемую на серии томограмм опухоль шейки матки;

HR –CTV – highrisk – CTV высокого риска;

IR-CTV – intermediate risk – CTV среднего риска;

Согласно рекомендаций этой группы предлагается дозу считать на точку A, а затем проводить оптимизацию на объем остаточной опухоли.

Аппараты для проведения контактной лучевой терапии были недостаточно широко распространены в онкологических учреждениях Узбекистане. Однако до настоящего времени не разработаны методические аспекты проведения контактной лучевой терапии при радиохirurgическом лечении рака шейки матки,

не усовершенствована топометрическая подготовка к данному виду лечения, не оценены лучевые реакции и осложнения, а также результаты лечения.

Материалы и методы. Приведено лечение пациентов с диагнозом: Рак шейки матки. На первом этапе лечения, в соответствии со стандартами лечения местно-распространенного рака шейки матки и пациентов выполнена НПХТ и конформная дистанционная лучевая терапия. Затем выполнена внутривлагалищная лучевая терапия на базе отделения радиотерапии РСНПМЦОиР в период с января 2020 г. по ноябрь 2020 г. На I (дистанционном) этапе клинический терапевтический объем (CTV) всей области малого таза, РОД 2 Гр, СОД 46-48 Гр. Внутривлагалищное облучение проводили - на автоматизированных брахитерапевтических комплексах с изотопами Co60 (FLEXITRON). Комплексная предлучевая подготовка включала КТтопометрию, расчеты выполняли с использованием систем OncentraBrachy.

Результаты и обсуждение. Распределение больных по онкопатологиям было следующим: наиболее частой патологией по поводу которой была проведена брахитерапия - рак шейки матки – 222 (87,4%) больных, рак тела матки-32 (12,6%) (таб. 1).

Таблица 1.

Клинические наблюдения

№	Локализация	Количество больных	%
1	Рак шейки матки	222	87,4%
2	Рак тела матки	32	12,6%
ИТОГО		254	100%

Лучевая терапия может проводиться в послеоперационном периоде (адьювантом) и самостоятельно по радикальной программе.

В послеоперационном периоде ЛТ выполняется через 21–28 дней после операции (должна зажить культя влагалища). Продолжительность курса лечения не должна превышать 7–8 недель. Прерывание курса луче-

вой терапии не допускается. Оценка эффекта ЛТ/ХЛТ производится не ранее, чем через 3 мес. после окончания лечения, желательно с помощью МРТ.

На рисунке 6 показана брахитерапия после дистанционном лучевой терапии при раке шейки матки 2 стадии, установлен кольцевой аппликатор шейки матки.

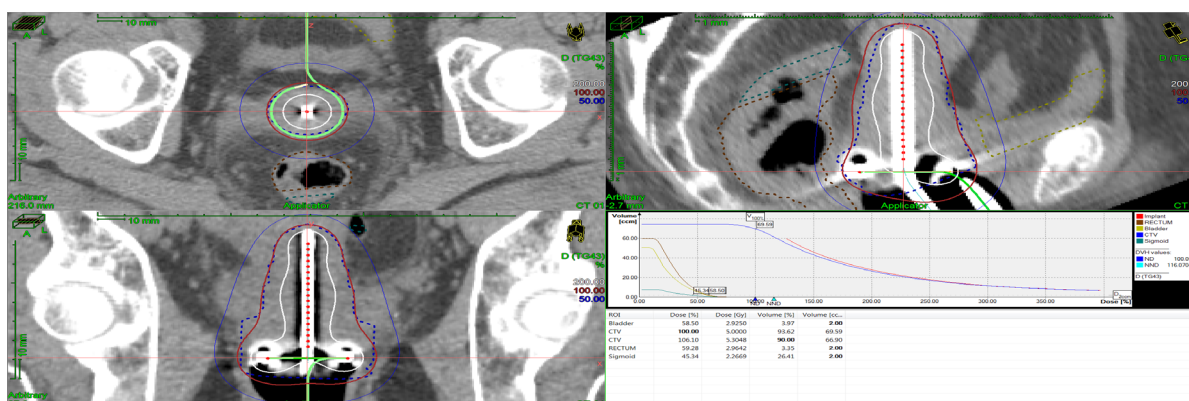


Рисунок 6. Охват CTV HR 91 % покрывает объем опухоли - 66,9 см³

На рисунке 8 показана брахитерапия РШМ 2 стадии. Состояние после экстирпация матки с придатками и дистанционной лучевой тера-

пии. Многоканальный вагинальный цилиндрический аппликатор.

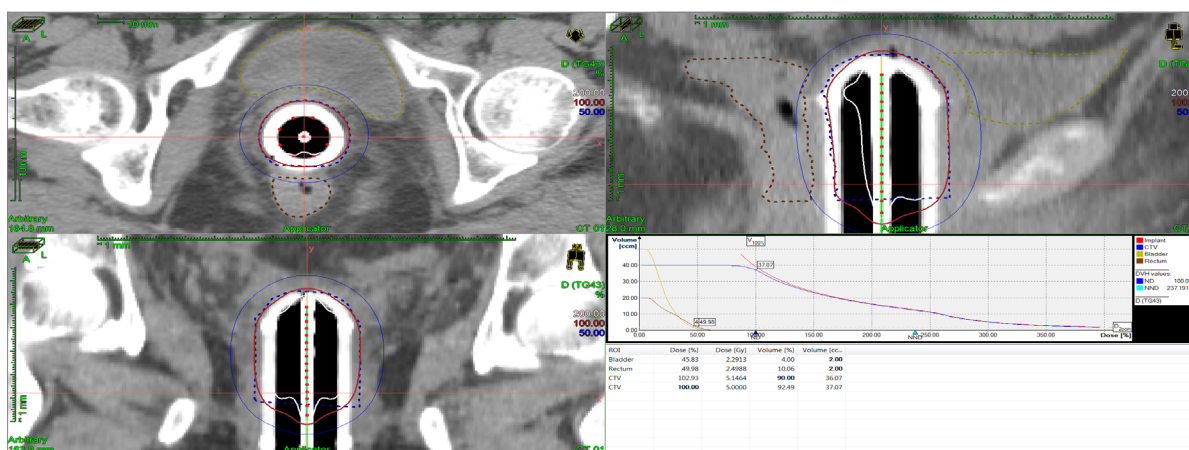


Рисунок 7. Охват CTV HR 92 % покрывает объем опухоли - 37,07 см³

На рисунке 8 показана брахитерапия РШМ 2 стадии. Состояние послеампутация матки с придатками, 3 курса полихимиотерапии и

дистанционной лучевой терапии. Установлен кольцевой аппликатор шейки матки.

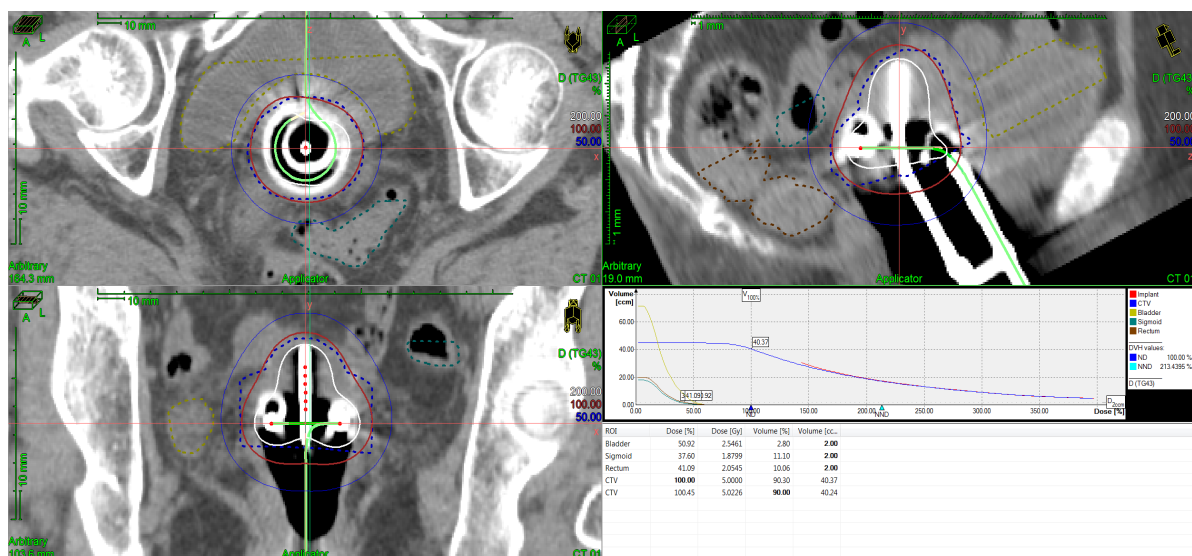


Рисунок 8. Охват CTV HR 90 % покрывает объем опухоли - 40,24 см³

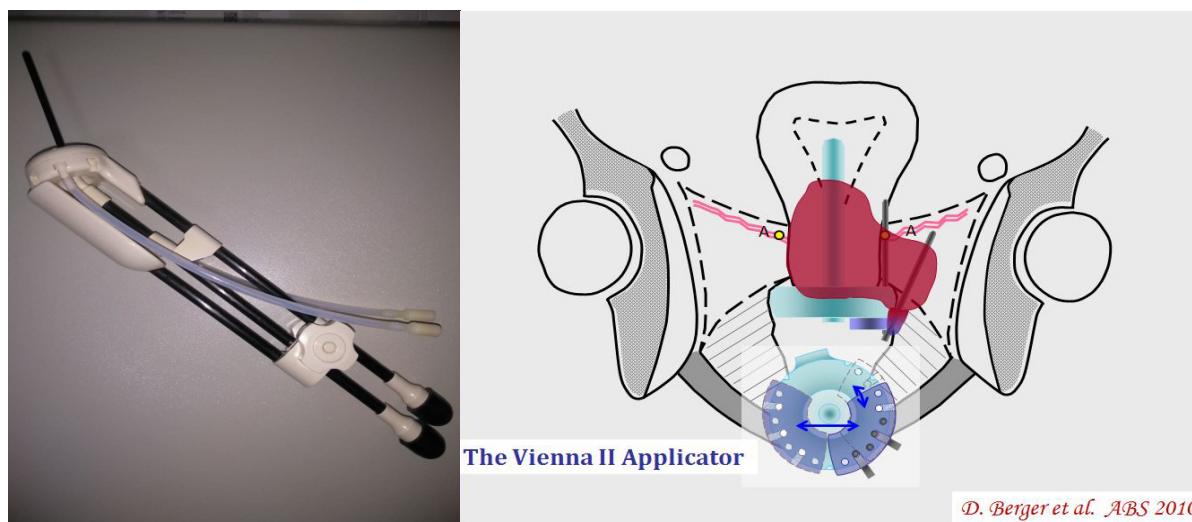
При больших размерах опухоли ($\geq 5,5$ см) во время планирования брахитерапии встречаются проблемы в достижении адекватного охвата опухоли. В этом случае необходимо использовать комбинированную интерстициальную и внутрисполостную брахитерапию, которая реализуется с помощью специальных аппликаторов и наборов пластиковых игл.

«Венский» кольцевой аппликатор - внутрисполостной, внутритканевый аппликатор, расширяет возможности лечения опухолей шейки матки. В кольце имеется шесть отверстий, чтобы вставлять иглы и при этом увеличивать объем облучаемой мишени.

«Венский» кольцевой аппликатор не содержит

металлических частей, что позволяет его использовать при КТ и МРТ контроле диагностики. Такой аппликатор является классическим примером внутритканевой брахитерапии, то есть иглы вводятся в опухолевую ткань пациента, это приводит к лучшему подведению дозы при больших размерах опухоли. Матрица для игл, объединенная кольцом, оптимизирует точность и воспроизводимость игл-имплантатов.

С помощью Венского аппликатора можно при большой остаточной опухоли дополнительно вводить иглы в шейку матки, параметры и создать индивидуальное изодозное распределение (рис. 9).



The Vienna II Applicator

D. Berger et al. ABS 2010

Рисунок 9. Венский кольцевой аппликатор.

Дозиметрическое планирование выполнялось на программном комплексе OncentraBrachy. Дозные поля, создаваемые для внутритканевого облучения, мы формировали с применением оптимизации для конформного охвата мишени сложной формы. Точки планируемой дозы размещали относительно центра активной линии каждого канала на расстоянии 10 мм. Расчет производился таким образом, чтобы на центр влагиалища (маркированный танталовой скрепкой) приходилось 90% дозы. Формируемый объем облучаемых тканей условно можно разделить на две зоны: в параметральных областях, где интрастаты

достаточно удалены друг от друга и облучаемая зона имеет цилиндрическую форму диаметром 2 см. и области парацервикального треугольника, где расстояние между катетерами не превышает 2-3 см. Дозные поля данной конфигурации охватывают верхнюю половину тела матки, парацервикальный треугольник и параметральные зоны (рис. 10).

В брахитерапии к критическим органам относят мочевой пузырь, прямую кишку и сигмовидную кишку. Правильный выбор аппликатора, его внедрение и визуализация являются важнейшими аспектами данной процедуры.

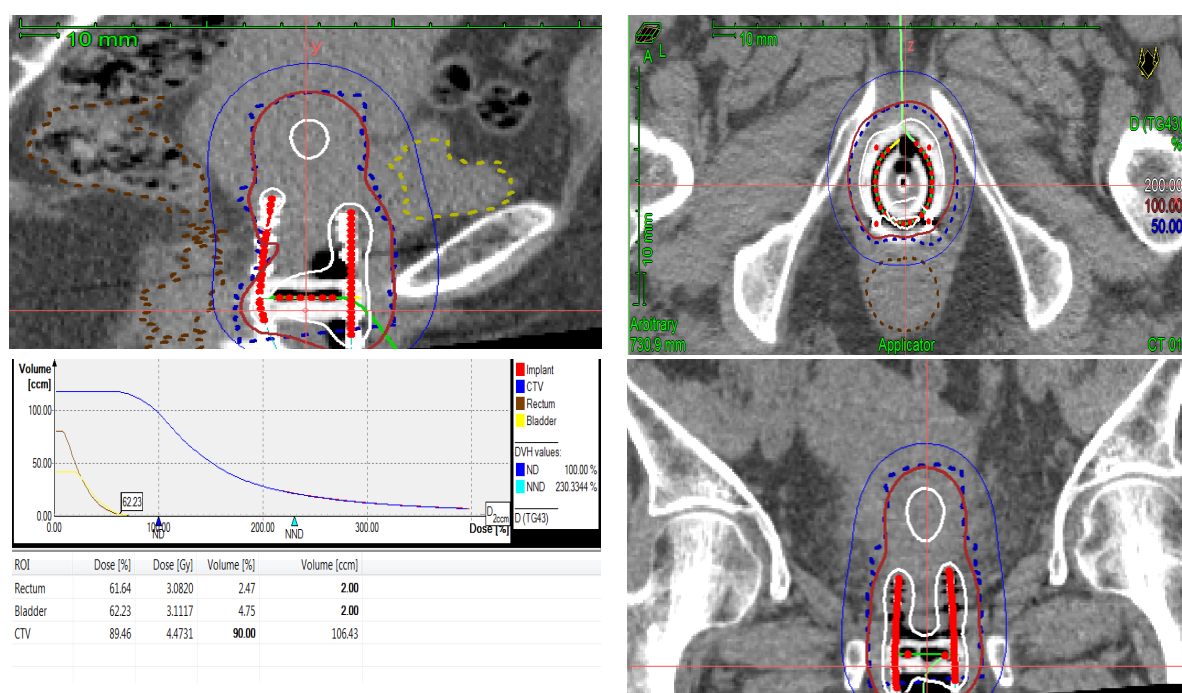


Рисунок 10. Охват CTV HR 90 % покрывает объем опухоли – 106,43 см³

Дозовые ограничения для прямой и сигмовидной кишки: D2cc EQD2 <70 Гр, для мочевого пузыря: D2cc EQD2 <90 Гр, HR CTV 75-90 Гр, IR CTV 60 Гр.

Общее число пациентов, у которых возникли осложнения после курса брахитерапии составило 2 человека. Анализ лучевых реакций и осложнений показал, что местная лучевая реакция в виде отека, гиперемии слизистой оболочки, пленчатого радиозпителита отмечалась у всех больных.

Основной задачей врача при применении внутритканевого метода является создание равномерного дозного поля в опухоли из отдельных источников излучения, относительно положение источников соответствует планируемому в допустимых пределах конкретизации идеальной схемы, для данной боль-

ной заключается в указании длин источников. Для проведения внутритканевой лучевой терапии использовались дискретные источники излучения кобальт-60 в виде игл длиной 5 см с равномерным распределением активности и штырьковые источники активной длиной 2-4 см с усилением активности на концах. В зависимости от размеров облучаемого объема источники располагали в одной, двух и более плоскостях. Внедрение игл производилось не перпендикулярно к центральному аппликатору, а под определенным углом к ней (от 30 до 45°) (рис. 11), что позволяло использовать 2 – 4 сантиметровые иглы в одной, двух и более плоскостях в зависимости от размеров опухоли и инфильтрации ею окружающих тканей, не опасаясь перфорации близлежащих органов малого таза.

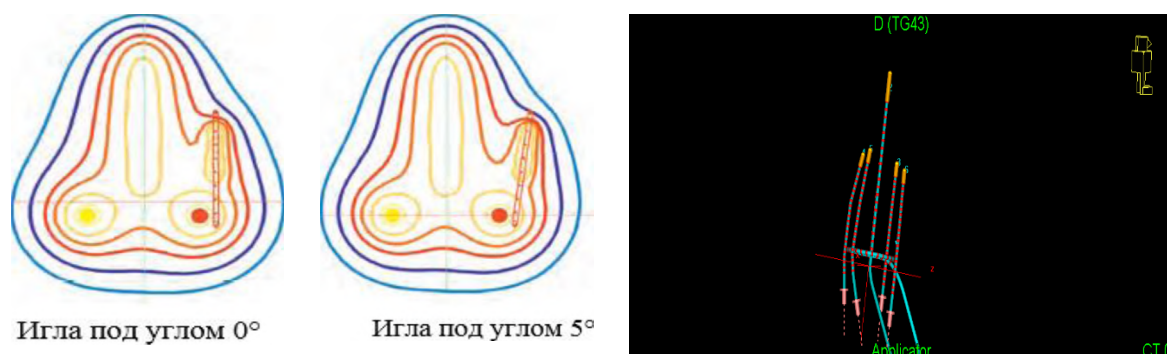


Рисунок 11. Дозное поле аппликатора

Проанализированы современные стратегия и тактика проведения внутритканевого облучения 5 больных неоперабельным раком шейки матки IIb–IIIb стадий FIGO с продолженным ростом опухоли в процессе комплексного лечения. Оценены параметры, значимые для планирования основных этапов лучевой терапии.

Дозиметрическое планирование контактного облучения проводится индивидуально для каждого больного, с учетом всех особенностей имплантата и его положения относительно здоровых тканей и критических органов. Информация об облучаемом объеме имплантата, его позиции - результат топометрического исследования, которое является обязательной частью предлучевой подготовки для всех видов контактной лучевой терапии.

Для проведения пространственной реконструкции имплантата, в ранее установленные катетеры вводится гибкий интрастат 1 мм. в диаметре с запаянным дистальным концом [19]. В интрастат помещается имитатор источника излучения - специальный металлический

проводник с рентгеноконтрастными метками, соответствующими активным позициям источника. На КТ симуляторе фирмы «Siemens» выполняются изображения.

Внутритканевая лучевая терапия обычно применялась у больных с ограниченными опухолевыми образованиями. Размеры облучаемого объема в среднем составляли 7,5x8x9,1см. Трех больным внутритканевая лучевая терапия была проведена в случаях множественных (2–3) очагов в шейки матки. Согласно международным рекомендациям доза на СТВ высокого риска за курс лучевого лечения должна быть более эквивалентно 80 Гр либо эквивалентно 85-100 для больших (более 4 см) объемов мишени или при отсутствии ответа после ДЛТ.

Пример: Пациентка 1963 года рождения. Рак шейки матки 3b стадии. Состояние после 3 курсов химиотерапии и ДЛТ. Пациентке проведена комбинированная внутритканевая и внутритканевая брахитерапия. Эквивалент СОД 87 Гр. На рисунке 12 показаны МРТ снимки до и после брахитерапии.

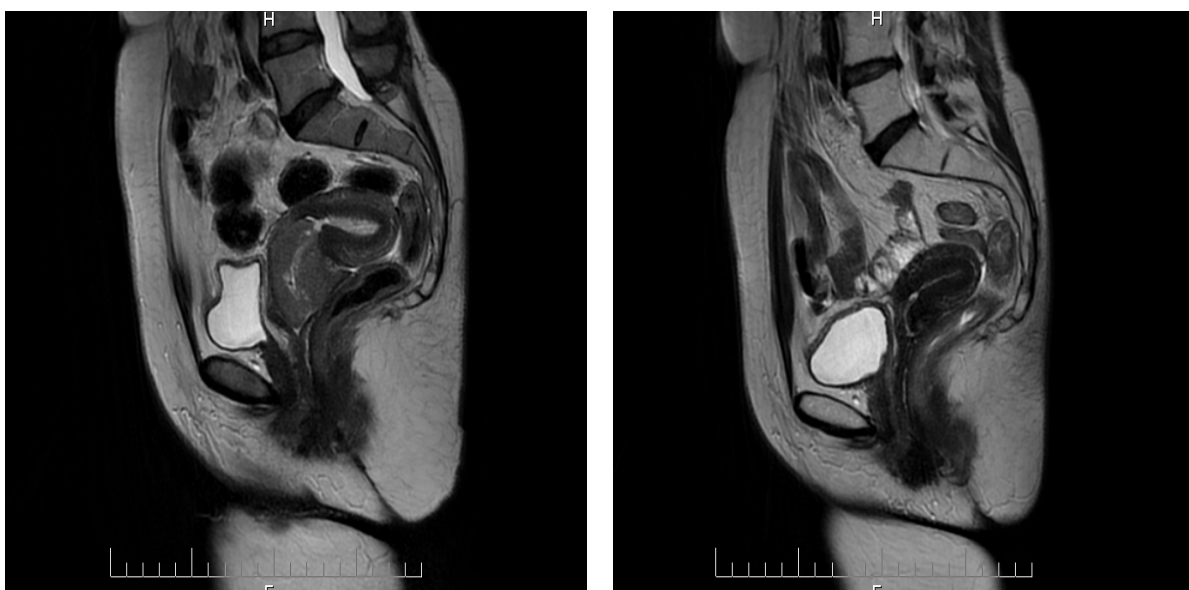


Рисунок 12. МРТ снимки. До брахитерапии. После брахитерапии.

У упомянутой выше пациентки рак шейки матки. При просмотре в вагинальном зеркале

обнаруживается опухоль. Состояние после комбинированной брахитерапии (рис. 13).

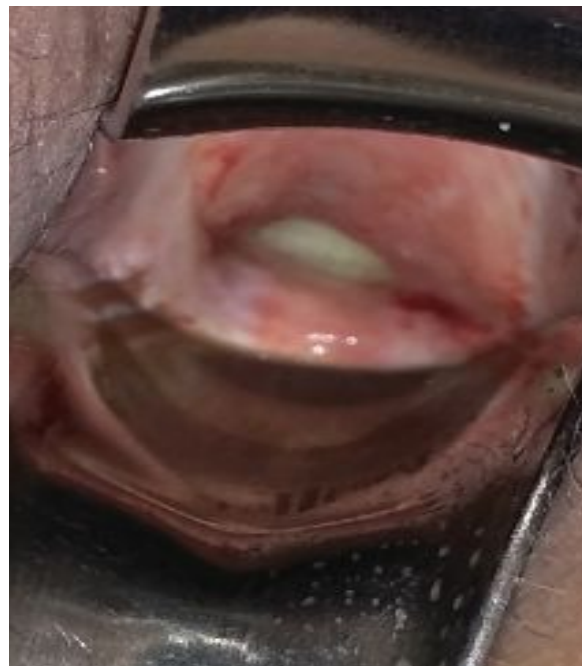


Рисунок 13. Statusgenitalis: До брахитерапии. После брахитерапии.

РОД составляла 5 Гр, эквивалент СОД 87 Гр, число фракций - 6. Коррекцию планов внутриволостного-внутриканального облучения проводили на основании данных динамической КТ-топометрии, предусматривающей проведение 3D-скана для оценки размеров и объема первичной опухоли, объема матки и предполагаемой геометрии эндостата перед каждой фракцией, что позволило оптимизировать число процедур КТ планирования и индивидуализировать выбор эндостатических устройств.

При планировании дозового распределения для последующего проведения курса брахитерапии следует соблюдать предписанные доз. Существуют разные схемы дозирования (фракционирования) и способы интеграции брахитерапии с ДЛТ. Рекомендуемая доза - это доза, состоящая из фракций по 5 Гр каждая, которая биологически эквивалентна суммарной дозе облучения. Эта доза должна составлять

эквивалентно 85-90 Гр в зависимости от объема опухоли при проведении курса брахитерапии.

Заключение. С учетом полученных результатов можно сделать вывод о том, что дифференцированный выбор и индивидуальное планирование дистанционного и внутриволостного облучения на основе динамической комплексной КТ-топометрии с коррекцией параметров облучения в соответствии с динамикой опухоли в ходе его реализации имеют большое значение для проведения эффективной и безопасной терапии РШМ. У пациентов с местно-распространенным РШМ при комплексном лечении при продолженном росте опухоли лечение с применением комбинированной брахитерапии дает эффективный результат. Комбинированная брахитерапия, независимо от объема опухоли, позволяет создать лучевое поле желаемого размера.

Литература.

1. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов // Онкогинекология. – 2018. – №3. – С. 64-78.
2. Белова В.П., Глеков И.В., Григоренко В.А., Левченко М.В., Суслева Н.А., Яркина А.В. Конформная лучевая терапия в детской онкологии // Онкопедиатрия. - 2015. - Т. 2, № 1. - С. 54-60.
3. Дворниченко В.В., Галченко Л.И. Состояние и перспективы развития ядерной медицины и лучевой терапии на современном этапе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2018, № 4. - С. 61-67.
4. Каримова Н.С. Мультиmodalный подход в определении чувствительности химиолучевой терапии при местнораспространенных формах рака шейки матки: Дис. ... кан-та мед. наук. – Ташкент, 2020. – С. 21-23.

- Кит О.И., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю., Снежко А.В., Сагакянц А.Б., Аль-Хадж Н.К., Аверкин М.А., Златник Е.Ю., Ситковская А.О. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием предоперационной лучевой терапии // Современные проблемы науки и образования. – 2018. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27675>.
5. Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П., Насникова И.Ю., Емельянов И.В. Современные возможности лучевой терапии в онкологии // Лучевая терапия. – 2014. №1. – С. 47-51.
 6. Мороз О.В., Черниченко А.В., Хасанов Р.Ш. Доступность радиотерапии в современных условиях специализированного лечения онкологических больных // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. №6. – С. 65-70. doi: 10.17116/onkolog20165665-70
 7. Овчинников В.А., Угляница К.Н., Волков В.Н. Современные методы лучевого лечения онкологических больных // Журнал ГрГМУ. – 2010. №1. – С. 93-97.
 8. Тилляшайхов М.Н. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан. – Ташкент: Изд-во «Фан» Академии наук Рес. Узб. 2019. – 144 с.
 9. Титович Е.В.1, Потепалов П.О.1, Петкевич М.Н.1, Киселев М.Г., Алгоритм определения компонентов сеанса лучевой терапии для различных методов облучения онкологических пациентов на этапе их предлучевой подготовки// Приборы и методы измерений. - 2017. – Т. 8, № 1. - С. 73-80. doi: 10.21122/2220-9506-2017-8-1-73-80
 10. Титович Е.В.1, Потепалов П.О.1, Петкевич М.Н.1, Киселев М.Г., Алгоритм определения компонентов сеанса лучевой терапии для различных методов облучения онкологических пациентов на этапе их предлучевой подготовки// Приборы и методы измерений. - 2017. – Т. 8, № 1. - С. 73-80. doi: 10.21122/2220-9506-2017-8-1-73-80.
 11. Страхов В.Ю. Контактная лучевая терапия в комбинированном лечении рака шейки матки: Дис. ... кандидата мед. наук. – Москва, 2003. – С. 25-29.
 12. Фотина И.Е. Основы лучевой терапии. Дистанционная радиотерапия: учебное пособие. - Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2010. – 104 с.
 13. Хорошков В.С., Кленов Г.И. Физико-технические аспекты дистанционной лучевой терапии: от рентгена к адронвм: Учеб. пособие. – Москва, 2018. – С. 30-36.
 14. 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 // Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68. – P. 394-424.
 15. Novikov E. V., Vazhenin A. V., Vazhenin I. A., Pinchuk A. B. Estimation of the total effective dose from the X-ray positioning system during stereotactic radiotherapy using the CyberKnife robotic system //Сборник тезисовВсероссийскогоконгрессаРАТРО. «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития». - Сочи., 2017. – С. 86.
 16. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, AhmedinJemal. Cancer Statistics, 2020 // CA CANCER J CLIN 2020; 70:7–30.
 17. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, AhmedinJemal. Nuclear Science & Technology: Addressing current and emerging development challenges // IAEA Bulletin.-2018; Vol. 59-4. P. 3-6.
 18. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68. – P. 7-30.

ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА ДЭКОГЛИЦ НА ОПУХОЛЯХ КРЫС САРКОМА 45 И ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов А.А., Саидходжаева С.С., Холтураева Н.Р., Туйчиев О.Д.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

Цель работы. Оценка противоопухолевой активности нового препарата дэкоглица животных с опухолевыми штаммами Саркома 45 в сравнении с препаратом дэкоцин, из которого он получен, а также с 5-фторурацилом и этопозидом на опухоли яичников (ОЯ) в сравнении с препаратом дэкоцин и выявление влияния дэкоглиц на синтез НК и межнуклеосомную деградацию.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 68 беспородных крысах с перевиваемыми опухолями С-45 и ОЯ, которым вводили препараты на 4 день после перевивки опухоли 10-кратно. Оценка результатов проводили по стандартным критериям: торможение роста опухоли (ТРО), масса тела и селезенки животных. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Алкилирующее действие (а) влияние на синтез ДНК и РНК препаратов изучено на опухоли Саркома 180 по методу Маниатис Т. Межнуклеосомную деградацию (б) ДНК клеток саркомы 180 после воздействия препаратов изучали по методу Самусенко А.В.

Результаты. Противоопухолевая активность препарата дэкоглица опухолевом штамме Саркома 45 была высокой 98/96% с уровнем ремиссий 80%. Его эффект был выше действия дэкоцина на 28-24% при снижении уровня побочных эффектов. 5-фторурацилом и этопозид вызвали эффект в 76-78%, однако наблюдалась гибель животных, большая в случае с 5-фторурацилом. На ОЯ эффект дэкоглица при внутривенном введении достигал 89/76% с уровнем ремиссий 40%, при пероральном-96/86% с уровнем ремиссий 60%. Этот эффект подтверждается более интенсивным воздействием дэкоглица на синтез НК, которое у него на 8-15% больше, чем у дэкоцина, на 10-40% больше, чем у этопозид, взятого в качестве контроля, и на 37-55% больше, чем у ГК.

Заключение. Изучение нового препарата дэкоглиц на животных с опухолью Саркома 45 выявило его более высокую активность (на 20-27%) в сравнении с исходным дэкоцином, 5-фторурацилом и этопозидом при меньшем уровне побочных эффектов. На ОЯ эффект дэкоглица был на 35-40% выше, особенно при пероральном введении. По-видимому, большая способность подавлять синтез НК и осуществлять межнуклеосомную деградацию и фрагментацию ДНК в опухолевых клетках новым препаратом дэкоглиц объясняет его противоопухолевую эффективность, большую, чем у Дэкоцина (К-18).

Ключевые слова: противоопухолевая активность, опухоли Саркома 45, ОЯ, производное колхицина дэкоцин, производное дэкоцина и глицирризиновой кислоты дэкоглиц, 5-фторурацил, этопозид, НК, межнуклеосомная деградация ДНК.

ДЭКОГЛИЦ ПРЕПАРАТИНИ КАЛАМУШЛАРДАГИ САРКОМА 45 ВА ТУХУМДОН ЎСМАЛАРИГА ТАЪСИРИ

Мақсад. Саркома 45 ўсимта штамлари бўлган ҳайвонларда янги дэкоглици ўсма фаоллигини, олинган декосин дори билан таққослаганда, шунингдек тухумдон ўсмалари (ТЎ) устида 5-фторурацил ва этопозид билан солиштирганда дэкоцин препарати ва дэкоглици НК синтезига ва нуклеосомлараро деградацияга таъсирини очиб бериш.

Материаллар ва усуллар: 68 та зотсиз каламушларга С-45 ва ТЎ ўсма штамлари юқтирилгандан 4 кун ўтиб, дори воситасини 10 маротаба қўллаш орқали ўрганилди. Олинган натижалар стандарт критерийга мос равишда ўтказилди: ўсмани ўсишдан тўхташи, тана вазни ва ҳайвонларнинг қораталоқ оғирлиги $p < 0,05$ орқали ўзгариш белгиланди. Алкилловчи таъсири (а) препаратларнинг ДНК ва РНК синтезига таъсири спектрофотометр усули ёрдамида Саркома 180 ўсма ҳужайраларида ўрганилган (б) Саркома 180 ҳужайра ДНК нуклеосом орқали деградацияси препарат қўлланилгандан сўнг А.В. Самусенко усули орқали ўрганилди.

Натижалар. Дэкоглиц препаратини Саркома-45 ўсма штаммида ўсмага қарши фаоллиги ўрганилганда -98/96% ремиссия даражаси 80% натижага эришилди. Янги препаратни фаоллиги дэкоцинга қараганда 28-24% га юқори бўлиб, салбий таъсири ҳам кам даражада бўлди. 5-фторурацил ва этопозид фаоллиги 76-78% бўлди, бироқ 5-фторурацилда ҳайвонлар ўлими кўплиги сезилди. ТЎ ўсма штаммида дэкоглици қорин бўшлиғига юборилганда 89/76%, ремиссия даражаси 40%, оғиз орқали қўлланилганда -96/86%, ремиссия даражаси 60% натижага эришилди. Олинган натижага кўра, дэкоглицининг НК синтезига нисбатан интенсив таъсир билан тасдиқланади, бу дэкоциндан 8-15%га, этопозиддан 10-40% ва назорат сифатида олинган ГКдан 37-55% кўпроқдир.

Хулоса. С-45 ва ТЎ ўсма штамлари юқтирилган тажриба ҳайвонларида дэкоглиц препаратини фаоллиги ўрганилганда, дэкоцинга, 5-фторурацилга ва этопозидга нисбатан 20-27% га юқори натижага эга бўлиб, шу билан бирга салбий таъсири кам бўлди. ТЎ ўсмасида дэкоглиц фаоллиги 35-40% юқори, айниқса оғиз орқали қўлланилганда. Шунга кўра, НК синтезини бостириш ва ўсмаларнинг нуклеосомал деградацияси ва ДНКнинг янги дэкоглиц препаратлари билан парчаланишини амалга оширишнинг катта қобилияти унинг ўсмага қарши самарадорлигини, ўсмалар бўйича ўтказилган тажрибаларда дэкоцинга қараганда кўпроқ тушунтиради.

Калит сўзлар: ўсмага қарши фаоллик, С-45 ва ТЎ ўсмаси, колхицин хосилали дэкоцин, дэкоцин ва глицирризиновой кислота хосиласи дэкоглиц, 5-фторурацил, этопозид, ДНК нуклеосоморалиги деградацияси таъсири.

EFFECT OF DECOGLICA PREPARATION ON RAT TUMORS SARCOMA 45 AND OVARIAN TUMORS

Purpose of work. Assessment of the antitumor activity of the new drug Decoglitzinon animals with the tumor strain Sarcoma 45 in comparison with the drug dekocin, from which it was obtained, as well as with 5-fluorouracil and etoposide, and the identification of their effect on the synthesis of nucleic acids (NA).

Materials and Methods: The study was carried out on 48 outbred rats with a C-45 transplantable tumor, which were injected 10 times on the 4th day after tumor transplantation. The results were evaluated according to standard criteria: tumor growth inhibition (TPI), body weight and spleen of animals. Differences at $p < 0.05$ were considered reliable.

Alkylating effect of drugs on DNA and RNA synthesis was studied using a spectrophotometric method on Sarcoma 180 tumor cells. Internucleosomal DNA degradation of sarcoma 180 cells after drug exposure was studied using the method of Samusenko A.V.

Results. The antitumor activity of the drug Decoglitzon the tumor strain Sarcoma 45 in the early period was high - about 98/96% with a remission rate of 80%. Its effect was 28-24% higher than that of decocin, with a decrease in the level of side effects. 5-fluorouracil and etoposide caused an effect of 76-78%, however, the death of animals was observed, more in the case of 5-fluorouracil. This effect is confirmed by the more intense effect of Decoglitzon the synthesis of NA, which is 8-15% more than that of decocin, 10-40% more than that of etoposide taken as a control, and 37-55% more than at the glycyrrhizin acid (GA).

Conclusion. The study of the new drug Decoglitzon on animals with a tumor of Sarcoma 45 revealed its higher activity (by 20-27%) in comparison with the original Dekocin, 5-fluorouracil and etoposide with a lower level of side effects. Apparently, the great ability to suppress the synthesis of nucleic acids (NK) and to carry out internucleosomal degradation and fragmentation of tumor DNA by the new drug Dekogliz explains its antitumor efficacy, which is greater than that of Dekocin (K-18) in experiments on tumors.

Key words: antitumor activity, tumor of Sarcoma 45, colchicine derivative dekocin and dekocin and glycyrrhizin acid derivative Decoglitiz, 5-fluorouracil, etoposide, influence on NA and internucleosomal DNA degradation.

Выраженный общетоксический эффект большого количества применяемых цитостатиков, быстро развивающаяся резистентность, отсутствие чувствительности ряда опухолей к имеющимся лекарственным препаратам диктует необходимость создания новых противоопухолевых препаратов с комплексом новых свойств.

Применение лекарственных препаратов на основе корня солодки насчитывает уже несколько тысячелетий. Основным действующим веществом в составе корня солодки является тритерпеноидглицирризиновая кислота (ГК). ГК как солилюбилизатор многих нерастворимых в воде органических веществ используется при создании малодозных, малотоксичных лекарственных средств[1]. Например, практически нерастворимые в воде госсипол и его производные, гидрокортизон, преднизолон, крацил, нистатин и другие лекарственные препараты в комплексе с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты (МАСГК) переходят в водные растворы[2,3]. Все эти положительные свойства ГК и её производных связаны с её способностью образовывать супрамолекулярные комплексы, которые в водных растворах имеют очень низкие значения критической концентрации мицеллообразования. Все исследователи отмечают очень низкую токсичность препаратов с ГК, МАСГК и их производных, созданных на их основе. Кроме вышеуказанных свойств ГК и её производные

проявляют выраженное противовоспалительное, анальгезирующее действие, противоотечное, гипотензивное, вируснейтрализующее действие, улучшает регенерацию тканей и при ранних проявлениях вирусного заболевания, и при язвенных формах.

Однако для сочетания с противоопухолевыми препаратами ГК не применялась. Нами разрабатываются новые перспективные вещества на основе трополоновых алкалоидов, из них у дэкоцина- производного алкалоида колхицина, выявлена активность при исследованиях на животных с 10 опухолевыми штаммами, которая была наиболее высокой (выше 80%) на Саркоме S 180, РШМ-5 и АКАТОЛе[4], что позволило этот препарат предложить для клинических испытаний. Полученные клинические данные противоопухолевого препарата дэкоцин, указывают на высокую чувствительность рака кожи к 3-4% мази дэкоцин, которая оказалась эффективной и в сочетании с облучением[5,6]. Однако дэкоцин не растворим в воде, что затрудняет как его парентеральное применение, так и биодоступность. В этой связи, использован метод молекулярного капсулирования препарата дэкоцин с глицирризиновой кислотой (ГК), имеющей эффективные солибилизирующие свойства. Получен новый водорастворимый супрамолекулярный комплекс Дэкоцина и ГК, отличающийся по физико-химическим параметрам от исходного Дэкоцина, а также снижением токсичности в 2,6

раза, который назван дэкоглиц.

Целью настоящей работы было изучение противоопухолевой активности производного колхицина дэкоглица животных с опухолевыми штаммами Саркома 45 и ОЯ в сравнении с эффектом дэкоцина, 5-фторурацила изтопозид, а также изучение воздействия дэкоглица на синтез ДНК/РНК и межнуклеосомную деградацию опухоли в сравнении с эффектом дэкоцина, ГК и этопозидом.

Материалы и методы. Объектом исследования был препарат дэкоглиц, а также препарат дэкоцин, из которого получен дэкоглиц, оба препарата синтезированы из колхицина в лаборатории по разработке противоопухолевых препаратов РСНПМЦОиР МЗ РУз. Крысам вводили дэкоглиц в дозе 20 мг/кг(в/бр) и 40мг/кг(per-os), дэкоцин - в дозе 15мг/кг. Были использованы препараты сравнения этопозид (Etoposide phosphate, Bristol-Myers Squibb) в дозе 8мг/кг и 5-фторурацил (производитель компания Getwell Pharmaceutikals, Индия) в дозе 15мг/кг, все препараты вводились 10-кратно.

В настоящей работе использованы 68 беспородных крыс разведения вивария СЭС МЗ РУз массой 90-140 г. Животных содержали по 4-6 особей при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. В эксперименте было по 6 особей животных в опытных группах и 8 крыс в контрольной (с введением физиологического раствора). Изучение противоопухолевой активности проведено на крысах со штаммами саркома 45 и ОЯ. Опухолевые штаммы получены из института онкологии Казахстана и пассированы на крысах-донорах, соответственно протоколу штамма.

Переживку опухолей проводили согласно общепринятым методикам: опухоли Саркома 45 и ОЯ прививаются подкожно взвесью опухолевых клеток по 30-60 мг в 0,3-0,5мл питательной среды на крысу[7]. Лечение животных начинали через 4 дня после имплантации опухоли, препараты вводили во всех группах 10-кратно, всем животным опухолевых групп препараты вводили в объеме 0,3 мл на 100 г крысы. Забой животных был осуществлен на 19-21-ый день после имплантации опухоли, животных умерщвляли, используя гуманные методы работы с лабораторными животными. До введения и в конце опыта определяли массу тела животных.

В процессе проведения эксперимента с целью изучения динамики опухолевого роста измеряли объемы опухолей через кожу животных в леченной и контрольной группах крыс (в 3-х проекциях) в начале опыта, через каждые 5 дней после начала лечения и перед забоем. В конце опыта у умерщвленных животных

эффективность определяли по объему (V) извлеченной опухолевой ткани, а также по массе опухоли в сравниваемых группах. Для определения торможения роста опухоли (ТРО) проводилось определение 3 размеров опухоли у каждого животного в группе, после чего вычисляется объем (V мм³) опухоли по формулам:

$V = a \cdot b \cdot c$, где a, b и c — длина, ширина и высота опухолевого узла. Затем вычисляется средний объем опухоли в группе $V_{ср}$. Степень торможения роста опухоли определяется по показателям ТРО и Т/С [6], вычисляемым по формулам:

$TPO\% = (V_{контроля} - V_{опыта}) / V_{контроля} \cdot 100$;

$T/C\% = (V_{опыта} / V_{контроля}) \cdot 100$,

где V - средний объем опухоли (мм³) в получавшей препарат и контрольной группах, соответственно, на конкретный срок; Т - леченая группа; С - контрольная группа, Т/С - величина, обратная ТРО, используется в случаях, когда имеется стимуляция роста опухоли и во всех случаях лечения развившейся опухоли. ТРО и Т/С рассчитываются на 1, 7 и 14 сутки после окончания лечения. Значимый противоопухолевый эффект должен сохраняться не менее 7 суток. О переносимости лечения судили по гибели крыс, для косвенной оценки возможной гематотоксичности у умерщвленных животных определяли массу селезенки.

Алкилирующее действие. Влияние препаратов на синтез ДНК и РНК изучено на клетках Саркомы 180. К суспензии клеток опухоли, в 96-луночных планшетах добавляли препараты в ТД мкг/мл и инкубировали 2ч при 37°C, 5% CO₂ в CO₂ инкубаторе. Затем проводили выделение ДНК и РНК по методу [8]. Количественную оценку концентраций ДНК и РНК контрольных и опытных проб определяли спектрофотометрически при длине волны 260нм.

Межнуклеосомная деградация ДНК. Для получения клеточных суспензий кусочки ткани опухоли помещали в среду Игла с конечной концентрацией 0,03% раствора коллагеназы и измельчали в стеклянном гомогенизаторе. Клеточную взвесь фильтровали через капроновый фильтр, отмывали и ресуспендировали в среде Игла, содержащей 1 % эмбриональной телячьей сыворотки. Для каждой пробы использовали клетки с титром по (2×10^6) с добавлением к суспензии клеток терапевтической дозы соответствующего препарата, использованной для животного. Исследуемые пробы клеток культивировали в двух вариантах 2 и 4 ч. Клетки каждой пробы осаждали, осадки объединяли и лизировали в буфере, ДНК экстрагировали смесью фенола и хлоро-

форма (1:1) и осаждали этанолом в присутствии 0,3 М ацетата натрия при -20°C . Осадок обрабатывали РНК-азой А 20 мин. при 65°C . Препараты ДНК наносили на 1,5% агарозный гель и проводили электрофорез. После окрашивания бромистым этидием гель фотографировали через проходящие лучи УФ трансиллюминатора [9,10].

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0. За уровень статистической значимости принимали $p \leq 0,05$.

Результаты. Изучение противоопухолевой активности препаратов на штамме Саркома 45 начали через 4 дня после перевивки опухоли, препараты вводили 10-кратно. Забой осуществили на 21 день. В контрольной группе был падеж в 25%, в опытных группах с применением дэкоглица и дэоцина гибели животных не было, в группе с 5-фторурацил пали все животные после 10-кратного введения, в группе с этопозидом пало 30% животных.

Во 2 группе препарат дэкоглиц проявил высокую противоопухолевую активность в

98/96%, наблюдалось 80% регрессировавших опухолей, Т/С был самый высокий и равен 67,5, при этом препарат вызвал незначительное снижение массы тела (на 5%) и увеличение селезенки на 20 % (табл.1).

В 3-ей группе у препарата дэоцин противоопухолевый эффект был менее высокий - 70/72%, препарат вызвал незначительное снижение массы тела (на 6%) и селезенки (на 20 %).

В 4-ой группе препарат 5-фторурацил в дозе 15 мг/кг вызвал гибель всех животных на 15 день после перевивки и его противоопухолевый эффект смогли оценить на 12 день при замере объема опухоли у 2-х животных, который был по отношению к контролю на этот день равен 76% (Т/С=4,4), однако из-за гибели животных невозможно было оценить влияние препарата на массу тела и селезенки.

В 5-ой группе у препарата этопозид противоопухолевый эффект был равен - 78/76% (Т/С=4,5), препарат вызвал незначительное снижение массы тела (на 7%) и более выраженное снижение массы селезенки (на 40 %).

Таблица 1.
Противоопухолевая активность препарата дэкоглиц в сравнении с дэоцином, 5-фторурацилом (5-ФУ) и этопозидом на крысах с опухолью Саркома45
(Лечение с 4 дня, 10 введений веществ, забой на 21 день)

Группы Животных, препарат, дозы (мг/кг)	Гибель животных	Масса животных (г)		Объем опухоли (см ³)			Масса опухоли (г)	Масса селезенки (мг)	% ТРО		Т/С
		до опыта	после опыта	5 день	12 день	21 день			По v/m	% Регресса	
1. контроль	8/2	131±9,3	121±9	0,3±0,04	2,1±0,5	2,7±0,8	2,5±1,1	0,5±0,03			
2. Дэкоглиц (20)	6/0	102±5,8	97±6,0	0,2±0,1	0,2±0,1	0,04±0,01*	0,04±0,01	0,6±0,04	98/96	80	67,5
3. Дэоцин (15)	6/0	132±17	124±14,4	0,1±0,02	0,5±0,13	0,8±0,07*	0,7±0,07*	0,4±0,03	70/72	0	3,4
4. 5-ФУ (15)	6/6	109±4,4	-	0,1±0,05	0,48±0,08	-	-	-	77/-	0	4,4
5. Этопозид (8)	6/2	114±9	106±8	0,2±0,1	0,7 ± 0,16	0,6±0,16	0,6±0,06*	0,3±0,02	78/76	0	4,5

Примечание : в группах лечения n=6, в контроле n=8; * различия статистически достоверны в сравнении с контролем при $P \leq 0,05$.

Таким образом, новый препарат дэкоглиц проявили наиболее высокую активность, как в сравнении с дэоцином, из которого он был получен, так и известными цитостатиками, причем, его эффект был выше препаратов сравнения на 20-28%, отмечалось отсутствие такого побочного эффекта, как воздействие на селезенку. Следует отметить, что Дэкоглиц изучался в дозе, которая по отношению

к ЛД₅₀ была значительно меньше, чем у дэоцина, т.е. для производных ГК и МАСГК было замечено [11], что их активность проявляется в дозах в 2-4 раза меньше максимально переносимых.

Изучение противоопухолевой активности препаратов на штамме Опухоль Яичников (ОЯ) начали через 4 дня после перевивки опухоли, препараты вводили 10-кратно. Ги-

бели животных в процессе эксперимента не было. Забой осуществили на 19 день.

Во 2 группе препарат дэоцин был активен на 54/44%(Т/С=2,16), при этом препарат

вызвал незначительное снижение массы селезенки (на 11%) и увеличение массы тела на 21 % (табл.2).

Таблица 2.

Противоопухолевая активность препарата дэкоглиц в сравнении с дэоцином на крысах с опухолью ОЯ
(Лечение с 4 дня, 10 введений веществ, забой на 19 день)

Группы Животных, препарат, дозы (мг/кг)	Масса животных (г)		Объем опухоли (см ³)		Масса опухоли (г)	Масса селезенки (мг)	% ТРО		Т/С
	до опыта	после опыта	8 день	19 день			По v/m	% регресса	
1. контроль	160±10,6	162±10,2	1,7±0,5	2,8±0,5	2,5 ±0,6	0,9±0,07			
2 Дэоцин Внутрибр (15)	97±1,3	118±0,02	0,2±0,02	1,3±0,1*	1,4 ±0,4*	0,8±0,1	54/44		2,15
3. Дэкоглиц Внутрибр (20)	119±4,6	135±7,0	0,7±0,1	0,3± 0,02*	0,6±0,1*	0,8±0,07*	89/76	40	9,3
4.Дэкоглиц перорал(40)	110±3,2	139±5,7	0,6±0,1	0,1±0,01*	0,1±0,03*	0,8±0,1	96/86	60	28

Примечание : в группах лечения n=6, в контроле n=6; * различия статистически достоверны в сравнении с контролем при P ≤ 0,05.

В 3-ей группе у препарата дэкоглиц в дозе 20 мг/кг при внутрибрюшинном введении противоопухолевый эффект был менее высокий -89/76%(Т/С=9,3), чем при воздействии на Саркому 45, однако у 40 % животных вызвал регресс опухолей. Наблюдалось незначительное снижение селезенки (на 11 %), масса тела была на 13% больше исходной.

В 4-й группе у препарата дэкоглиц в дозе 40 мг/кг при пероральном введении противоопухолевый эффект был более высокий -96/86% с высоким показателем Т/С, равным 28, при этом он вызвал у 60 % животных регресс опухолей, побочные эффекты препарат были только в незначительном снижении селезенки (на 11 %), масса тела была на 26% больше исходной.

Высокая противоопухолевая активность препарата дэкоглиц, а также его дальнейшее изучение в качестве цитостатика, предполагает исследование таких сторон механизма его действия, как алкилирующее - влияние на синтез ДНК и РНК и на межнуклеосомную деградацию и фрагментацию ДНК, которое проводилось *invitro* на опухолевых клетках мышей Саркома 180, на которой дэкоглиц также проявлял высокий противоопухолевый эффект [11,12], сравнимый с эффективностью препарата на саркоме 45. Несмотря на раз-

личие вида животных, сочли, что эти данные могут быть применимы для объяснения высокого эффекта дэкоглица, как на мышах, так и на крысах.

В первом эксперименте было исследовано влияние препаратов дэкоглица и дэоцина (К-18), а также ГК в сравнении с этопозидом на синтез ДНК, РНК и межнуклеосомную деградацию ДНК с экспозицией культивирования клеток опухоли 2ч (рис.1) и 4ч (рис.2).

На рис.1 представлены результаты воздействия (*invitro*) исследуемых препаратов в течение 2 часов на синтез ДНК, РНК и межнуклеосомную деградацию ДНК клеток саркомы 180. На электрофореграмме показано, что при 2ч инкубации исследуемых противоопухолевых препаратов в сравнении с контрольным эталоном этопозидом (известный ингибитор синтеза ДНК), все вещества способствуют нарушению целостности (нативности) ДНК, воздействие каждого препарата отличается по качественной и количественной оценке клеточной ДНК. При воздействии на синтез РНК этих препаратов также наблюдается различие как качественной, так и количественной оценки клеточной РНК (рис.1). В этом эксперименте наиболее яркая картина наблюдается в отношении межнуклеосомной деградации ДНК, одним из критериев оценки апоптоза клетки.

Под воздействием К-18(дэкоцина) и дэкоглица синтез ДНК/РНК ингибирован соответственно на 62/70%, 70/85%, этопозид пода-

влял синтез на 60/45% и ГК на 35/15%.

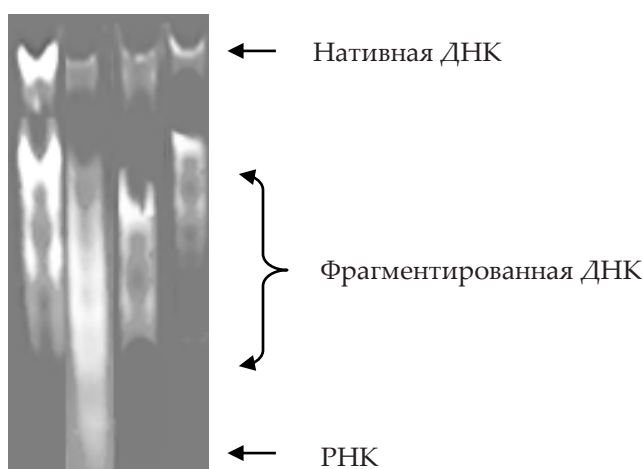


Рис. 1. Влияние противоопухолевых препаратов на межнуклеосомную деградацию ДНК клеток саркомы 180 *in vitro*
Дорожки: 1) этопозид, 2) дэкоглиц, 3) К-18, 4) ГК.
Электрофорез проводили в 1,5% агарозе, ТАЕ буфер, 2ч, 60В.

В отношении межнуклеосомной деградации ДНК в течение 2-х часов показано, что под воздействием дэкоглица ДНК фрагментирована на 85% и К-18 способствовал фрагментации ДНК на 77%. Этопозид способствовал фрагментации ДНК в пределах 75% и ГК на 25%. В таблице 3 представлены результаты воздействия исследуемых препаратов при культивировании в течение 2-х часов на синтез ДНК/РНК и межнуклеосомную деградацию ДНК саркомы 180.

Также К-18, дэкоглиц и этопозид были культивированы на клетках саркомы 180 в течение

4-х часов, результаты воздействия препаратов на синтез ДНК, РНК и межнуклеосомную деградацию ДНК представлены на рис. 2. Под воздействием 3-х противоопухолевых препаратов в течение 4 часов синтез ДНК ингибирован в пределах 95%. Менее подавляется синтез РНК: под воздействием этопозид синтез РНК ингибирован на 55,0%, К-18 и дэкоглиц на 75,0%. В отношении межнуклеосомной деградации ДНК показано, что К-18 и дэкоглиц способствуют фрагментации ДНК на 100,0% и этопозид- на 90,0%.

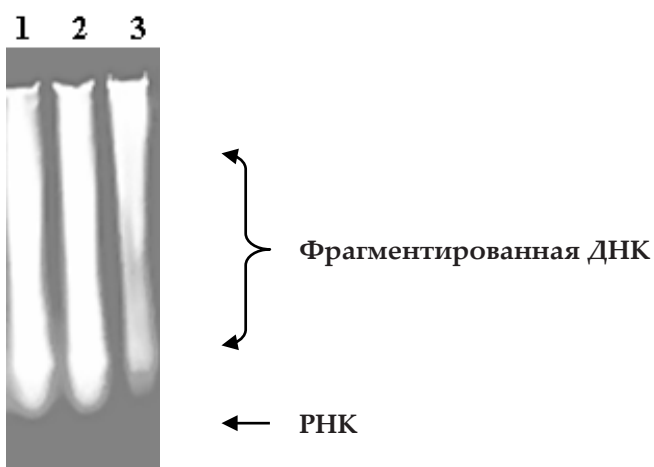


Рис. 2. Влияние противоопухолевых препаратов на синтез ДНК, РНК и межнуклеосомную деградацию ДНК клеток саркомы 180 *in vitro*
Дорожки: 1) К-18; 2) дэкоглиц; 3) контроль этопозид. Электрофорез проводили в 1,5% агарозе, ТАЕ буфер, 4ч, 60В.

В таблице 3 представлены результаты воздействия 3-х противоопухолевых препаратов

и ГК на синтез ДНК, РНК и межнуклеосомную деградацию ДНК на клетках саркомы 180 с экспозицией культивирования этих препаратов в течение 2 и 4 часов.

Таблица 3

Влияние противоопухолевых препаратов на синтез ДНК/РНК и межнуклеосомную деградацию саркомы 180, *in vitro*

Противоопухолевые препараты	Культивирование 2ч			Культивирование 4ч		
	Межнуклеосомная деградация ДНК в %	Ингибирование синтеза		Межнуклеосомная деградация ДНК в %	Ингибирование синтеза	
		ДНК, %	РНК, %		ДНК, %	РНК, %
К-18	77,0	62,0	70,0	100,0	95,0	75,0
дэкоглиц	85,0	70,0	85,0	100,0	95,0	75,0
ГК	25,0	25,0	15,0	-	-	-
Контроль этопозид	75,0	60,0	45,0	90,0	95,0	55,0

Как известно, межнуклеосомная деградация и фрагментация ДНК до 80%, а при 4 часовой инкубации до наблюдаемой 100%-й деградации нуклеосомы и фрагментации ДНК в виде лестницы, является признаком дальнейшего апоптоза [9,10]. Из этого следует, что исследуемые противоопухолевые препараты дэкоглиц и дэкоцин в течение 2ч и, больше, 4ч инкубирования способствуют активации процессов апоптоза в клетках саркомы 180 *in vitro*. Нужно отметить, что ГК самостоятельно не обладает цитотоксической активностью и была использована из-за солюбилизирующих свойств, но вопрос обладает ли ГК способностью подавлять синтез НК был поставлен из интереса к самой ГК. По полученным нами данным (табл.2) ГК подавляет синтез НК в небольшой степени (на 25/15%). Тем более удивителен эффект дэкоглица, который обладает более выраженными алкилирующими свойствами, чем дэкоцин и ГК, при резком снижении токсичности в сравнении с дэкоцином (К-18).

Таким образом, комплекс ГК/К-18, названный дэкоглиц, более значительно ингибирует синтез ДНК/РНК (на 70/85%) и значительно влияет на межнуклеосомную деградацию ДНК (на 85%), чем К-18 (дэкоцин) и ГК, из которых он получен.

Заключение. Изучение нового препарата

дэкоглиц на животных с опухолью Саркома 45 выявило его высокую активность с 80% регресса опухолей, которая была на 20-27% больше в сравнении с исходным Дэкоцином, 5-фторурацилом и этопозидом при меньшем уровне побочных эффектов. На опухоли ОЯ у дэкоглица также был высокий эффект при внутрибрюшинном введении, который был на 30-40% выше действия Дэкоцина, к тому же 40% опухолей регрессировали, однако еще более высокую активность препарат проявил при пероральном введении, где 60% опухолей регрессировали. Этот эффект подтверждается более интенсивным воздействием дэкоглица на синтез НК, которое у него на 8-15% больше, чем у дэкоцина, на 10-40% больше, чем у этопозиды, взятого в качестве контроля, и на 37-55% больше, чем у ГК. По-видимому, большая способность подавлять синтез НК и осуществлять межнуклеосомную деградацию и фрагментацию ДНК опухолей новым препаратом дэкоглиц объясняет его противоопухолевую эффективность, большую, чем у Дэкоцина (К-18), а высокая активность при пероральном введении предопределяет его дальнейшее применение.

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда прикладных исследований Республики Узбекистан (проект № ФВ -2020196206).

Литература.

1. Толстикова Г. А., Балтика Л. А., Э. Э. Шульц, А. Г. Покровский. Глицирризиновая кислота. // Биоорганическая Химия, 1997, том 23, № 9, с. 691-709
2. Далимов Д.Н. , Гафуров М.Б., Ахунов А.А., Матчанов А.Д., Выпова Н.Л., Хамидова Г.Р., Нуритдинова Н.С., Тошпулатов Ф., Эсонов Р. Супрамолекулярные комплексы глицирризиновой кислоты (структура, биологическая активность, применение). // Научно- практическая конференция «Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига келажак». Ташкент, 18-19 мая 2016г. С.15-16.
3. Далимов Д.Н., Абдуллаев Н.Д., Тилибаев З., Гафуров М.Б., Выпова Н.Л., Сахибова Н.Б., Ешимбетов А.Г., Матчанов А.Д., Юлдашев Х.А., Иногамов У.К., Преднизалон ва дезоксипеганиннинг кам дозали шакллари ишлаб чиқиш // Илмий –амалий конференцияси «Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига келажак». Ташкент, 18-19 мая 2016г. С.15-16.
4. Еникеева З.М., Ибрагимов А.А. Новый класс цитостатиков со стимуляцией колониеобразующих единиц на селезенке (КОЕс). Ташкент, из-во «Fanvatexnologiya», 2016г, 173с
5. T.Kholikov., M.A. Gafur-Akhunov, S.Goyibova, Z.M.Yenikeeva «New antitumor preparation- decocini-for the treatment of skin cancer, and digressing effect of irradiation to the tumor as well», Journal Avicenna- Friburg - Germany, Heft 2, 2011, s. 32-37
6. Усманов Р.Х., Рахматуллаева Д.Т. , Еникеева З.М. Разработка схем применения нового отечественного противоопухолевого препарата дэкоцин при лечении рака кожи век и периорбитальной области. «Мед.ж.Узбекистана», 2011 г. №6, с.37-39
7. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. Составители Е.М.Трещалина, О.С.Жукова, Г.К.Герасимова, Н.В.Андропова, А.М.Гарин в кн. «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Под общей ред. Р.У.Хабриева. Москва, 2005, с.637-682.
8. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование. Методы генетической инженерии. 1964, Москва. «Мир».
9. Shtil A.A., Dezhenkova L.G., Samusenko A.V. , Filippova N.A., Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N. Olivomycin A induces multiple mechanisms of tumor cell death. In: Abstracts of International meeting 'Cancer therapeutics: the road ahead'. Capri. Italy. – 2007. - P. 27.
10. Самусенко А. В. Механизмы гибели клеток при действии оливомидина и его производных. Автореф., к.м.н., Москва-2009, 19с
11. Еникеева З.М., Холтураева Н.Р., Агзамова Н.А. Новые комплексы ГК И МАСГК с производными колхицина Тезис конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений», Ташкент, 18-19 окт. 2018г, с.193.
12. Еникеева З.М. Агзамова Н.А, Холтураева Н.Р. Новый противоопухолевый супрамолекулярный комплекс . Тезисы 9 съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Казань , Евразийский онкологический ж., 2020г, том 8, №2.С. 434.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Джураев М.Д., Джураев Ф.М., Худаяров С.С.

Самаркандский государственный медицинский институт, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина МЗРФ, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

Ведение. По определению ВОЗ (2000) более 75% первично выявленного рака желудка (РЖ) регистрируется в III-IV стадии, более 80% больных к моменту выявления заболевания имеют регионарные и отдалённые метастазы. Метастазы в печень рака желудка к моменту обследования встречается у более 40% пациентов.

Материалы и методы: в исследование включены 68 больных РЖ в стадии T3 и T4 с метастазами в печень. В зависимости от применяемой тактики лечения они были разделены на 2 гр основная n-36 и контрольная n-32. В основной группе больным произведена стандартно радикальная гастрэктомия или дистальная субтотальная резекция с резекцией поражённых сегментов печени. А в контрольной группе произведена гастрэктомия или дистальная субтотальная резекция, без резекции метастатически поражённых сегментов. В обеих группах после операции проведена системная химиотерапия по схеме DCF и XELOX до 6 курсов.

Результаты. Одногодичная выживаемость в основной группе составила 65,1±5,2, двухгодичная 25,2±7,8 и трехлетняя выживаемость 11,4±8,1. Без метастатический период составил после комбинированного лечения 9,2±0,4мес. СПЖ составил 18,3±0,3мес. А в контрольной группе одногодичная выживаемость составила 48,4±3,3, двух и трехлетней выживаемости не наблюдалось. СПЖ составил 12,2±0,4мес

Выводы. Анализ по изучению выживаемости показывает, что симультанные операции целесообразно выполнять только при единичном метастазе печени, при размере метастазов не более 3х см, при монолобарном поражении и при кишечном типе строения. При больших размерах метастазов больше 4см, или билобарном поражении, а также при диффузном типе строения выполнение симультанных операций считаем нецелесообразным, так-как его результаты не отличаются от результатов контрольной группы.

Ключевые слова: рак желудка, метастазы в печень, симультанные операции, резекция печени, гастрэктомия, дистальная субтотальная резекция, химиотерапия, XELOX, DCF, без метастатический период, средняя продолжительность жизни.

ЖИГАРГА МЕТАСТАЗЛАНГАН МЕЪДА РАКИНИ КОМБИНИРЛАШГАН УСУЛДА ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ

Кириш. ЖССТ (2000) маълумотига қараганда 75% беморларда бирламчи меъда саратони III-IV босқичда аниқланади ва шулардан 80% ташхис қўйилган вақтда регионар ва узоклашган метастазлар мавжуд бўлади. Меъда саратони бўйича текширувдан ўтаётган беморларни салкам 40% жигарида метастазлар кузатилади.

Материал ва усуллар. Ушбу тадқиқотда меъда саратонини жигарга метастази T₃-T₄ даражали 68 бемордаги натижалар таҳлил қилинган. Даволаш тактикаси қўлланилиши бўйича беморлар 2 гуруҳга бўлинган. Асосий n-36 ва назорат гуруҳи n-32. Асосий гуруҳда гастрэктомия ёки дистал субтотал резекция амалиёти ва метастаз бўйича жигар резекцияси амалиёти бир вақтда ўтказилган. Назорат гуруҳида гастрэктомия ёки дистал субтотал резекция амалиёти ўтказилиб, жигар метастазлари олинмади. Ҳар иккала гуруҳда ҳам амалиётдан кейин DCF ва XELOX схемаси бўйича 6 курсга химиотерапия ўтказилди.

Натижа. Бир йиллик яшаш муддати асосий гуруҳда 65,1±5,2% ни, икки йиллик яшаш 25,2±7,8% ва уч йиллик яшаш 11,4±8,1 ташкил этган. Метастазсиз давр 9,2 ± 0,4 ой, УЯМ 18,3±8,1 ойни ташкил қилган. Назорат гуруҳида бир йиллик яшаш 48,4±3,3% га тенг бўлиб икки ва уч йиллик яшаш кўрсаткичи 0 % ташкил қилган. УЯМ 12,2±0,4 ойга тенг бўлган.

Хулоса. Ўтказилган тадқиқотлар симулан операцияларни фақат жигарда кам сонли метастазларида, ўлчами 3см ошмаган, бир бўлақда жойлашган ва ичак типли тузилмасига эга бўлган ўсмалардагина бажариш мақсадга мувофиқ, деб ҳисобланади. Хажми 4 см катта, иккала бўлақни зарарланиши ва диффуз типдаги метастазларда симулан операцияларни ўтказиш мақсадга мувофиқ эмас, чунки унинг натижалари назорат гуруҳини натижалари фарқ қилмайди.

Калит сўзлар: меъда саратони, жигарга метастаз, симулан операция, жигар резекцияси, гастрэктомия, дистал субтотал резекция, химиотерапия, DCF, XELOX, метастаз яшаш даври, УЯМ.

COMBINED TREATMENT OF GASTRIC CANCER WITH LIVER METASTASES

Introduction: According to the WHO definition (2000), more than 75% of initially detected gastric cancer (GC) is registered in stage III-IV, more than 80% of patients at the time of detection of the disease have regional and distant metastases. Metastases to the liver of gastric cancer by the time of examination are found in more than 40% of patients.

Materials and methods: The study included 68 patients with T3 and T4 stage of gastric cancer with liver metastases. Depending on the treatment tactics, they were divided into 2 gr. Main group n-36 and control group n-32. In the main group, patients underwent standard radical gastrectomy or distal subtotal resection with resection

of the affected liver segments. And in the control group, gastrectomy or distal subtotal resection was performed, without resection of the metastatic affected segments. In both groups, after the operation, systemic chemotherapy was performed according to the scheme of DCF and XELOX for up to 6 courses.

Results: The one-year survival rate in the main group was 65.1+5.2, the two-year survival rate was 25.2+7.8, and the three-year survival rate was 11.4+8.1. The non-metastatic period was 9.2+0.4 months after the combined treatment. Overall survival (OS) was 18.3+0.3 months and in the control group, one-year survival was 48.4+3.3, and two- and three-year survival was not observed. OS was 12.2+0.4 months.

Conclusions: The analysis of the study of survival shows that simultaneous operations are advisable to perform only with a single liver metastasis, with a metastasis size of no more than 3 cm, with a monolobar lesion and with an intestinal type of structure.

With large metastases larger than 4 cm, or a bilobar lesion, as well as with a diffuse type of structure, we consider it impractical to perform simultaneous operations, since its results do not differ from the results of the control group.

Key words: gastric cancer, liver metastases, simultaneous surgery, liver resection, gastrectomy, distal subtotal resection, chemotherapy, XELOX, DCF, progression free survival, overall survival.

Введение. Рак желудка (РЖ) входит в число наиболее распространенных онкологических заболеваний. По данным IARS (International Agency for Research on Cancer) и сообщениям различных авторов, среди всех злокачественных образований (ЗНО) у человека РЖ является четвертой наиболее распространенной формой ЗНО и второй причиной смерти от рака в мире. По определению ВОЗ (Lion, 2000), рак в ранней стадии выявляется всего в 10 % случаев, около 75 % первично выявленного РЖ регистрируется в III-IV стадии, более 80 % больных к моменту выявления заболевания имеют регионарные и отдаленные метастазы [1,5].

Наиболее неблагоприятный фактор прогноза – наличие перитонеального канцероматоза и гематогенных метастазов в печени. Метастазы рака желудка в печени выявляются у 40% пациентов. Изолированные метастазы в печени рака желудка встречаются согласно данным различных авторов от 4-14% [10]. Средняя продолжительность жизни больных с нелеченными метастазами – 2–6 месяцев.

К сожалению на сегодняшний день отсутствуют адекватные крупные перспективные исследования подробно отражающие алгоритм выбора методов лечения рака желудка с изолированными метастазами в печени и отдаленные результаты [4,7,9]. Данные о выживаемости пациентов раком желудка с изолированными метастазами в печень (MGC) также очень ограничены. В исследовании, анализирующем 643 пациентов, зачисленных в пять отдельных испытаний Japanese Clinical Oncology Group (JCOG), [8] показали, что 5-летняя выживаемость для пациентов с метастазами рака желудка в печени, которым была проведена только системная терапия самостоятельно составила 1,7%.

Очевидно, что паллиативная химиотерапия требуется более чем 70% больным раком желудка с метастазами в печени [12]. Однако

эффективность системной химиотерапии при неоперабельном поражении не превышает 20–30% при выживаемости 3–4 мес даже при использовании комбинаций нескольких препаратов [4,6,11]. Внедрение в практику методики регионарной химиотерапии: рентгенэндоваскулярной химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) показало многообещающие результаты в лечении метастатических поражений печени за счет двойного эффекта – локальной доставки химиопрепарата и временной эмболизации сосудов [1,11]. К сожалению эффективность данной методики очень подробно описана и обоснована при метастазах коло ректального рака в печень, в то же время данных о использовании данной методики при метастазах рака желудка в печень на сегодняшний день очень мало [12,13].

Донастоящего времени единственный метод лечения – резекция печени, позволяющая увеличить сроки выживаемости пациентов. При выявлении метастазов РЖ в печени их иссечение, по данным некоторых авторов, не позволяет улучшить результаты лечения, в связи, с чем выполнение комбинированных операций не рекомендуется. Однако по данным Jemae-IA. [9] у 26 больных, прооперированных в течение 17-летнего периода по поводу метастазов РЖ в печени, получили показатели одно-, трех- и пятилетней выживаемости 73%, 38% и 30% соответственно. Другие исследователи сообщают о 20-34% пятилетней выживаемости больных РЖ с одиночными метастазами в печени после комбинированной операции. Однако следует отметить, что на момент постановки диагноза только лишь 20% больных могут быть радикально оперированы. Учитывая противоречивые данные исследований, обоснование хирургического вмешательства при метастазах рака желудка в печени до сих пор является спорным

В связи с чем остро встает вопрос о поиске и обосновании альтернативных вариантов

различных методов лечения у данной категории больных. Несмотря на достигнутые успехи в лечении рака желудка, отсутствует единое мнение о тактике лечения больных раком желудка с метастазами в печень. Учитывая все вышеперечисленное целью нашего исследования явилось изучение различных методов локальной терапии и схем полихимиотерапии при раке желудка с метастазами в печень.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных с синхронными и ме-

тахронными метастазами рака желудка в печень путем применения новых подходов, включающих симультанную операцию и эндоваскулярную химиотерапию.

Материалы и методы. В данную группу исследования включены 68 (44,7%) больных раком желудка в стадии T3-T4 с метастазами в печень. В зависимости от применяемой тактики лечения они были разделены на 2 гр.: 1 А- основная n=36, 1 Б – контрольная n=32.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту в сравниваемых группах

Пол	1 А группа		1 Б группа		P
	abs	M±m,%	abs	M±m,%	
Мужчины	23	63,89±8,01	21	65,63±8,40	Хи-квадрат Пирсона = 0,022, p=0,881
Женщины	13	36,11±8,01	11	34,38±8,40	
Всего	36	100,00±0,00	32	100,00±0,00	

В основной группе мужчин 23 (64,0%), женщин 13 (36%) (табл.1). Возраст колебался от 26 до 76 лет, средний возраст 55,2 лет. Согласно классификации, TNM МПС (2010) T3 диагностирован у 17 (47,2%) T₄ – 19 (52,8%) N1 – согласно гистологическим исследованиям послеоперационного материала установлен у 11 (30,6%) больных и N2 – у 25 (60,4%).

Метастазы в печень были выявлены на этапе комплексного исследования у всех больных. Из них поражение правой доли у 17 (47,2%), левой доли у 12 (33,3%), и билобарное поражение у 7 (19,5%) больных.

Известно, что количество метастатических узлов имеет большое клиническое и прогностическое значение. Так одиночный узел S выявлен у 12 (33,3%) больных, множественные узлы M у 24 (66,7%). Из них 3-4 узла у 17 (70,8%) и 5 и более у 7 больных (29,2). Среди множественных поражений, унилобарная локализация у 16 (66,6%), и билобарная у 8 (33,3%) больных. Размер метастатических очагов от 1 до 3 см у 11 (30,5%) от 3 до 5 см у 19 (52,8%) и метастатические очагов от 5-7 см у 6 (16,7%). Согласно классификации L. Genpari H1 (менее 25% от объема печени) у 26 (72,2%), H2 (более 25, но менее 50%) у 10 (27,8%) (таб.3).

Гистологически опухоли имели следующую структуру: аденокарцинома различной степени дифференцировки у 20 (55,6%), железисто плоскоклеточный рак у 5 (15,9%), недифференцированный рак у 3 (8,3%), плоскоклеточный рак у 5 (15,9%), и мелкоклеточный рак у 3 (8,3%). Анализ показывает, что кишечный тип опухоли по классификации Lauren (1968) встречается чаще, чем диффузный (таб.2).

В контрольной группе мужчин 21 (65,6%), женщин 11 (34,4%) (табл.2). Возраст больных колебался от 28 до 74 лет. Средний возраст 56,2 лет.

Согласно классификации TNM МПС (2010) T₃ диагностирован у 12 (37,5%) и T4a у 20 (62,5%). Согласно гистологическому исследованию послеоперационного материала N1 установлен у 11 (34,4%) больных, а N2 у 21 (65,6%) . По локализации метастатических узлов, поражение правой доли выявлен у 14 (43,8%) больных, левой доли у 12 (37,5%) и билобарное поражение у 6 (18,7%). Одиночный метастаз выявлен у 10(31,3%)больных справа 9, слева 1; множественные метастазы выявлены у 22 (68,7%). Из них от 3-4 узлов у 17 (77,3%) слева 4, справа 13; 5 и более узлов у 5 (22,7%) слева 1, справа 4. Подробная информация приведена в таб.3.

Таблица 2

Клинико морфологические особенности первичной опухоли желудка в исследуемых группах

Показатели	1 А группа		1 Б группа		P
	abs	%	abs	%	
Гистологические					
Аденокарцинома	6	16,67±6,21	5	15,63±6,42	Хи-квадрат Пирсона = 2,668, p=0,914
Папиллярная аденокарцинома	3	8,33±4,61	6	18,75±6,90	
Тубулярная аденокарцинома	8	22,22±6,93	5	15,63±6,42	
Муцинозная аденокарцинома	3	8,33±4,61	3	9,38±5,15	
Всего	20	55,56±8,28	19	59,38±8,68	
Перстневидно-клеточная аденокарцинома	3	8,33±4,61	3	9,38±5,15	
Железисто плоскоклеточный рак	5	13,89±5,76	5	15,63±6,42	
Плоскоклеточный рак	5	13,89±5,76	4	12,50±5,85	
Мелкоклеточный рак	3	8,33±4,61	1	3,13±3,08	
Всего	36	100,00±0,00	32	100,00±0,00	

Таблица 3

Клинико морфологические особенности метастатических поражений печени в исследуемых группах

Показатели	1 А группа		1 Б группа		P
	abs	%	abs	%	
Поражение желудка					
правой доли	17	47,22±8,32	14	43,75±8,77	Хи-кв. Пирсона = 0,132, p=0,936
левой доли	12	33,33±7,86	12	37,50±8,56	
билобарное	7	19,44±6,60	6	18,75±6,90	
Всего	36	100,00±0,00	32	100,00±0,00	
Количество метастазов					
одиночные метастазы 1-2 узлов	12	33,33±7,86	10	31,25±8,19	Хи-квадрат Пирсона = 0,281, p=0,869
множественные метастазы 3-4 узла	17	47,22±8,32	17	53,13±8,82	
множественные метастатические узлы - 5 и более узлов	7	19,44±6,60	5	15,63±6,42	
Всего	36	100,00±0,00	32	100,00±0,00	

	Размер метастазов				Хи-кв. Пирсона = 0,568, p=0,753
	диаметром 0,5-3 см	11	30,56±7,68	12	
диаметром 4-5 см	19	52,78±8,32	14	43,75±8,77	
диаметром 6-7 см	6	16,67±6,21	6	18,75±6,90	
Всего	36	100,00±0,00	32	100,00±0,00	

При этом следует отметить, что сравнительный анализ показателей в это послужило основанием проведение дальнейших исследований по суммарным показателям обеих исследуемых групп.

Гистологическая структура особо не отличалась от основной группы. Аденокарцинома различной дифференцировки у 19 (59,4%) больных, железисто плоскоклеточный рак у 5 (15,6%), плоскоклеточный рак у 4 (12,5%), недифференцированный рак у 3 (9,4%) и мелкоклеточный рак у 1 (3,1%) больного (таб.2).

В случае, когда были выявлены метастазы в печени, производилась комплексная оценка целесообразности выполнения одномоментной резекции желудка и печени. При этом учитывались все необходимые факторы течения заболевания, состояние сердечно-сосудистой системы, функциональное состояние печени и почек. Тщательно обследованы другие возможные очаги метастазирования в легких, костях и других органах брюшной полости.

На завершающем этапе обследования для окончательного решения применялась видеолапароскопическое исследование, которое завершалось с биопсией метастатического очага печени. Основной задачей диагностической лапароскопии являлось исключение дис-

семинации по парьетальной и висцеральной брюшине, верифицировать отсутствие экстрагастральных признаков распространения, и предоставить визуальные характеристики о локализации, количестве и размере метастатических очагов.

Обобщая результаты комплексных методов исследований коллегиально решались вопросы возможности проведения симультанных операций. В таких случаях оправдано выполнение симультанных операций на печени и на желудке, так как общепринятого терапевтического подхода при лечении рака желудка с метастазами в печень не существует.

Вопрос о хирургическом доступе при одномоментном выполнении операции на желудке и печени еще не решен. Многие авторы предпочитают двухподреберный разрез (типа «Мерседес»). Но мы предпочитаем срединный лапаротомный доступ от мечевидного отростка до нижней трети живота. Длина лапаротомии и использование современных ретракторов и технически правильно выполненная мобилизация открывает хороший визуальный доступ к желудку, забрюшинному пространству и ко всем отделам печени (таб.4).

Таблица 4.

Объемы и виды резекции печени при метастатическом раке желудка.

Объем и виды резекции	Резекция до печени			Всего	%
	левая	правая	билоб		
Гемигепатэктомия	3			3	8,33
Лобэктомия	9			9	25,00
Анатомическая бисегментэктомия		8		8	22,22
Анатомическая сегментэктомия	1	4		5	13,89
Атип. Билобарная резекция			6	6	16,67
Унилобарная а тип. Резекция	1	4		5	13,89
Всего	14	16	6	36	100,00

При резекции соответствующей доли сегмента печени мы всегда придерживались максимального отступления от края метастатического очага, как минимум 1,5-2 см., особенно при атипической резекции. При метастатическом изолированном поражении VIII сегмента в виду анатомической особенности данного сегмента мы производили атипическую резекцию данного сегмента, отступая как минимум 1,5 см. от края опухоли. При глубоком расположении опухоли и диаметром более 2,5-3 см. разделяя паренхиму печени, перевязывали ветки правой и при необходимости ветки средней печеночной вены, ствол всегда старались сохранить. Далее выполняется стандартно-радикальная гастрэктомия или дистальная субтотальная резекция желудка в зависимости от локализации, анатомической формы роста и гистологической структуры опухоли. Подробная информация приведено в табл.4.

Результаты исследования. В основной группе после симультанных операций у 36 больных послеоперационные осложнения возникли у 9 (25%) больных. Из них только в 2 случаях осложнения были связаны с перенесенной операцией желудка, а в 5 случаев с перенесенной операцией печени. Осложнения хирургического генеза возникли у 7, терапевтические осложнения у 2 больных.

После гастрэктомии у 24 (66,7%) больных, осложнение в виде частичной несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза на 7 сутки наблюдалось у 1 (4,2%) больного. Стойкий анастомозит возник только у 1 (4,2%) больного после перенесенной дистальной субтотальной резекции. В обоих случаях осложнения были ликвидированы в срок от 12 до 28 дней консервативным путем.

Во втором случае явления анастомозита гастроэнтероанастомоза были ликвидированы только на 12 сутки. (Учитывая постоянную рвоту и возможность алиментарного истощения эндоскопически зонд из желудка проведен через гастроэнтеро и Брауновский анастомоз и проводился зондовое кормление в течении 2 недель).

После резекции печени наблюдались 5 осложнений связанные с хирургическим вмешательством. В 2 случаях возникла печеночная недостаточность после левосторонней гемигепатэктомии и после анатомической бисегментэктомии (IV-V + холцистэктомия). В обоих случаях операция была проведена на фоне хронического гепатита с переходом в цирроз печени. Но до операции все печеночные показатели были в пределах нормы. На 4 сутки появились признаки печеночной недостаточ-

ности проявлявшихся в виде повышения температуры, сухости во рту, желтушности кожных покровов и склеры глаз, сонливость, заторможенность и признаки печеночной энцефалопатии. Благодаря проведенной адекватной терапии удалось после гемигепатэктомии купировать симптомы печеночной недостаточности на 15 сутки у 1 го больного, второй больной умер от нарастающей печеночно-почечной недостаточности на 12 день в состоянии комы. Кровотечение из культ печени наблюдалось у 1 пациента через 27 часов после операции, осложнение удалось купировать консервативным путем. Желчеистечение наблюдалось у 1 больного после билобарной атипической резекции печени.

Терапевтические осложнения в виде сердечно-сосудистой недостаточности развились у 1 пациента и надпочечниковая недостаточности тоже у 1 больного. В основной группе послеоперационные осложнения развились у 9 (25%) больных. Умер 1 больной от печеночно-почечной недостаточности. Послеоперационная летальность составила $2,8 \pm 1,2\%$. Среднее время пребывания больных в стационаре составило 14 дней.

В контрольной группе из оперированных 32 больных по поводу рака желудка в послеоперационном периоде осложнения возникли у 5 (15,6%) больных. Анализ возникших осложнений показал, что у 4 пациентов было выявлено 5 осложнений: осложнения хирургического генеза возникли в 2 случаях, терапевтические в 3, среди хирургических самым грозным было кровотечение из области анастомоза после дистальной субтотальной резекции.

Умер 1 больной, послеоперационная летальность составила $3,1 \pm 1,3\%$. Более подробные сведения об этом приведены в таблице 5.

Сравнительный анализ основной и контрольной группы (25 и 15,6%) показало, что разница статистически достоверна, а разница в послеоперационной летальности (2,8 и 3,1) недостоверна.

Естественно возможность выполнения радикальной операции при множественном метастатическом поражении крайне низка. А выполнение оперативных вмешательств у пациентов, у которых заранее не планируется удаление всех определяемых метастазов, неоправданно из-за неудовлетворительных отдаленных результатов [11,12,13]. Роль дополнительного цитостатического лечения после проведения радикального удаления желудка и ее метастазов до настоящего времени не ясно. Данные по этому поводу в литературе неоднозначны.

– основная группа n = 35, 21 (60%) больным проведена химиотерапия в режиме ХЕ-ЛОХ и 14 (40%) – по схеме DCF. В основной группе после симультанных операций проводили до 6 курсов химиотерапии в течении 6 месяцев, из них 3-е больных отказались после 4-х курсов и 1 больной после 5-ти. 31 (88,6%) больных получили по 6 курсов химиотерапии,

контрольной группе рекомендовано 6 курсов химиотерапии в течении 6 месяцев. До конца рекомендованный курс лечения получали 24 (77,4%) больных, по 3 курса – 3 и 4 курса – 4 больных.

Выживаемость больных в основной группе приведена в таблице 6

Таблица 5

Частота послеоперационных осложнений в основной и контрольной группе в зависимости от объема хирургического вмешательства.

№	Разновидность осложнения	Основная группа n=36		Степень по Clavien Dindo	Контрная группа n=32		Степень по ClavienDindo	Всего		P Хи-кв. Пирсона=
		abs	M±m		abs	M±m		abs	M±m	
1	Несостоятельность эзофагоеюноанастомоза	1	2,78±2,74	III	0	0,00±0,00	III	1	1,47±1,46	0,902, p=1,00
2	Кровотечение из зоны гастроэнтеро анастомоза	0	0,00±0,00		1	3,13±3,08	II	1	1,47±1,46	1,142, p=0,471
3	Анастомозит ГЭА	1	2,78±2,74	I	0	0,00±0,00	I	1	1,47±1,46	0,902, p=1,00
4	Кишечная непроходимость	0	0,00±0,00		1	3,13±3,08	III	1	1,47±1,46	1,142, p=0,471
5	Желчеистечение	1	2,78±2,74	III	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902, p=1,00
6	Кровотечение изкультипечени	1	2,78±2,74	II	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902, p=1,00
7	Абсцесс поддиафрагмального пространства	1	2,78±2,74	III	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902, p=1,00
8	Печеночная недостаточность	2	5,56±3,82	III/ V	1	3,13±3,08	V	3	4,41±2,49	0,902, p=1,00
9	Сердечно сосудистая и легочная недостаточность	1	2,78±2,74	II	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902, p=1,00
10	Надпочечниковая недостаточность	1	2,78±2,74	II	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902, p=1,00
11	Хрон. Панкреатит и холецистопанкреатит	0	0,00±0,00		2	6,25±4,28	II	2	2,94±2,05	2,318, p=0,218
	Всего	9	25,00±7,22		5	15,63±6,42		14	20,59±4,90	0,911, p=0,383

Таблица 6

Одаленные результаты у больных основной группы n=36

Выживаемость	%
1 годичная выживаемость	65,1±5,2
2 годичная выживаемость	25,2±7,8
3 летняя выживаемость	11,4±8,4
СПЖ	18,3±0,3 мес

Безметастатический период в среднем составил $9,2 \pm 0,4\%$. Нами изучена также выживаемость в зависимости от количества метастатических узлов, количественным критерием служило: до 3 узлов, от 4 до 6 узлов. Одногодичная выживаемость при наличии от 1 до 3 метастатических очагов в печени составила $74,3 \pm 3,7\%$ при наличии множества метастатических очагов $42,3 \pm 6,8\%$, при монолобарной локализации $62,4 \pm 4,4\%$, а при биллобарной $40,0 \pm 6,7\%$ (разница стат. достоверна)

По размеру метастатических узлов, при диаметре менее 3 см, одногодичная выживаемость составила $71,4 \pm 4,2\%$ и от 4 до 7 см, - $38,7 \pm 7,8\%$ (разница стат. дост.)

По гистологической структуре при кишечном типе одногодичная выживаемость составила $65,7 \pm 4,7\%$ при диффузном типе $40,0 \pm 7,6\%$.

Анализ одногодичной выживаемости по основным факторам прогноза, показал что 2 и более лет прожили пациенты только с наличием благоприятных факторов прогноза, в частности: одиночные метастазы, размеры менее 3 см., по локализации монолобарные, гистологически кишечный тип строения. При наличии неблагоприятных факторов прогноза результаты годичной выживаемости достоверно ниже. Нами в сравнительном аспекте получены результаты адъювантной химиотерапии в зависимости от схем. Средняя продолжительность жизни при использовании схемы DCF составила $19,1 \pm 0,2$ мес. При использовании схемы XELOX $17,8 \pm 0,3$ мес. Как видно из приведенных выше данных схема DCF достаточно токсичная, требует адекватного проведения пре- и постмедикации. Нередко приходится отказаться от проведения данной схемы из за выраженных побочных явлений, но она оказалась более эффективной по сравнению со схемой XELOX.

По размеру метастатического очага: при диаметре менее 3 см годичная выживаемость составила $62,3 \pm 4,4\%$, при диаметре более 4 см $32,3 \pm 8,6\%$ ($P < 0,05$).

По гистологическому строению: при вы-

соко и умеренно дифференцированной аденокарциноме годичная выживаемость составила $51,6 \pm 6,3\%$, а при низкодифференцированных и диффузном строении годичная выживаемость составила $48,4 \pm 8,3\%$ (разница недостоверна).

Анализ одногодичной выживаемости на основании факторов прогноза показал, что эффективность химиотерапии нарастает пропорционально с прогностическими факторами, которые имеют благоприятное течение, и наоборот среди 31 больных контрольной группы, с благоприятными прогностическими факторами, а именно маленький размер очага < 3 см, единичные очаги до 3 шт., монолобарное поражение были 15 (48,4%) больных, одногодичная выживаемость этих больных составила $66,7 \pm 5,3\%$, а у пациентов с неблагоприятными факторами 16 (51,6%), годичная выживаемость составила $37,5 \pm 8,4\%$. ($P < 0,05$)

Анализ оценки эффективности схем химиотерапии показал, что средняя продолжительность жизни больных при использовании схем DCF составила $12,9 \pm 0,3$ мес, а при использовании схемы XELOX $11,1 \pm 0,4$ мес.

При анализе отдаленных результатов лечения РЖМП, которым проведена симультантная операция в комбинации с химиотерапией, выявлено что результаты лечения достоверно лучше чем у больных контрольной группы.

В контрольной группе отсутствует двух и трехлетняя выживаемость, а одногодичная выживаемость достоверно ниже чем в основной группе $48,4 \pm 5,3$ и $65,1 \pm 5,2$ ($P < 0,05$). Средняя продолжительность жизни больных в основной группе составила $18,3 \pm 0,3$ мес, а в контрольной группе $12,2 \pm 0,4\%$ ($P < 0,05$).

Анализ эффективности схем химиотерапии показал, что применение схемы DCF в обеих сравниваемых группах достоверно увеличивает среднюю продолжительность жизни больных по сравнению с использованием схемы XELOX $19,1 \pm 0,2$ и $17,8 \pm 0,3$ мес ($P < 0,05$) и $12,9 \pm 0,3$ и $11,1 \pm 0,4$ мес в контрольной группе ($P < 0,05$).

Основные прогностические факторы, как

количество, распространенность, размер и гистологический тип строения имели важное значение в течении и исходе заболевания независимо от метода лечения. При малом количестве метастазов, монолобарной локализации, меньшем размере < 3 см результа-

ты лечения в обеих группах достоверно выше чем при множественных метастазах, билобарном поражении и при диаметре > 4 см (разл. стат. дост.)

Подробная информация приведена в таблице 7.

Таблица 7

Одногодичная выживаемость в основной и контрольной группе в зависимости от основных факторов прогноза

№	Факторы прогноза	Одногодичная выживаемость %				
		Основная группа, n=35		Контрольная группа, n=31		
1	По количеству мтс очагов	abs	M±m,%	abs	M±m,%	
		От 1 до 3 мтс. узлов	26	74,29±7,39	18	58,06±8,86
		От 4 до 6 мтс. узлов	15	42,86±8,36*	11	35,48±8,59
2	По локализации					
	Монолобарная локализация	22	62,86±8,17	15	48,39±8,98	
	Билобарная локализация	14	40,0±8,28	10	32,3±8,40	
3	По размеру МТС очагов					
	Менее 3 см	25	71,43±7,64	19	61,29±8,75	
	От 4 до 7 см	14	40,00±8,28*	10	32,26±8,40*	
4	По гистологическому строению					
	Кишечный тип	23	65,71±8,02	16	51,61±8,98	
	Диффузный тип	14	40,0±8,28*	15	48,39±8,98	

Примечание: * - P<0,05 достоверность различий по отношению к контрольной группе, * - P<0,05 между состояниями.

Надо отметить, что гистологическое строение имело статистически достоверное различие в основной группе, в то время как в контрольной группе этот прогностический фактор

не имел достоверного различия. Отдаленные результаты в сравнительных аспектах приведены в таблице 8.

Таблица 8

Отдаленные результаты лечения в сравниваемых группах в месяцах

Выживаемость	Контрольная группа			Основная группа			P
	B %		B месяцах	B %		B месяцах	
	abs	M ± m,%	Медиана [25%;75%]	abs	M ± m,%	Медиана [25%;75%]	
1 годичная выживаемость	15	48,39±8,98	9 [7,43;10,57]	23	63,89±8,01	11 [9,70;12,31]	Хи-кв. Log Rank = 3,382, p = 0,066
2 годичная выживаемость	0	0,00±0,00	12 [9,58;14,42]	9	25,00±7,22*	16 [10,91;21,09]	Хи-кв. Log Rank = 7,340, p = 0,007

3 летняя выживаемость	0	0,00±0,00	12 [9,58;14,42]	4	13,89±5,76*	20 [14,82;25,18]	Хи-кв. Log Rank = 15,64, p = 0,001
СПЖ	12,23±0,95		18,28±1,48		P<0,01		

Примечание: * - P<0,05 достоверность различий по отношению к контрольной группе.

Из выше приведенной таблицы видно, что при наличии благоприятных факторов прогноза результаты симультантных операций в комбинации с химиотерапией, достоверно выше по сравнению с больными, у которых этот же метод лечения применялся только при наличии неблагоприятных факторов. При наличии факторов благоприятного прогноза результаты симультантных операций в комбинации с химиотерапией достоверно отличаются от результатов в контрольной группе, где только выполнена стандартная ГЭ и ДСР без резекции метастазов печени, но при наличии факторов неблагоприятного прогноза результаты основной и контрольной группы достоверно не отличались. Все больные, которые пережили 2х и 3х летний рубеж были именно с наличием факторов благоприятного прогноза.

Заключение. Результаты комбинированного лечения в обеих сравниваемых группах зависели от ряда прогностических факторов, таких как: количество метастатических узлов, распространенность, размер метастатического очага и от гистологической структуры. Анализ показал, чем меньше количество метастатических узлов, чем меньше их размер и локализация метастазов в одном или двух сегментах, а также кишечный тип строения опухоли то результаты в обеих группах лучше 65.1±5.2% и 48.4±5.3% . Хотя в основной группе годовая выживаемость достоверно отли-

чалась от контрольной группы, но при множественных метастатических очагах в большом размере, билобарной локализации, а также при диффузном типе строения, полученные показатели одногодичной выживаемости достоверно не отличались (см. табл.) Средняя продолжительность жизни больных составили 18.3±0.3 мес. и 12.2±0.4 мес. (P<0.05). В основной группе за счет применения симультантных операций и адъювантной химиотерапии двухлетняя выживаемость составила 25±4.8% , трехлетняя – 11.4±5.4%, а в контрольной группе никто не выжил в двухлетний срок. Приведенный анализ по изучению выживаемости отчетливо показывает, что симультантные операции целесообразно выполнять только при единичном метастазе печени, при размере метастазов до 3-х см., при монолобарном поражении и при кишечном типе гистологической структуры. Только тогда в комбинации с адъювантной химиотерапией можно достичь достоверно высокого эффекта по сравнению с контрольной группой. При множественном метастатическом поражении, при больших (больше 4-х см. размеров), при билобарном поражении, а также диффузном типе строения выполнение симультантных операций считаем не целесообразным, так как его результаты достоверно не отличаются от результатов контрольной группы.

Литература.

1. Yoshikawa T, Sasako M. Gastrointestinal cancer: adjuvant chemotherapy after D2 gastrectomy for gastric cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(4):192–4. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.23.
2. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):481–9. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2
3. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):215–21. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70035
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11–30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12:354–362. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) *Gastric Cancer.* 2011;14:113–123
7. Ajani JA, Lee FC, Singh DA, Haller DG, Lenz HJ, Benson AB, Yanagihara R, Phan AT, Yao JC, Strumberg D. Multicenter phase II trial of S-1 plus cisplatin in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:663–667. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Markar SR, Mikhail S, Malietzis G, et al. Influence of surgical resection of hepatic metastases from gastric adenocarcinoma on long-term survival: systematic review and pooled analysis. *Ann Surg* 2016; 263:1092–101

9. Jemal A. Global cancer statistics CA: A Cancer / A. Jemal, F. Bray, M.M. Center et al. // J. for Clinicians 2011;
10. Zacherl J, Zacherl M, Scheuba C, Steininger R, Wenzl E, Mühlbacher F., et al. (2002) Analysis of hepatic resection of metastases originating from gastric adenocarcinoma.
11. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomized comparison of fluorouracil epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer.)
12. Yoshida M, Ohtsu A, et al. (2004) Longterm survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. Jpn J Clin Oncol
13. Konno T., Maeda H., Yokoyama I., et al. Use of a lipid lymphographic agent, lipiodol, as a carrier of high molecular weight antitumor agent, 2005–2015

РОЛЬ ЭКСТРАОПУХОЛЕВОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ (литературный обзор)

Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В., Нишонов Д.А., Бойко Е.В., Жуманиязова Ш.И.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии МЗРУз

Особенностью микроокружения почечно-клеточного рака (ПКР) является степень лейкоцитарного инфильтрата и разветвлённая сосудистая сеть, рост которой индуцируется высоким содержанием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Сформированный клеточный каркас способствуют росту и метастазированию опухолевых клеток, и посредством множества механизмов подрывают способность иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Характер и степень опухолевого инфильтрата имеют прогностическое значение при ПКР. В описанных исследованиях продемонстрированы различные механизмы экспрессии специфических лигандов различных иммунокомпетентных клеток, их роль в опухолевой ткани, влияние их на выживаемость, а также проанализированы лекарственные мишени для блокирования их функций.

Ключевые слова: иммунотерапия почечно-клеточного рака, опухолевое микроокружение, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

БУЙРАК ҲУЖАЙРАСИ КАРЦИНОМАСИДА ЭКСТРА ЎСМА ГЕТЕРОГЕНЛИГИНИНГ РОЛИ

Буйрак ҳужайраси карциномаси (БҲҚ) микромухитининг хусусиятларига лейкоцитлар инфильтратининг даражаси ва яққол ривожланган томирлар тармоғи киради ва уларнинг ўсиши қон томирларининг эндотелиал ўсиш омилнинг (VEGF) юқори миқдори билан юзага келади. Шаклланган ҳужайра каркаси ўсимта ҳужайраларининг ўсиши ва метастазига ёрдам беради ва турли механизмлар орқали иммун тизимининг ўсимта ҳужайраларининг таниб олиш ва йўқ қилиш қобилиятига путур еткази. БҲҚда ўсма инфильтрациясининг табиати ва даражаси прогностик аҳамиятга эга ҳисобланади. Таърифланган тадқиқотларда турли хил иммунокомпетент ҳужайраларининг ўзига хос лигандларини ифодалашининг турли механизмларини, уларнинг ўсма тўқималаридаги аҳамиятини, омон қолиш даражасига таъсирини кўрсатилган ва уларнинг фаолиятини блоклаш учун дори воситалари таҳлил қилинган.

Калит сўзлар: буйрак ҳужайраси карциномасининг иммунотерапияси, ўсманинг микромухити, қон томирлар эндотелияси ўсиш омил (VEGF).

THE ROLE OF EXTRATUMORAL HETEROGENEITY IN METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

A feature of the microenvironment of renal cell carcinoma (RCC) is the degree of leukocyte infiltration and branching vascular networks, the growth of which is induced by a high content of vascular endothelial growth factor (VEGF). The formed cell scaffolds promote the growth and metastasis of tumor cells, and through a variety of mechanisms, undermine the ability of the immune system to recognize and destroy tumor cells. The nature and extent of tumor infiltration have a predictive value in RCC. The described studies have demonstrated various mechanisms of expression of specific ligands of various immunocompetent cells, their role in tumor tissue, effects on survival, and drug targets for blocking their functions have been analyzed.

Key words: immunotherapy of renal cell carcinoma, tumor microenvironment, vascular endothelial growth factor (VEGF).

Микроокружение почечно-клеточного рака (ПКР) состоит из различных лимфоидных, миелоидных и эндотелиальных клеток, миофибробластов, рекрутируемых из близлежащей ткани или дифференцирующихся из предшественников, которые попадают в ткань из костного мозга. В значительной степени микроокружение при типичном (светлоклеточном) ПКР напоминает картину, наблюдаемую у других типов опухолей, но есть несколько отличительных признаков, свойственных ПКР. Это, прежде всего, степень лейкоцитарного инфильтрата и разветвлённая сосудистая сеть, рост которой индуцируется высоким содержанием (vascular endothelial growth factor) VEGF. Клетки, которые составляют микроокружение, не только способствуют росту и метастазированию опухолевых клеток, но и посредством множества сложных механизмов подрывают

способность иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки.

Возможно, больше, чем любой другой тип опухоли, ПКР инфильтрирован Т-клетками различного фенотипа и функций [1]. Это особенно верно в случае гранзим А- и перфорин-экспрессирующих CD8+ киллерных Т-клеток (CTL), которые, согласно анализу, проведенному Роонеус соавторами, более многочисленны при ПКР, чем при любом из 17 других исследованных типов опухолей [2]. Т-регуляторные клетки (Treg) и Т-хелперы 2 типа, соответственно, недостаточно представлены при ПКР, хотя эти гистологические данные могут быть объяснены на задокументированными случаями «спонтанного» регресса, наблюдаемого при ПКР, и хорошо известной чувствительности заболевания к лечению ИЛ-2 и ингибиторами иммунных контрольных

точек [3,4]. Есть несколько аспектов биологии ПКР, которые показывают, что эти опухоли не должны быть особенно иммуногенными. Было продемонстрировано, что реакция на ингибиторы иммунных контрольных точек коррелирует с мутационной нагрузкой опухолевой клетки, а количество мутаций при типичном ПКР на несколько порядков меньше, чем, например, при меланоме или немелкоклеточном раке легких [5], тем самым предполагая, что ПКР должен иметь ограниченную экспрессию новых опухолеспецифических антигенов и, в лучшем случае, умеренный инфильтрат иммунных клеток. Молекулярная основа устойчивой инфильтрации иммунных клеток и ответа на иммунотерапию, наблюдаемых при ПКР, не совсем ясна, но может быть связана с активацией генов, связанных с процессингом антигена и нагрузкой пептидов на молекулы HLA класса I, такие как TAP1 и TAP2 [6] или презентацию антигенов HLA-A, B и C и β 2-микроглобулина. Senbabaoglussoавт. недавно сравнили экспрессию этих генов в различных опухолях с экспрессией в прилегающих нормальных тканях и наблюдали наибольшую разницу между парными тканями при ПКР [3]. Механизм, с помощью которого генетическая абберрация ПКР (функциональная потеря гена VHL) приводит к усилению регуляции антиген-презентирующего аппарата и роль этих генов в регуляции иммунного инфильтрата, еще предстоит определить.

Характер и степень опухолевого инфильтрата имеют прогностическое значение при ПКР. В вышеупомянутом исследовании Senbabaoglussoавт. было показано, что подмножество ПКР с наибольшим накоплением Т-клеток имеет худшую выживаемость [3]. Эта отрицательная корреляция была связана с высокими уровнями CTLA-4 и PD-1, экспрессируемыми этими инфильтрованными Т-клетками, и возможностью того, что их цитолитическая функция может быть нарушена из-за взаимодействия с другими клетками в микроокружении опухоли. Инфильтрация Т-хелперами типа 2 и Treg была связана с отрицательными результатами лечения ПКР. С другой стороны, количество инфильтрирующих клеток Т-хелперов типа 17 коррелировало с улучшением выживаемости, как и соотношение CD8+ Т-клеток / Treg.

В дополнение к Treg, опухоли инфильтрируются в той или иной степени популяцией миелоидных клеток костного мозга (миелоидные супрессорные клетки, MDSC), которые способствуют ангиогенезу опухоли, метастазированию и ослабляют противоопухолевые эффекты инфильтрирующих Т-киллерных клеток. Эти

клетки обычно характеризуются как субпопуляция активированных нейтрофилов, которые экспрессируют высокие уровни CD66b, CD11b и VEGFR1 и низкие уровни рецептора Fc CD16 [6]. Однако они на самом деле довольно гетерогенны и часто классифицируются как нейтрофильные, моноцитарные или незрелые нейтрофилы в зависимости от их морфологии и поверхностного фенотипа [7]. Дифференцировка этих клеток и их накопление в опухолевых инфильтратах обусловлены рядом факторов, включая продуцируемые опухолевыми клетками большие количества цитокинов или хемокинов. Экспериментальные линии клеток ПКР, например, индуцируют дифференцировку моноцитов в клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC) [8]. Эти дифференцированные клетки обладают фенотипом и некоторыми иммуносупрессивными функциями, схожими с аналогичными клетками, полученными от пациентов с ПКР. Они производят оксид азота и подавляют пролиферацию аутологических CD3+ Т-клеток. Все эти приобретенные свойства могут быть частично заблокированы ингибиторами GM-CSF или STAT3, что позволяет предположить, что продукция GM-CSF опухолевыми клетками является одним из средств, с помощью которых MDSC индуцируются и задействуются при ПКР. В исследовании, посвященном ПКР, было обнаружено, что приток MDSC коррелирует с уровнями CCL2 (MCP-1), IL-17 и IL-18, которые в большом количестве экспрессируются в опухолевой ткани и присутствуют в крови больных [9]. Najjarssоавт. наблюдали корреляцию между инфильтрацией MDSC нейтрофильного типа при ПКР с экспрессией цитокинов IL-1 β , IL-8, хемокина CXCL5 и макрофагального белка воспаления Mir-1 α [10]. Было обнаружено, что инфильтрация ПКР незрелым типом MDSC коррелирует с опухолевыми уровнями IL-8 и CXCL5. На модели мышинного ПКР Rensa было показано, что введение антител против IL-1 β или CXCR2 (рецептора для IL-8 и других проангиогенных хемокинов) снижает накопление MDSC, увеличивает инфильтрацию опухоли CD4+ и CD8+ Т-клетками и замедляет рост опухоли, предполагая тем самым, что продукция опухолевыми клетками различных воспалительных цитокинов является важным механизмом, с помощью которого ПКР регулирует микроокружение опухоли. Наконец, было обнаружено, что высвобождение ядерного белка HMGB1 поврежденными опухолевыми клетками при ПКР способствует дифференцировке и накоплению MDSC [11]. Введение антитела против HMGB1 ингибировало рост опухоли и увеличивало выживаемость в модели Rensa.

Этот положительный эффект отсутствовал у мышей, истощенных по MDSC обработкой антителами против специфического антигена миелоидных клеток G₁-1.

ПКР широко инфильтрирован макрофагами различного типа [22,23]. Эти клетки поддерживают рост опухоли и предрасположенность к метастазам за счет выработки протеаз, способных ремоделировать внеклеточный матрикс. Они также способствуют общему состоянию иммуносупрессии микроокружения опухоли. Хотя общее количество (CD68+) макрофагов, инфильтрирующих ПКР, по-видимому, лишь слабо предсказывает поведение опухоли, обилие опухолевых макрофагов M2 (CD163+, CD204+ или CD206+) или соотношение клеток M2/M1 (CD11c+), показывает, что Характер и степень опухолевого инфильтрата имеют прогностическое значение при ПКР. [12, 13]. Chevriercсоавт. наблюдали, что количество макрофагов CD204+ (M2) при ПКР коррелирует с количеством Т-клеток, экспрессирующимисупрессорный или регуляторный фенотип. Было обнаружено, что макрофаги M2 экспрессируютлиганды PD1 CD273 и CD274 и продуцируют иммуносупрессивный цитокин IL-10. Fиссоавт. показали, что эти клетки подрывают иммунный ответ на опухолевые антигены, частично, за счет продукции IL-23, который индуцирует пролиферацию Treg клеток и активирует выработку ими IL-10 и TGF-β [14]. Таким образом, можно ожидать, что накопление макрофагов M2 в инфильтрате опухоли будет способствовать, наряду с клетками Treg и MDSC, иммуносупрессивному состоянию микросреды при ПКР.

ПКР является одним из наиболее васкуляризованным из всех типов опухолей. Устойчивая микроциркуляция при ПКР является результатом массивного перепроизводства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и других проангиогенных цитокинов опухолевыми клетками и, в меньшей степени, поддерживающей стромой. Генерация VEGF при ПКР, в свою очередь, происходит из-за высоких уровней транскрипционных факторов, индуцируемых гипоксией, фактора-1 и -2 (HIF-1 и -2), которые опосредуют клеточный ответ на гипоксию [15]. При ПКР высокие уровни HIF-1 и -2 являются результатом потери функционального гена VHL, белковый продукт которого является частью мультибелкового комплекса, который убиквитинирует и дестабилизирует HIF-1 и -2, когда они подвергаютсякислород-зависимомугидроксилированиюпропином [16]. Потеря функциональности гена VHL из-за мутации, делеции или эпигенетического молчания гарантирует, что два фактора HIF могут

накапливаться в опухолевых клетках независимо от доступности кислорода.

Стабилизация HIF-1 и -2 за счет потери VHL - не единственный фактор, способствующий высоким уровням этих факторов транскрипции при ПКР. Mathewссоавт. показали, что ПКР имеет низкие уровни микроРНК miR-30-2-3p и miR-30a-3p по сравнению с нормальной почечной паренхимой [17]. Эти микроРНК мешают трансляции мРНК HIF, и их отсутствие в клетках ПКР позволяет транскриптам HIF эффективно транслироваться. Этот эффект в сочетании с присущей белкам HIF стабильностью из-за потери гена VHL гарантирует изобилие этих факторов транскрипции в клетках ПКР. Другой генетической особенностью ПКР является постоянная потеря функциональности гликолитического фермента фруктозо-1,6-бисфосфатазы (FBP1) [18]. Недавно было показано, что этот фермент связывается и ингибирует ядерную функцию HIF-1 и -2 посредством механизма, который полностью не зависит от его каталитической функции. Таким образом, отсутствие FBP1 не только способствует гликолизу (эффект Варбурга), но и обеспечивает функцию HIF-1 и -2 в клетках ПКР. Следствием потери или снижения модуляции VHL, микро-РНК miR-30 и FBP1 является поддержание высоких уровней факторов транскрипции HIF и экспрессии проангиогенных цитокинов, таких как VEGF. Это обеспечивает устойчивую микроциркуляцию внутри опухоли, но также создает уникальную уязвимость к эффектам ингибирования рецептора VEGF. Действительно, ПКР был первым типом опухолей, для которого препараты, блокирующие передачу сигналов VEGFR, были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в качестве противоопухолевыхтаргетных препаратов [19].

Микрососуды при ПКР представляют собой несколько типов, которые различаются степенью дифференцировки. Qian с соавт. проанализировали морфологию и фенотип эндотелия ПКР и идентифицировали дифференцированные сосуды, которые экспрессируют как CD31, так и CD34 антигены, а также менее дифференцированный тип сосудов, в которых эндотелиальные клетки экспрессируют только CD31 [20]. Последние, как правило, имеют небольшие просветы и не покрыты перицитами, расположены в основном в центрах опухолевых отложений. Более дифференцированные сосуды покрыты перицитами и их больше на периферии опухоли. Недифференцированные сосуды особенно многочисленны при ПКР высокой стадийности и их наличие связано с низ-

кой выживаемостью пациентов [21].

Wraggсоавт. сравнили профили экспрессии генов опухоли, ассоциированной с низкокачественным эндотелием из различных типов новообразований, и определили молекулу адгезии клеток меланомы (МСАМ) и ее лиганд внеклеточного матрикса ламинин- $\alpha 4$ (LAMA4), которые постоянно сверхэкспрессируются в микрососудистой сети ПКР [22]. Наличие данной микроматрицы было подтверждено иммуногистохимическим анализом. Экспрессия МСАМ индуцируется воздействием VEGF, и его экспрессия при ПКР была связана с плохой выживаемостью пациентов. Учитывая его специфичность в отношении микрососудов ПКР, авторы предполагают, что МСАМ может быть терапевтической мишенью для моноклональных антител как часть стратегии лечения этого заболевания.

Микроокружение опухоли ограничивает противоопухолевую активность вторгающихся Т-клеток с помощью множества механизмов. Безусловно, одним из сдерживающих факторов является истощение в микроокружении ключевых питательных веществ, необходимых для оптимальной иммунной функции, таких как глюкоза и глутамин, которые активно усваиваются пролиферирующими опухолевыми клетками. Глутамин необходим для экспрессии фактора транскрипции Т-клеток Tbet и дифференцировки продуцирующих IFN- γ клеток TH1, и в его отсутствие CD4⁺ Т-клетки дифференцируются в Foxp3⁺ Treg [23]. Хотя ингибиторы фермента глутаминазы, такие как CB-839, оказывают множественное влияние на метаболизм опухолевых клеток, окислительный стресс и метилирование ДНК, что может способствовать их противоопухолевой активности, их способность повышать уровень глутамина в экстраопухолевом окружении и обращать вспять некоторые аспекты иммунной дисфункции может быть важным компонентом их общего противоопухолевого действия [24].

Аминокислота аргинин часто отсутствует во внеклеточной жидкости из-за ее поглощения клетками MDSC и секреции аргиназы этими клетками. MDSC экспрессируют одну из изоформ фермента синтазы оксида азота (iNOS), которая генерирует NO из аргинина. Этот свободный радикал непосредственно нитрирует белки, такие как STAT1, делая Т-клетки неспособными реагировать на антигенпрезентирующие дендритные клетки [46]. Некоторые исследователи предположили, что продукция NO с помощью инфильтрирующих опухоль MDSC является одним из доминирующих механизмов, с помощью которых микроокружение опухоли подрывает иммунную

функцию [25].

Клетки ПКР, как правило, не могут генерировать собственный аргинин из-за отсутствия фермента аргиносуццинатсинтазы-1. Следовательно, можно было ожидать, что истощение аргинина в микроокружении будет ограничивать рост ПКР. Однако чистый эффект секреции аргиназы, оказывается, способствует развитию опухоли из-за ее ингибирующего действия на иммунную функцию. В отсутствие аргинина Т-клетки накапливают незаряженную тРНК, которая активирует киназу eIF-2 α GCN2, которая, в свою очередь, останавливает синтез белка. Некоторые элементы сигнального аппарата Т-лимфоцитов, в частности цепь TCR- ζ , киназа p56lck и компоненты пути NF- κ B, особенно подвержены фосфорилированию eIF-2 α , и понижающая модуляция этих молекул значительно подавляет функцию Т-клеток [26]. Недавно ингибиторы аргиназы (например, INCB001158) вошли в клинические испытания в качестве дополнения к ингибиторам иммунных контрольных точек [27], и есть надежда, что они могут улучшить эффективность этих агентов.

Метаболизм аминокислоты триптофана под действием фермента индоламиндиоксигеназа (IDO) не только истощает наличие в микроокружении опухоли этой важной аминокислоты, но и приводит к накоплению метаболитов (кинуренинов), которые особенно токсичны для Т-клеток [28]. Хотя было показано, что IDO опосредует иммуносупрессию на многочисленных моделях опухолей животных, степень, в которой метаболический путь триптофан-кинуренин нарушает иммунную функцию в микроокружении ПКР, остается неясной [29]. Другое иммунодепрессивное соединение, аденозин, присутствует во внеклеточной жидкости при ПКР в результате действия эктонуклеотидазы CD73, которая экспрессируется опухолевыми клетками. Этот нуклеотидный метаболит подавляет иммунную функцию за счет задействования его пуринергического рецептора [30], и в настоящее время проводятся исследования, чтобы определить, может ли ингибирование этого пути восстановить иммунную функцию и повысить эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек.

Некоторые из стратегий повышения эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек, которые в настоящее время исследуются, включают комбинацию антител против PD1 с лекарством, предназначенным для блокирования дифференцировки клеток MDSC или их доставки к участкам опухоли [31–33]. Эти потенциально важные агенты включают ингибитор гистондеацетилазыэнтинонат, который

снижает продукцию аргиназы и NO клетками MDSC [34], а также ингибиторы STAT3, которые блокируют дифференцировку и функцию миелоидных клеток [35]. Лекарства, которые избирательно ингибируют PI3K-γ, изоформу PI3K, необходимую для MDSC для подавления иммунной функции [36], также комбинируются с антителами против PD1 в ранних клинических испытаниях. Аналогичным образом агенты, которые блокируют хемокин CSF-1 (например, кабирализумаб), были объединены с ниволумабом в попытке исключить клетки MDSC из опухолевого микроокружения при ПКР и других злокачественных новообразованиях.

Наконец, стоит упомянуть различные препараты, нацеленные на VEGF или VEGFR, которые, как недавно было показано, повышают эффективность антител против PD1 или –PDL1 при лечении ПКР [37–39]. Известно, что VEGF мешает функции дендритных клеток и индуцирует экспрессию FasL на эндотелии опухоли [40], что должно способствовать апоптозу Т-клеток в акте экстравазации. Ожидается, что блокада VEGFR обратит эти эффекты. Кроме того, было показано, что VEGF снижает передачу сигналов STAT3 в MDSC и ограничивает перенос этих клеток в опухолевую ткань [41, 42]. Следовательно, можно предположить, что способность этих агентов повышать эффек-

тивность ингибиторов иммунных контрольных точек, по крайней мере, частично опосредована иммунологическим механизмом, включающим ингибирование инфильтрации клеток MDSC в микроокружение ПКР, независимо от их антиангиогенных эффектов.

Заключение. Почечно-клеточный рак широко инфильтрирован регуляторными Т-клетками, миелоидными и другими типами клеток, которые способны подавлять иммунную функцию посредством механизмов, полностью независимых от белка клеточной дифференцировки иммунных клеток PD1. Эти клетки составляют микроокружение опухоли, которое ограничивает эффективность иммунного надзора и активность ингибиторов иммунных контрольных точек. Было охарактеризовано несколько механизмов, с помощью которых эти клетки ингибируют эрадикацию опухоли цитолитическими и киллерными Т-клетками, а также проанализированы лекарственные мишени для блокирования их функций. Представляется вероятным, что будущее лечение ПКР повлечет за собой использование комбинации препаратов, способных регулировать функции иммунной системы, в частности, дифференцировку или инфильтрацию некоторых типов иммунокомпетентных клеток в микроокружении опухоли.

Литература

1. Thorsson V., Gibbs D.L., Brown S.D., et al. The Immune Landscape of Cancer. // *Immunity*. 2018. 48(4). 812–830.
2. Rooney M.S., Shukla S.A., Wu C.J., et al. Molecular and genetic properties associated with local immune cytolytic activity. // *Cell*. 2015. 160. 48–61.
3. Senbabaoglu Y., Gejman R.S., Winer A.G., et al. Tumor immune microenvironment characterization in clear cell renal cell carcinoma identifies prognostic and immunotherapeutically relevant messenger RNA signatures. // *Genome Biol*. 2016. 17. 231.
4. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. // *N Eng J Med*. 2018. 378. 1277–90.
5. Samstein R.M., Lee C.H., Shoushtari A.N., et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. // *Nat Genet*. 2019. 51(2). 202–206.
6. Caldwell R.W., Rodriguez P.C., Toque H.A., et al. Arginase: A Multifaceted Enzyme Important in Health and Disease. // *Physiol Rev*. 2018. 98(2). 641–665.
7. Budhwar S., Verma P., Verma R., Rai S., Singh K. The yin and yang of myeloid-derived suppressor cells. // *Front Immunol*. 2018. 9. 2776.
8. Okada S.L., Simmons R.M., Franke-Welch S., et al. Conditioned media from the renal cell carcinoma cell line 786-O drives human blood monocytes to a monocytic myeloid-derived suppressor cell phenotype. // *Cell Immunol*. 2018. 323. 49–58.
9. Guan X., Liu Z., Zhang J., Jin X. Myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma is correlated with CCL2, IL-17, and IL-18 expression in blood and tumors. // *Adv Clin Exp Med*. 2018. 27. 947–953.
10. Najjar Y.G., Rayman P., Jia X., et al. Myeloid-derived suppressor cell subset accumulation in renal cell carcinoma parenchyma is associated with intratumoral expression of IL-1β, IL8, CXCL5, and Mip-1α. // *Clin Cancer Res*. 2017. 23. 2346–2355.
11. Li J., Sun J., Li L., et al. HMGB1 promotes myeloid-derived suppressor cells and renal carcinoma immune escape. // *Oncotarget*. 2017. 8. 63290–63298.
12. Chevrier S., Crowell H.L., Zanotelli V.R.T., et al. Compensation of Signal Spillover in Suspension and Imaging Mass Cytometry. // *Cell Syst*. – 2018. – 6(5). – 612–620.
13. Motoshima T., Miura Y., Wakigami N., et al. Phenotypical change of tumor-associated macrophages in metastatic lesions of clear cell renal cell carcinoma. // *Med Mol Morphol*. 2018. 51. 57–63.

14. Chen Q., Wang J., Zhang Q., et al. Tumour cell-derived debris and IgG synergistically promote metastasis of pancreatic cancer by inducing inflammation via tumour-associated macrophages. // *Br J Cancer*. 2019. 121(9). 786-795.
15. Mei L., Shen C., Miao R., et al. RNA methyltransferase NSUN2 promotes gastric cancer cell proliferation by repressing p57(Kip2) by an m(5)C-dependent manner. // *Cell Death Dis*. 2020. 11(4). 270.
16. Karpel-Massler G., Nguyen T.T.T., Shang E., Siegelin M.D. Novel IDH1-Targeted Glioma Therapies. // *CNS Drugs*. 2019. 33(12). 1155-1166.
17. Mathew L.K., Lee S.S., Skuli N., et al. Restricted expression of miR-30c-2-3p and miR-30a-3p in clear cell renal cell carcinomas enhances HIF-2 α activity. // *Cancer Discovery*. 2014. 4. 53-60.
18. Li B., Qui B., Walton Z.E., et al. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression. // *Nature*. 2014. 513. 251-255.
19. Bellesoeur A., Carton E., Alexandre J., Goldwasser F., Huillard O. Axitinib in the treatment of renal cell carcinoma: design, development and place in therapy. // *Drug Des DevelTher*. 2017. 11. 2801-2811.
20. Qian C-N. Hijacking the vasculature in ccRCC--co-option, remodelling and angiogenesis. // *Nat Rev Urol*. 2013. 10(5). 300-304.
21. Slater S.C., Jover E., Martello A., et al. MicroRNA-532-5p Regulates Pericyte Function by Targeting the Transcription Regulator BACH1 and Angiopoietin-1. // *MolTher*. 2018. 26(12). 2823-2837.
22. Wragg J.W., Finnity J.P., Anderson J.A., et al. MCAM and LAM4A are highly enriched in tumor blood vessels of renal cell carcinoma and predict patient outcome. // *Cancer Res*. 2016. 76. 2314-2326.
23. Klysz D., Tai X., Robert P.A., et al. Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. // *Sci Signal*. 2015. 8(396). ra97.
24. Steggerda S.M., Bennett M.K., Chen J., et al. Inhibition of arginase by CB-1158 blocks myeloid cell-mediated immune suppression in the tumor microenvironment. // *J Immunother Cancer*. 2017. 5(1). 101.
25. Markowitz J., Wang J., Vangundy Z., et al. Nitric oxide mediated inhibition of antigen presentation from DCs to CD4+ T cells in cancer and measurement of STAT1 nitration. // *Sci Rep*. 2017. 7. 15424.
26. Geiger R., Rieckmann J.C., Wolf T., et al. L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity. // *Cell*. 2016. 167(3). 829-842.
27. Lee Y.C., Su Y.T., Liu T.Y., et al. L-Arginine and L-Citrulline Supplementation Have Different Programming Effect on Regulatory T-Cells Function of Infantile Rats. // *Front Immunol*. 2018. 9. 2911.
28. Hornyak L., Dobos N., Koncz G., et al. The role of indoleamine-2,3-dioxygenase in cancer development, diagnostics, and therapy. // *Front Immunol*. 2018. 9. 151.
29. Mitchell T.C., Hamid O., Smith D.C., et al. Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: Phase I results from a multicenter, open-label phase/II trial (ECHO-202/ KEYNOTE-307). // *J Clin Oncol*. 2018. 36(32). 3223-3230.
30. Vijayan D., Young A., Teng M.W.L., Smyth M.J. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer. // *Nat Rev Cancer*. 2017. 17. 7090-7024.
31. Weber R., Fleming V., Hu X., et al. Myeloid-derived suppressor cells hinder the anti-cancer activity of immune checkpoint inhibitors. // *Front Immunol*. 2018. 11. 1310.
32. Díaz-Montero C.M., Rini B.I., Finke J.H. The immunology of renal cell carcinoma. // *Nat Rev Nephrol*. 2020. doi: 10.1038/s41581-020-0316-3.
33. Gabrilovich D.I. Myeloid-Derived Suppressor Cells. // *Cancer Immunol Res*. 2017. 5(1). 3-8.
34. Orillion A., Hashimoto A., Damayanti N., et al. Entinostat neutralizes myeloid-derived suppressor cells and enhances the antitumor effect of PD-1 inhibition in murine models of lung and renal carcinoma. // *Clin Cancer Res*. 2017. 23. 5187-5201.
35. Liu J.F., Deng W.W., Chen L., et al. Inhibition of JAK2/STAT3 reduces tumor-induced angiogenesis and myeloid-derived suppressor cells in head and neck cancer. // *MolCarcinog*. 2018. 57. 429-439.
36. De Henau O., Rausch M., Winkler D., et al. Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3Ky in myeloid cells. // *Nature*. 2016. 539. 443-447.
37. Atkins M.B., Plimack E.R., Puzanov I., et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomized, open-label, dose-finding and dose-expansion phase 1b trial. // *Lancet Oncol*. 2018. 19. 405-415.
38. McDermott D.F., Huseni M.A., Atkins M.B., et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. // *Nat Med*. 2018. 24. 749-757.
39. Choueiri T.K., Larkin J., Oya M., et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open label, dose-finding and dose-expansion phase 1b trial. // *Lancet Oncol*. 2018. 19. 451-460.
40. Bellesoeur A., Carton E., Alexandre J., Goldwasser F., Huillard O. Axitinib in the treatment of renal cell carcinoma: design, development, and place in therapy. // *Drug Des DevelTher*. 2017. 11. 2801-2811.
41. Yuan H, Cai P, Li Q, et al. Axitinib augments antitumor activity in renal cell carcinoma via STAT3-dependent reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation. *Biomed Pharmacother* 2014; 68: 751-6. [PubMed: 25081318]
42. Hakimi A.A., Voss M.H., Kuo F., et al. Transcriptomic Profiling of the Tumor Microenvironment Reveals Distinct Subgroups of Clear Cell Renal Cell Cancer: Data from a Randomized Phase III Trial. // *Cancer Discov*. 2019. 9(4). 510-525.

Научно-практический журнал
КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ

**ЧИТАЙТЕ НОВОСТИ ЖУРНАЛА
НА САЙТЕ И В СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЯХ**



САЙТ



JAOUZ.UZ

FACEBOOK



@JAOUZ.UZ

INSTAGRAM



@JAOUZ.UZ

TELEGRAM



@JAOUZ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

(Обзор литературы)

Ходжибеков М.Х., Исмаилова М.Х.**Ташкентская медицинская академия**

Образования яичников является распространённой находкой в повседневной клинической практике и могут быть обнаружены случайно или у пациентов с некоторыми гинекологическими жалобами. В данной статье рассматриваются лучевые методы диагностики опухолей яичников, применение МРТ при стадировании опухолей яичников. Магнитно-резонансная (МР) визуализация может предоставить полезную информацию для характеристики образований яичников как доброкачественных, так и злокачественных. Автор приходит к выводу что в зависимости от морфологического вида опухолей яичников меняется МРТ картина опухолей.

Ключевые слова: яичник, магнитно-резонансная томография, стадирование образований яичников.

ТУХУМДОН ЁСМАЛАРИДА ҚИЁСИЙ ТАШХИС

Тухумдон ёсмалари кундалик клиник амалиётда кенг тарқалган бўлиб, уни тасодифан ёки баъзи гинекологик шикоятлари бўлган беморларда топиш мумкин. Ушбу мақолада тухумдон ёсмаларини ташхислашнинг радиологик усуллари, тухумдонлар ёсмаларини таснифлашда МРТдан фойдаланиш муҳокама қилинади. Магнит-резонанс (МР) тасвирлаш тухумдон ёсмаларини тавсифлаш учун фойдали маълумот беради. Ушбу мақолада муаллифлар МРТ натижалари тухумдон ёсмаларининг морфологик турига қараб ўзгаради, деган хулосага келишди.

Калит сўзлар: тухумдон, магнит-резонанс томография, тухумдон ёсмалари босқичлари.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OVARIAN TUMORS

Ovarian masses are a common finding in daily clinical practice and can be found incidentally or in patients with some gynecological complaints. This article discusses imaging methods for diagnosing ovarian tumors, the use of MRI in staging ovarian tumors. Magnetic resonance (MR) imaging can provide useful information for characterizing ovarian masses, both benign and malignant. The author comes to the conclusion that the MRI picture of the tumors changes depending on the morphological type of ovarian tumors.

Key words: ovarium, MRI, tumor stage of ovarium.

Введение. За последние десять лет спрос на магнитно-резонансную томографию (МРТ) заметно возрос в качестве диагностического метода, поскольку он обладает беспрецедентным потенциалом для создания контраста ткани на основе различий в свойствах ткани. Информация о структуре и функции ткани может быть получена из измерений внутренних различий во времени релаксации ткани ядер водорода (протонов) после радиочастотного (RF) возбуждения, а также из оценки содержания жира, диффузии воды, васкулярности, эластичности и характеристики MR -активные ядра по своей молекулярной среде (химические связи) [14]. Кроме того, введение парамагнитных контрастных препаратов, такие как хелаты гадолиния, имеют тенденцию накапливаться в опухолях, подчеркивая их местоположение на T1-взвешенных изображениях. После поглощения этих контрастных препаратов динамически можно оценить сосудистое состояние ткани, позволяя генерировать полуколичественные и количественные параметры, относящиеся к перфузии и проницаемости ткани. Поэтому в одном и том же исследовании можно использовать ряд методов генерации контраста для характеристики интересующей ткани [1].

Раковые ткани, за редким исключением, заметно более сосудистые, чем окружающие их нормальные ткани. Из-за интенсивной клеточной пролиферативной активности они также имеют тенденцию быть более плотными клеточными. Это делает динамическую МРТ с контрастным усилением (DCE-MRI) в сочетании с диффузионно-взвешенной МРТ (DW-MRI) полезной комбинацией методов для документирования этих соответствующих функций.

Характеристика поражений яичников чрезвычайно важна для планирования дальнейшего лечения пациента и может влиять на прогноз течения заболевания. Для оптимальной оценки изменений яичников требуется мультидисциплинарный подход, основанного на физикальном обследовании, лабораторных анализах и методах визуализации.

Новообразования яичников могут быть доброкачественными, пограничными или злокачественными. Первичные опухоли яичников можно разделить на три основные категории в зависимости от происхождения: эпителиальные, опухоли зародышевых клеток и половые стромальные опухоли.

Использование визуализационно ориентированного подхода, основанного на морфологическом происхождении, мы классифициро-

вали опухоли яичников на четыре основные группы: монолокулярные кисты, мультилокулярные кисты, кистозные и солидные, преимущественно солидные.

Заключение МРТ - это важный инструмент для решения проблемы определения места происхождения тазовых опухолей, характеристики образований придатков матки, а также для обнаружения локальной инвазии. Основные преимущества МРТ - это высокое контрастное разрешение и отсутствие ионизирующего излучения. Хотя различные патологические состояния могут иметь схожие радиологические проявления, радиологи должны знать об МРТ-характеристиках поражений яичников, которые могут дать направление для дифференциальной диагностики [16].

Эпидемиология. Рак яичников в настоящее время является одной из наиболее распространенных форм рака среди женщин во всем мире, являясь причиной 3,6% всех случаев со смертностью 4,3% [3]. Важной причиной высокого уровня смертности от этого рака этого типа – поздняя его диагностика. Многие пациенты находятся на поздней стадии, главным образом потому, что заболевание часто протекает бессимптомно или ассоциируется с неспецифическими симптомами на ранней стадии. Случайное обнаружение образования яичника очень распространено в клинической практике.

Средний возраст женщин, у которых выявляют эти новообразования, составляет 20 лет. Их доля в структуре онкологической заболеваемости такова: 81% злокачественных новообразований яичников у подростков и 6% всех опухолей яичников. Негермиогенные опухоли яичников встречаются у женщин после 50 лет. У них в 66% случаев выявляют аденокарциномы [2].

Этиопатогенез. Этиопатогенез опухолей яичников не полностью ясен, тем не менее, он представляется многофакторным. Считается, что в 70% случаев развитию новообразования

способствуют нарушения гормонального гомеостаза. 30% группы риска составляют женщины, которые никогда не рожали, или имеют в анамнезе много беременностей [5].

В 25% женщин рак яичников развивается по причине множества аборт. У 78% пациенток, которым поставлен диагноз «рак яичников», выявлен отягощенный семейный анамнез. Прием гормональных контрацептивов на 50% уменьшает риск развития рака придатков матки. 58% женщин, заболевших этой патологией, курили и употребляли в больших количествах спиртные напитки [7].

Классификация. Первичные опухоли яичников можно разделить на три основные категории по происхождению опухоли: эпителиальные, опухоли из зародышевых клеток и половые стромальные опухоли; яичники также поражаются метастатическими опухолями. В 66,7% случаев встречается серозная аденокарцинома, в 11,2% пациенток определяют муцинозный тип опухоли, в 11,2% -эндометриоидный. Светлоклеточный морфологический вариант аденокарциномы определяют у 5,4% женщин, а недифференцированные клетки находят в 5,4% исследуемого материала [15]. Эпителиальные опухоли насчитывают примерно на 85% от злокачественных образований яичников: наиболее распространенный тип среди них - серозная карцинома. Дермоидная киста (зрелая кистозная тератома) является наиболее распространенным доброкачественным новообразованием яичников. Новообразования полового тяжа могут вырабатывать гормоны, как эстрогены, так и андрогены, что проявляется эндокринологическими симптомами. Новообразования яичников могут быть доброкачественными, пограничными или злокачественными (таблица 1). Кроме того, следует учитывать некоторые доброкачественные поражения, а именно функциональные и геморрагические кисты, а также эндометриомы.

Таблица 1.

Гистологическая классификация опухолей яичников по ВОЗ

Гистологическая классификация опухолей яичников					
Первичные опухоли (95%)	Поверхностные эпителиально-стромальные опухоли (65%)	Серозные	Доброкачественные	Цистаденома, папиллярная цистаденома, аденофиброма/цистаденофиброма	
			Пограничные	Папиллярно-кистозная опухоль, поверхностная папиллярная опухоль, аденофиброма/цистаденома	
			Злокачественные	Аденокарцинома, поверхностная папиллярная аденокарцинома, аденокарциномафиброма	
		Муцинозные	Доброкачественные	Цистаденома, аденофиброма/цистаденофиброма	
			Пограничные	Кишечный тип, эндоцервикально-подобная	
			Злокачественные	Аденокарцинома, аденокарциномафиброма	
		Эндометриоидные			
		Прозрачноклеточные			
		Переходноклеточные (Бреннера)			
		Недифференцированные и неклассифицированные			
		Опухоли из зародышевых клеток (15%)	Тератома	Двух- или трёх-фазная	Зрелая
					Незрелая
				Монодермальная	<i>Strumaovarii</i>
	Дисгерминома				
	Опухоль желточного мешка				
	Хориокарцинома				
	Карцинома из эмбриональных клеток				
	Опухоли полового тяжа (10%)	Опухоль из клеток гранулёзы	Взрослая		
			Ювенильная		
		Группа текомы-фибромы	Фиброма		
Текома					
		Склерозирующая стромальная опухоль			
		Неклассифицированная (фибротекома)			
Опухоль из клеток Сертоли-Лейдига					
Стероидно-клеточная					
Вторичные опухоли (5%)	Разные (5%)	Мелкоклеточная карцинома, гестационная хориокарцинома, другие			
		Опухоли желудка, толстого кишечника, молочной железы, лёгких, контралатерального яичника			

Стадирование. Имеются 2 системы стадирования для описания распространения опухолей яичников: TNM (опухоль, узел, метастазы) и Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) (таблица 2).

Таблица 2.

Система FIGO для стадирования рака яичников

1 стадия	Опухоль ограничена яичниками
IA	Опухоль ограничена 1-м яичником, капсула интактна, нет опухоли на поверхности, отрицательные смывы
IB	Опухоль вовлекает оба яичника, остальное как при IA
IC	Опухоль ограничена 1-м или обоими яичниками
	IC1 Хирургическое вскрытие
	IC2 Разрыв капсулы до хирургического вмешательства или опухоль на поверхности яичника
	IC3 Злокачественные клетки в асцитической жидкости или перитонеальных смывах
II стадия	Опухоль вовлекает 1 или оба яичника с тазовым распространением (ниже тазового кольца) или первичный рак брюшины
II A	Распространение и/или имплантация к матке и/или маточным трубам
II B	Распространение на другие тазовые внутрибрюшинные ткани
III стадия	В процесс вовлечен 1 или оба яичника с цитологически или гистологически подтвержденным распространением на брюшину за пределами таза и/или метастазы в ретроперитонеальные лимфоузлы
III A	Позитивные ретроперитонеальные лимфатические узлы и/или микроскопические метастазы к тазу
	Только позитивные ретроперитонеальные лимфоузлы
	Микроскопическое, внетазовое (над входом в таз) вовлечение брюшины ± позитивные ретроперитонеальные лимфоузлы
III B	Макроскопические, внетазовые, брюшинные метастазы ≤ 2см ± позитивные ретроперитонеальные лимфоузлы. Включает распространение на капсулу печени/селезенки
IIIC	Макроскопические, внетазовые, брюшинные метастазы > 2см ± позитивные ретроперитонеальные лимфоузлы. Включает распространение на капсулу печени/селезенки
IV стадия	Отдалённые метастазы, включая перитонеальные
IVA	Плевральный выпот с позитивной цитологией
IVB	Печёночные и/или селезёночные паренхиматозные метастазы, метастазы во внебрюшные органы (включая паховые и внебрюшные лимфоузлы)

Диагностическая визуализация. Диагностическая визуализация играет решающую роль в обнаружении, характеристике и стадировании образований яичников.

УЗИ является первым методом визуализации, выполняемым при оценке состояния

яичников, потому что он широко доступен, хорошо воспринимается пациентами. Сочетание характеристик серошкального и цветного доплера, полученных при трансабдоминальном и / или эндовагинальном сканировании, позволяет получать морфологическую сосуди-

стую структуру образований яичников [21,22]. Морфологические признаки, указывающие на злокачественность, включают толщину (> 2-3 мм) и неровности стенок и перегородок, наличие солидных или папиллярных включений, а также другие признаки злокачественности процесса, а именно асцит, увеличенные лимфоузлы и метастатические поражения [6,23].

В ультразвук-неопределяемых образованиях придатков доплеровское ультразвуковое исследование показало 84% чувствительность и 82% специфичность при диагностике рака Ву и др., в недавнем метаанализе десяти независимых исследований, сообщили о высокой диагностической точности контрастно усиленного УЗИ при различении между собой доброкачественных и злокачественных образований яичников.

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости и таза с введением контраста важна как для оценки распространённости злокачественного поражения, так и для выявления рецидивов после лечения, тогда как она имеет ограниченную ценность при первичном обнаружении и характеристике образований яичников. При КТ-сканировании только те поражения, которые содержат жировую ткань и кальцификаты, такие как зрелые тератомы, можно охарактеризовать без затруднений. В сонографически неопределяемых образованиях яичников КТ показала чувствительность 81% и специфичность 87% в диагностике рака яичника [8,24,26]. КТ - это метод визуализации выбора при определении стадии процесса: ориентируясь на сальниковую и брюшинную имплантацию, асцит и лимфаденопатию очень важно оценить протяжённость процесса. Оценка ответа на терапию обычно выполняется с помощью КТ, в сравнении сканов до и после лечения (предпочтительно после шести циклов химиотерапии). Интервал между КТ-сканированием продолжительностью всего в три цикла химиотерапии показан, если сывороточные маркеры отрицательные или их уровни не снижаются [25,27].

18F-FDG ПЭТ/КТ сканирование используется все чаще, и его роль в оценке опухолей яичников, по-видимому, имеет решающее значение в послеоперационном наблюдении за пациентами с подозрением на рецидив [9,29,30]. Но, ПЭТ /КТ обычно не выполняется при первоначальной оценке этих пациентов, главным образом потому, что это может привести как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам. Следует учитывать, что некоторые доброкачественные поражения, особенно тератомы и эндометрио-

мы, могут показывать поглощение ФДГ, тогда как небольшие (<1см), некротические и низкодифференцированные опухоли не могут его выявить [4]. Однако, повышенное поглощение ФДГ у женщин в постменопаузе всегда следует считать аномальным [10,31,45].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является решающим проблему определения места возникновения тазового образования методом, а впоследствии – характеристики образований яичников, особенно у пациентов с неопределяемыми поражениями. МРТ также надежна в обнаружении локальной инвазии. Основными преимуществами МРТ являются: высокое пространственное разрешение с отличным тканевым контрастом и отсутствие воздействия ионизирующего излучения, что особенно важно для молодых женщин.

Для получения анатомической информации и изучения морфологических и характеристик интенсивности сигнала образования требуются как T1-, так и T2-взвешенные последовательности. Жироподавленные T1-взвешенные изображения полезны для обнаружения геморрагических областей и жировой ткани. Использование внутривенного введения гадолиния улучшает обнаружение усиленных перегородок и солидных компонентов в опухоли, а также перитонеальной и сальниковой имплантации. При оценке придаточных масс, неопределяемых на УЗИ, МРТ без усиления показала чувствительность и специфичность 76 и 97% соответственно при диагнозе рак яичников; МРТ с контрастным усилением - чувствительность до 81% и специфичность до 98% [8,34,46].

Диффузионно-взвешенная визуализация (DWI) является потенциально полезным методом оценки образований яичников. В 2009 году Томассин-Наггара и другие. продемонстрировали, что комбинация диффузионно-взвешенных и T2-взвешенных изображений полезна для прогнозирования доброкачественности и злокачественности: массы с низкой интенсивностью сигнала на обеих последовательностях были более вероятно доброкачественными, тогда как поражения с высокоинтенсивным сигналом на DWI и промежуточным сигналом на T2-взвешенных изображениях были преимущественно злокачественными [17,36,37]. Относительно недавно другие исследования [18, 19] показали, что высокая интенсивность сигнала на DWI чаще встречается при злокачественных поражениях и полезна для дифференциации их от доброкачественных. Следует учитывать, что несколько доброкачественных поражений, а именно эндометриомы,

тератомы также могут иметь ограниченную диффузию; однако, уверенная диагностика этих поражений обычно может быть сделана с T1-взвешенной, T1-взвешенной жироподавленной и T2-взвешенной стандартными последовательностями [20,43,44].

По нашему мнению, диффузионно-взвешенные изображения должны быть включены в МРТ протокол. Роль 1,5 Т МР в оценке массы яичников была широко установлена, но только в последние годы 3 Т системы были применены при изучении гинекологических заболеваний.

Протонная МР-спектроскопия - это неинвазивный диагностический метод, который может способствовать дифференциальной диагностике подтипов овариальных опухолей. В дополнение к системе 1,5 Т спектральное разделение и увеличенное отношение сигнал / шум с помощью трех Т-систем обеспечивают высококачественную МР-спектроскопию [11,39,40,42]. Различные подтипы злокачественных опухолей яичников эпителия (серозный, прозрачноклеточный, эндометриоидный и муцинозный) реагируют на химиотерапию по-разному. В частности, серозная аденокарцинома может иметь хороший ответ на химиотерапию, тогда как прозрачноклеточная и муцинозная аденокарциномы могут давать плохой ответ на химиотерапию. Протонная МР-спектроскопия может идентифицировать наличие муцинозного материала, содержащего N-ацетил муцинозные соединения и может предоставлять полезную информацию при различении муцинозных и немучинозных опухолей яичников [12,44].

Таким образом, МР-спектроскопия помогает

диагностировать подтипы овариальных опухолей и может способствовать адекватному лечению, таким образом улучшая ведение этих пациентов.

Используя визуализационный подход, основанный на морфологическом происхождении, мы классифицировали образования придатков на четыре основные группы (таблица 3):

- однокамерная киста;
- многокамерная киста;
- кистозные и мягкотканые;
- преимущественно мягкотканые.

Затем мы оценивали признаки интенсивности сигнала (например, геморрагические области, повышенное содержание белка, жира и коллагеновой ткани) и характер усиления при каждом поражении

Однокамерные кистозные образования.

Однокамерные кистозные образования придаточной области преимущественно доброкачественные и могут иметь как не яичниковое, так и яичниковое происхождение. Параовариальные кисты, гидросальпинкс, пиосальпинкс и гематосальпинкс - наиболее распространенные экстраовариальные поражения, в то время как поражения яичников обычно представлены функциональными кистами и серозными цистаденомами; менее распространены среди однокамерных яичниковых кист цистаденофибромы и муцинозные цистаденомы (чаще многокамерные). Большинство однокамерных кистозных образований имеют низкую интенсивность сигнала на T1-взвешенных изображениях и высокую - на T2-взвешенных изображениях [12,13].

Таблица 3.

Классификация образований придатков на основании их морфологического вида

Классификация образований придатков на основании их морфологического вида		МРТ признаки	
Кистозные однокамерные (доброкачественные)	Не яичниковые	Параовариальные кисты,	Возникают из мезотелиальных, парамезонефральных или мезонефральных ростков. Важно определить ипсилатеральный яичник как отдельную структуру во избежание неправильной интерпретации; Однако иногда можно найти «признак клюва»
		Гидросальпинкс, пиосальпинкс и гематосальпинкс	Гидросальпинкс - заполненная жидкостью фаллопиевая труба; он может навести на подозрение о кистозном происхождении на некоторых снимках, имитируя поражение яичников, но многоплоскостная визуализация, как правило, может продемонстрировать его колбасно-подобную S-образную или S-образную трубчатую структуру. Фаллопиевы трубы также могут быть растянуты гноем или кровью, соответственно, с пиосальпинксом (высокая интенсивность сигнала при диффузионно-взвешенном изображении) и гематосальпинксом (высокая интенсивность сигнала на T1-взвешенных изображениях) [28].
	Яичниковые	Функциональные кисты	<i>Функциональные</i> кисты являются наиболее часто встречающимися кистозными массами у женщин репродуктивного возраста как нормальная часть менструального цикла, включая фолликулы (диаметр <20 мм), доминирующие фолликулы (диаметр 20-25 мм), фолликулярные кисты (в результате персистенции неразорвавшегося фолликула) и кисты жёлтого тела (в результате недостаточного его регресса. Последние могут увеличиться из-за внутреннего кровотечения, показывающего высокий сигнал на T1 взвешенных изображениях: наблюдение способно дифференцировать геморрагическую кисту жёлтого тела от эндометриомы с полным разрешением функциональной кисты.
		Серозные цистаденомы (часто)	<i>Серозная цистаденома</i> - доброкачественная опухоль, которая обычно присутствует как однокамерная киста с тонкой равномерной стеной (менее 3 мм); оболочка плоская без внутренних перегородок, папиллярных выступов или мягкотканых компонентов, не показавших значительное контрастное усиление. Слизистая жидкость показывает низкую интенсивность сигнала на T1-взвешенном и высокую интенсивность на T2-взвешенном изображениях Они обычно меньше по размеру и чаще бывают двусторонними, чем муцинозные цистаденомы. Серозные цистаденомы пограничной злокачественности могут проявляться некоторыми небольшими папиллярными проекциями.
		Цистаденофибромы и муцинозная цистаденома (реже)	<i>Цистаденофиброма</i> - необычная доброкачественная эпителиальная овариальная опухоль, содержащая как эпителиальные, так и фиброзные стромальные компоненты. Эта опухоль может присутствовать как чисто кистозное поражение, почти неотличимое на МРТ от цистаденомы, хотя чаще имеет вид сложного кистозного образования с толстыми перегородками и мягкоткаными компонентами. Фокусы волокнистой стромы имеют низкую интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях.

Кистозные многокамерные (доброкачественные и пограничные)	Эндометриомы,	<p><i>Эндометриоз</i> характеризуется эктопической имплантацией ткани эндометрия вне матки, часто с участием яичников. Эндометриотические кисты (или эндометриомы или шоколадные кисты) часто мультифокальные и двусторонние, и обычно появляются как кистозные к комплексным придаточным массам с высокой интенсивностью сигнала на T1-взвешенном и промежуточной до низкой интенсивностью сигнала на T2-взвешенном изображениях. Жиронасыщенные T1-взвешенные последовательности полезны для исключения жиросодержащих поражений и подтвердить наличие крови. На T2-взвешенных последовательностях происходит постепенная потеря интенсивности сигнала, называемая «признаком затенения» и вызвана повторным кровотечением внутрь кисты. Следует помнить, что пациенты с эндометриозом подвергаются риску развития злокачественных образований яичников (предполагаемый риск около 2,5%) [32,36]. И эндометриоидные и прозрачноклеточные опухоли могут быть связаны с эндометриозом.</p>
	Муцинозные цистаденомы	<p><i>Муцинозная цистаденома</i> - доброкачественная опухоль, содержащая муцин, часто больше серозной цистаденомы и односторонняя. Обычно проявляется в виде многоклеточного кистозного поражения с тонкой равномерной стеной и несколькими перегородками, отсутствием мягкотканного компонента и не демонстрирует значительного контрастного усиления. Кистозные локулы могут иметь переменную интенсивность сигнала как на T1, так и на T2-взвешенных изображениях, а именно: «вид витражного стекла», основанный на разных концентрациях муцина. Следует помнить, что перитонеальная псевдомиксома может быть результатом разрыва муцинозной цистаденомы.</p>
	Пограничные опухоли (часто)	<p><i>Пограничные опухоли</i> представляют собой группу опухолей яичников, гистологически характеризуется эпителиальной анаплазией [33]. По сравнению со злокачественным раком яичников, они встречаются у более молодых пациентов. Серозная и муцинозная цистаденома составляют пограничные опухоли; однако другие гистологические типы, такие как эндометриоидные и прозрачноклеточные опухоли, иногда видны. Эти опухоли обычно проявляют неинвазивное поведение, но они также могут быть с вовлечением лимфатических узлов и перитонеальным распространением; однако они дают лучший прогноз, чем цистаденокарциномы. Морфологическое происхождение пограничных опухолей находится между доброкачественными и злокачественными. Пограничная серозная цистаденома обычно проявляется как сложное кистозное поражение с несколькими перегородками и папиллярными выступами. Как доброкачественные, так и пограничные муцинозные цистаденомы имеют многокамерный вид, и это делает невозможной дифференциальную диагностику на МРТ.</p>
	Серозные цистаденофибромы (реже)	<p>Серозные цистаденомы редко могут быть многокамерными.</p>

Кистозные и мягкотканые	Доброкачественные	Зрелая кистозная тератома	<i>Зрелая кистозная тератома</i> - наиболее распространенное овариальное новообразование и затрагивает в основном молодых пациенток. Это доброкачественная опухоль зародышевых клеток, состоящая по меньшей мере из двух из трех эмбриогенных слоёв зародышевых клеток и обычно содержит эктодермальные (кожа, мозг), мезодермальные (жир, кость) и / или эндодермальные (ткань щитовидной железы).
	Озлокачествляющиеся пограничные	Поверхностные эпителиальные опухоли,	
		метастазы, опухоли желточного мешка, опухоли Сертоли-Лейдига	<i>Метастазы яичников</i> составляют около 5% злокачественных опухолей яичников, и существует потенциальный риск неправильной оценки, если первичная опухоль неизвестна. Желудок, толстая кишка, грудь, легкие и контралатеральный яичник являются наиболее частыми источниками новообразований, метастазирующих в яичники. Эти опухоли могут распространяться на яичники путем прямой инвазии, трансцеломическим, гематогенным и лимфатическим путём. Опухоли Крукенберга определяются как метастатические поражения яичника из рака желудочно-кишечного тракта и характеризуются муцинпродуцирующими клетками в виде кольца с печаткой. Метастазы яичников чаще всего являются двусторонними с кистозным и мягкотканым или с преобладающим мягкотканым происхождением. Важное усиление кистозной стенки и мягкотканого компонента обычно наблюдается после введения гадолиния. Очень сложно различать первичные и вторичные злокачественные образования яичников при диагностической визуализации, главным образом из-за отсутствия типичных черт, помогающих при дифференциальной диагностике [38].
Преимущественно мягкотканые (доброкачественные, пограничные и злокачественные)	Доброкачественные	Опухоль Бреннера, фибротеккомы	При компьютерной томографии (КТ) опухоли Бреннера – солидные или кистозно-солидные с кальцинатами в солидной части. Солидный компонент слегка или умеренно усилен, кальцинаты – аморфны. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) – на T1- и T2-взвешенных сигналах солидный компонент, содержащий плотную фиброзную строму, интенсивный, и при контрастировании сигнал от него усиливается. МРТ- и КТ-характеристики переходно-клеточных карцином варьируют в зависимости от наличия солидного, кистозного компонентов, участков кровоизлияний и некроза в структуре опухоли
	Озлокачествляющиеся пограничные	Серозные карциномы	Серозная карцинома яичника считается довольно агрессивной формой рака и имеет многокамерную кистозную структуру. Опухоль вырастает больших размеров и в процесс вовлекается, как правило, сразу оба яичника. У большинства женщин наблюдается асцит.
		Муцинозные карциномы	Как правило, муцинозный рак поражает один яичник и может достигать крупных размеров. Опухолевый узел содержит многокамерные кисты с перегородками между ними, достигающими толщины 4—5 см. Внутри кист определяется много сосочков и бляшек. Имеются очаги некроза, кровоизлияний [13,29].

		Дисгерминома	<i>Дисгерминома</i> обычно проявляется в виде мягкотканого дольчатого поражения с фиброваскулярными перегородками, окруженными фиброзной капсулой. Мягкотканый компонент показывает интенсивность сигнала от средней до высокой на T2-взвешенных изображениях, тогда как перегородки появляются при низкой интенсивности сигнала, но демонстрируют значительное контрастное усиление
		Опухоль желточного мешка,	Визуализируется солидное образование с дольчатым строением. T2 — перегородки обычно гипоинтенсивные или изотенсивные. T1+C — на постконтрастных изображениях перегородки чаще гиперинтенсивны. опухоль желточного мешка также известная как опухоль эндодермального синуса, является относительно редкой и отвечает примерно за 1% злокачественных опухолей яичников. Эта опухоль обычно представлена во второй или третьей декаде в виде большого смешанного кистозного и мягкотканого образования с признаком светлой точки, а именно фокусами усиления из-за расширенных сосудов (небольшие аневризмы) в результате повышенной васкуляризации [41]. Нередко можно найти геморрагические области с высокой интенсивностью сигнала на T1-взвешенных изображениях
		Опухоли из гранулёзы и клеток Сертоли-Лейдига, метастазы	Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига составляют лишь 0,5% опухолей яичников; однако они могут нести ответственность за гиперандрогенизм и являются наиболее распространенными вирилизирующими опухолями. Эти опухоли обычно поражают молодых женщин и признаки андрогенной активности можно наблюдать примерно у одной трети пациентов. Опухоли Сертоли-Лейдига обычно проявляются в виде мягкотканых масс; однако они могут также присутствовать как гетерогенные дольчатые поражения как с кистозным, так и с мягкотканым компонентами [41, 47]. На T2-взвешенные изображения, большинство из этих опухолей показывают преимущественно низкую интенсивность сигнала мягкотканых компонентов, относящуюся к волокнистой строме, с некоторыми рассеянными кистозными участками с высокой интенсивностью сигнала

Заключение. Морфологические характеристики образований яичников варьируются между кистозными (как однокамерными, так и многокамерными), сложными (кистозными и мягкоткаными) и преимущественно мягкоткаными. В 2011 году Valentini и др. предложили критерии для характеристики доброкачественных и подозрительных поражений яичников, указывающие как признаки для предположения злокачественности демонстрацию «мягкотканых, мягкоткано- кистозных усиливающих образований» [35].

В заключении мы хотели бы указать некоторые ключевые свойства и рекомендации, которые могут помочь в дифференциальной диагностике образований яичников:

- не неопластические поражения всегда должны приниматься на рассмотрение;
- у пациенток с эндометриозом наличие

сложного и быстро растущего образования с контрастным усилением должно усилить подозрение на эндометриоидную или прозрачно-клеточную опухоль;

- очень низкая интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях указывает на фиброзный компонент, предполагающий опухоль из группы теком/фибром, цистаденофибром или опухоль Бреннера;

- последовательности с жиронасыщением полезны при выявлении образований с высокой интенсивностью сигнала на T1-взвешенных изображениях, потому что подавление сигнала указывает на тератомы; в противном случае, кисты эндометрия или другие следует учитывать геморрагические поражения;

- появление бронзового стекла с кистовыми локулами переменной интенсивности сигнала обычно относится к муцинозной опухоли,

потому что различной концентрации муцина; - следует учитывать метастазы, если комплексное повышение масса проявляется в обоих яичниках (в конечном итоге для неизвестной первичной опу-

холи); однако, это должно быть что серьезные эпителиальные опухоли могут быть двусторонним также.

Литература.

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available via <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 01/03/2015
2. Holschneider CH, Berek JS (2000) Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 19(1):3–10
3. World Health Organization Classification of Tumours (2003) Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC
4. Son H, Khan SM, Rahaman J, Cameron KL, Prasad-Hayes M, Chuang L et al (2011) Role of FDG PET/CT in staging of recurrent ovarian cancer. *Radiographics* 31(2):569–83. doi:10.1148/rg.312105713
5. Holcomb K, Vucetic Z, Miller MC, Knapp RC (2011) Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 205(4):358.e1–6. doi:10.1016/j.ajog.2011.05.017
6. Bandiera E, Romani C, Specchia C, Zanotti L, Galli C, Ruggeri G et al (2011) Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(12):2496–506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0635
7. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK (2000) Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics* 20(5):1445–70
8. Iyer VR, Lee SI (2010) MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 194(2):311–21. doi:10.2214/AJR.09.3522
9. Wu Y, Peng H, Zhao X (2015) Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for ovarian cancer: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 41(4):967–74. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.018
10. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson CB, Brewster WR et al (2010) Society of Radiologists in Ultrasound. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q* 26(3):121–31. doi:10.1097/RUQ.0b013e3181f09099
11. Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N (2011) Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics* 31(3):625–46. doi:10.1148/rg.313105066
12. Prakash P, Cronin CG, Blake MA (2010) Role of PET/CT in ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 194(6):W464–70. doi:10.2214/AJR.09.3843
13. Chilla B, Hauser N, Singer G, Trippel M, Froehlich JM, Kubik-Huch RA (2011) Indeterminate adnexal masses at ultrasound: effect of MRI imaging findings on diagnostic thinking and therapeutic decisions. *Eur Radiol* 21(6):1301–10. doi:10.1007/s00330-010-2018-x
14. Togashi K (2003) Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol* 13(Suppl 4):L87–104
15. Fujii S, Kakite S, Nishihara K, Kanasaki Y, Harada T, Kigawa J et al (2008) Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant ovarian lesions. *J Magn Reson Imaging* 28(5):1149–56. doi:10.1002/jmri.21575
16. Katayama M, Masui T, Kobayashi S, Ito T, Sakahara H, Nozaki A et al (2002) Diffusion-weighted echo planar imaging of ovarian tumors: is it useful to measure apparent diffusion coefficients? *J Comput Assist Tomogr* 26(2):250–6
17. Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA, Fournier L, Toussaint I, Marsault C et al (2009) Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. *Eur Radiol* 19(6):1544–52. doi:10.1007/s00330-009-1299-4
18. Bakir B, Bakan S, Tunaci M, Bakir VL, Iyibozkurt AC, Berkman S et al (2011) Diffusion-weighted imaging of solid or predominantly solid gynaecological adnexal masses: is it useful in the differential diagnosis? *Br J Radiol* 84(1003):600–11. doi:10.1259/bjr/90706205
19. Zhang P, Cui Y, Li W, Ren G, Chu C, Wu X (2012) Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging with conventional MR imaging for differentiating complex solid and cystic ovarian tumors at 1.5T. *World J Surg Oncol* 10:237. doi:10.1186/1477-7819-10-237
20. Mohaghegh P, Rockall AG (2012) Imaging strategy for early ovarian cancer: characterization of adnexal masses with conventional and advanced imaging techniques. *Radiographics* 32(6):1751–73. doi:10.1148/rg.326125520
21. Kyriazi S, Collins DJ, Morgan VA, Giles SL, de Souza NM (2010) Diffusion-weighted imaging of peritoneal disease for non-invasive staging of advanced ovarian cancer. *Radiographics* 30(5):1269–85. doi:10.1148/rg.305105073
22. Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF, Ma FH, Cai SQ, Li H Met al (2014) Diffusion-weighted MR imaging for differenti-

- ating borderline from malignant epithelial tumours of the ovary: pathological correlation. *EurRadiol* 24(9):2292–9. doi:10.1007/s00330-014-3236-4
23. Soher BJ, Dale BM, Merkle EM (2007) A review of MR physics: 3T versus 1.5T. *MagnReson Imaging Clin N Am* 15(3):277–90
 24. Lavdas I, Miquel ME, McRobbie DW, Aboagye EO (2014) Comparison between diffusion-weighted MRI (DW-MRI) at 1.5 and 3 tesla: a phantom study. *JMagnReson Imaging* 40(3):682–90
 25. Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M (2011) Preliminary observations and clinical value of N-acetyl resonances in ovarian tumours using in-vivo proton MR spectroscopy at 3T. *EurRadiol* 21(12): 2640–6
 26. Zhang H, Zhang GF, He ZY, Li ZY, Zhang GX (2014) Prospective evaluation of 3T MRI findings for primary adnexal lesions and comparison with the final histological diagnosis. *Arch GynecolObstet* 289(2):357–64
 27. Kishimoto K, Ito K, Awaya H, Matsunaga N, Outwater EK, Siegelman ES (2002) Paraovarian cyst: MR imaging features. *Abdom Imaging* 27(6):685–9 40 *Insights Imaging* (2016) 7:21–41
 28. Kim MY, Rha SE, Oh SN, Jung SE, Lee YJ, Kim YS et al (2009) MR Imaging findings of hydrosalpinx: a comprehensive review. *Radiographics* 29(2):495–507. doi:10.1148/rq.292085070
 29. Wasnik AP, Menias CO, Platt JF, Lalchandani UR, Bedi DG, Elsayer KM (2013) Multimodality imaging of ovarian cystic lesions: review with an imaging based algorithmic approach. *World J Radiol* 28;5(3):113–25. doi:10.4329/wjr.v5.i3.113
 30. Cho SM, Byun JY, Rha SE, Jung SE, Park GS, KimBK et al (2004) CT and MRI findings of cystadenofibromas of the ovary. *EurRadiol* 14(5):798–804
 31. Tang YZ, Liyanage S, Narayanan P, Sahdev A, Sohaib A, Singh N et al (2013) The MRI features of histologically proven ovarian cystadenofibromas—an assessment of the morphological and enhancement patterns. *EurRadiol* 23(1):48–56. doi:10.1007/s00330-012-2568-1
 32. Siegelman ES, Oliver ER (2012) MR imaging of endometriosis: ten imaging pearls. *Radiographics* 32(6):1675–91. doi:10.1148/rq.326125518
 33. Sohaib SA, Reznick RH (2007) MR imaging in ovarian cancer. *Cancer Imaging* 1(7 Spec No A):S119–29
 34. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL (2001) Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics* 21(2):475–90
 35. Valentini AL, Gui B, Miccò M, Mingote MC, De Gaetano AM, NinivaggiVet et al (2012) Benign and suspicious ovarian masses-MR imaging criteria for characterization: pictorial review. *J Oncol* 2012: 481806. doi:10.1155/2012/481806
 36. Park SB, Kim JK, Kim KR, Cho KS (2008) Imaging findings of complications and unusual manifestations of ovarian teratomas. *Radiographics* 28(4):969–83. doi:10.1148/rq.284075069
 37. Dujardin MI, Sekhri P, Turnbull LW (2014) Struma ovarii: role of imaging? *Insights Imaging* 5(1):41–51. doi:10.1007/s13244-013- 0303-3
 38. Brown DL, Zou KH, Tempany CM, Frates MC, Silverman SG, McNeil BJ et al (2001) Primary versus secondary ovarian malignancy: imaging findings of adnexal masses in the Radiology Diagnostic Oncology Group Study. *Radiology* 219(1):213–8
 39. MatsuokaY, Ohtomo K, Araki T, Kojima K, YoshikawaW, Fuwa S (2001) MR imaging of clear cell carcinoma of the ovary. *EurRadiol* 11(6):946–51
 40. Tsili AC, Argyropoulou MI, Koliopoulos G, Paraskevaidis E, Tsampoulas K (2011) Malignant transformation of an endometriotic cyst: MDCT and MR findings. *J Radiol Case Rep* 5(1):9–17. doi:10.3941/jrcr.v5i1.435
 41. Shaaban AM, Rezvani M, Elsayer KM, Baskin H Jr, Mourad A, Foster BR et al (2014) Ovarian malignant germ cell tumors: cellular classification and clinical and imaging features. *Radiographics* 34(3):777–801. doi:10.1148/rq.343130067
 42. Jung SE, Rha SE, Lee JM, Park SY, Oh SN, Cho KS et al (2005) CT and MRI findings of sex cord-stromal tumor of the ovary. *AJR Am J Roentgenol* 185(1):207–15
 43. Tanaka YO, Tsunoda H, Kitagawa Y, Ueno T, Yoshikawa H, Saida Y (2004) Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging. *Radiographics* 24(Suppl 1): S147–66
 44. Imaoka I, Wada A, Kaji Y, Hayashi T, Hayashi M, Matsuo M et al (2006) Developing an MR imaging strategy for diagnosis of ovarian masses. *Radiographics* 26(5):1431–48
 45. Matsubayashi R, Matsuo Y, Doi J, Kudo S, Matsuguchi K, Sugimori H (1999) Sclerosing stromal tumor of the ovary: radiologic findings. *EurRadiol* 9(7):1335–8
 46. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST (2002) CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics* 22(6):1305–25
 47. Cai SQ, Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF, Wang XZ, Wang L (2013) Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors: MRI findings and pathological correlation. *J Ovarian Res* 26;6(1):73. doi:10.1186/1757-2215-6-73
 48. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO (2010) Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics* 30(4):903–19. doi:10.1148/rq.304095745 *InsightsImaging* (2016) 7:21–41.

**ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ПЕЧЕНИ:
ОБЗОР СОСТОЯНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Фазылов А.А.¹, Саипова Г.Г.²

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан¹, Андижанский государственный медицинский институт²

Актуальность темы. Вопросы своевременной диагностики хронических диффузных заболеваний печени, в том числе вирусной этиологии, продолжают оставаться одной из актуальных проблем в клинической медицине. По последним сведениям ВОЗ только от хронического вирусного гепатита С страдают более 74 млн. человек, а от этого заболевания ежегодно погибают более 700 тыс. Ультразвуковое мультипараметрическое исследование печени является одним из важных составляющих в комплексной диагностике заболеваний печени. За последние десятилетия во всем мире изучаются клинические возможности нового направления в ультразвуковой диагностике – эластографии в различных вариантах для своевременного выявления фиброза печени.

Цель. Анализ современных технологий ультразвуковой эластографии в диагностике диффузных и очаговых заболеваний печени и определение путей дальнейшего улучшения качества эластометрических и эластографических исследований.

Дизайн исследования. Освящена история развития ультразвуковой эластографии, физические и методологические особенности получения информации при проведении компрессионной эластографии, сдвиговой эластографии (точечной и двухмерной), клиническая значимость перечисленных технологий. Значительное внимание уделено вкладу исследователей Узбекистана в изучении возможностей эластографии у детей и взрослых. Обращено внимание на необходимость совершенствования методических аспектов ультразвуковой эластографии и ускорение их внедрения в онкологическую практику.

Заключение. На основе накопленного международного опыта и исследований, проведенных в нашей стране, предложены перспективные технологии, способствующие повышению качества и информативности ультразвуковой эластографии. Сочетание эластографии и двухчастотной эхографии улучшает дифференциальную диагностику фиброза, гепатоза и опухолей. Радиомика – перспективное направление улучшения качества анализа, эластометрии и эластографии печени.

Ключевые слова: ультразвуковая эластография, история, технологии, клиническое значение, перспективы.

ЖИГАРНИНГ УЛТРАТОВУШ ЭЛАСТОГРАФИЯСИДА ИННОВАЦИОН ТЕХНОЛОГИЯЛАР: ХОЛАТ-НИНГ ТАХРИРИ ВА ИСТИҚБОЛЛАРИ

Мавзунинг долзарблиги. Сурункали диффуз жигар касалликларини, жумладан сурункали вирусли гепатитларни ўз вақтида аниқлаш масалалари клиник тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. ЖССТнинг сўнги маълумотларига кўра, сурункали вирусли гепатит С касаллигидан 74 миллиондан ортиқ одам азият чеқмоқда ва бу касалликдан ҳар йили 700 мингдан зиёд киши вафот этмоқда. Мултипараметрик ултратовуш текширувлари жигарни батафсил текшириш жараёнида муҳим аҳамиятга эга. Сўнги ўн йиллар давомида ултратовуш ташхиси амалиётидаги янги йўналиш - жигар фиброзини ўз вақтида аниқлаш имконини берувчи турли хил эластография усулларининг клиник имкониятлари ўрганилаёпти.

Мақсад. Диффуз ва ўчоқли жигар касалликларини ташхисида ултратовуш эластографиясининг замонавий технологияларини таҳлил қилиш ва эластометрик ва эластографик тадқиқотлар сифатини янада ошириш йўллари аниқлашдан иборат.

Мақоланинг таркиби. Ултратовушли эластографиясининг ривожланиш тарихи, компрессион эластография, силжиш тўлқинли эластография (нуқтали ва икки ўлчамли) маълумотлар олишнинг физикавий ва услубий хусусиятлари, ушбу технологияларнинг клиник аҳамияти муҳокама қилинган. Болалар ва катта ёшдаги инсонлар жигарини эластографик текширув имкониятларини ўрганишда Ўзбекистон тадқиқотчиларининг ҳиссасига эътибор қаратилган. Ултратовуш эластографиясининг услубий жиҳатларини такомиллаштириш ва уларни онкологик амалиётда тадбиқ этишни зарурлигига эътибор қаратилган.

Хулосалар. Мамлакатимизда тўпланган ва халқаро тадқиқотлар асосида ултратовуш эластография усулларининг сифати ва ахборот таркибинини янада яхшилайдиган истиқболли технологиялар тақлиф қилинган. Эластография ва икки частотали эхографиянинг комбинацияси фиброз, гепатоз ва ўсма касалликларини дифференциал диагностикасини янада яхшилади. Радиомика – бу жигарни таҳлил қилиш, эластометрия ва эластография сифатини яхшилашнинг истиқболли йўналиши эканлиги кўрсатиб ўтилган.

Калит сўзлар: ултратовуш эластография, тарих, технологиялар, клиник аҳамият, истиқболлар.

INNOVATIVE TECHNOLOGIES OF ULTRASONIC ELASTOGRAPHY OF THE LIVER: OVERVIEW OF STATE AND PROSPECTS

Relevance. The issues of timely diagnosis of chronic diffuse liver diseases, including viral etiology, continue to be one of the urgent problems in clinical medicine. According to the latest WHO information, more than 74 million people suffer from chronic viral hepatitis C alone, and more than 700 thousand die from this disease annually.

Multiparametric ultrasound examination of the liver is one of the important components in the comprehensive diagnosis of liver diseases. Over the past decades, the clinical possibilities of a new direction in ultrasound diagnostics - elastography in various versions for the timely detection of liver fibrosis - have been studied all over the world.

Purpose. Analysis of modern technologies of ultrasound elastography in the diagnosis of diffuse and focal liver diseases and determination of ways to improve the quality of elastometric and elastographic studies further.

Design. The history of the development of ultrasound elastography, the physical and methodological features of obtaining information during compression elastography, shear wave elastography (point and two-dimensional), the clinical significance of these technologies are discussed. Considerable attention is paid to the contribution of Uzbek researchers to the study of the possibilities of elastography in children and adults. Attention is drawn to the need to improve the methodological aspects of ultrasound elastography and accelerate their introduction into oncological practice.

Conclusions. Based on the accumulated international experience and research carried out in our country, promising technologies have been proposed that contribute to improving the quality and information content of ultrasound elastography. The combination of elastography and dual-frequency echography improves the differential diagnosis of fibrosis, hepatosis and tumors. Radiomics is a promising direction for improving the quality of analysis, elastometry and elastography of the liver.

Key words: ultrasound elastography, history, technologies, clinical significance, prospects.

Введение. В октябре 2020 года Комитет по Нобелевским премиям в области физиологии и медицины присудила высокую премию группе ученых – Майклу Хаутону (Michael Houghton) из Великобритании, Харви Вальтеру (Harvey S. Alter) и Чарльзу Райсу (Charles M. Rice) за исследования, проведенные в США по всестороннему изучению причинно-следственных факторов вируса гепатита С. Харви Джон Вальтер еще в 1987 году обратил внимание на наличие в сыворотке крови больных гепатитом, кроме вируса А и Б и другого вируса, поражающего печень. В 1989 г. была раскрыта природа этого нового вируса, который был обозначен по порядку латинского алфавита вирусом гепатита С. Чарльз Райс с помощью генной инженерии создал РНК вариант этого вируса, а Майкл Хаутон в Канаде продолжает трудиться над созданием вакцины от гепатита С. Решение этой проблемы несомненно имеет важное социально-экономическое значение. По последним данным ВОЗ в мире зарегистрировано более 74 млн. носителей вируса гепатита С. От хронического вирусного гепатита С (ХВГС) ежегодно умирает более 700 тыс. человек. В этой связи пока ведутся исследования по созданию вакцины против этого заболевания вопросы своевременной диагностики хронических диффузных и очаговых заболеваний печени продолжают оставаться актуальными.

В настоящее время в клинической практике для диагностики хронических гепатитов наряду с вирусологическими и клинико-лабораторными исследованиями широко используются современные рентгенологические методы, в том числе компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) [7,18,26]. Анализ литературных данных последних лет свидетельствует о том, что среди методов медицинской визуализации печени важное значение имеют современные технологии ульт-

развуковых исследований – серошкальная эхография в реальном масштабе времени (2D), трехмерная эхография (3D), широкий спектр доплеровских технологий (импульсно-волновая, цветовая, энергетическая). Они представляют достаточно объективную информацию о размерах, качественных и количественных изменениях паренхимы печени, сосудистой ее архитектоники при хронических диффузных и очаговых заболеваниях [15,16,20].

Начало XXI века расширило возможности ультразвуковой диагностики при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП). К их числу относятся дальнейшее улучшение технологии серошкальной эхографии путем автоматической оптимизации изображения исследуемого органа на экране прибора, улучшение разрешающих способностей датчиков. Наряду с перечисленными достижениями ультразвуковых технологий определение степени развития фиброза при его хронических диффузных заболеваниях, продолжает оставаться одной из актуальных задач. По данным ряда авторов чувствительность и специфичность двумерной серошкальной эхографии в сочетании с доплерографией при ХДЗП не превышает 70-75% [22,27,50]. Одним из перспективных направлений в комплексной диагностике паренхиматозных органов считается ультразвуковая эластография - метод, заявивший о своих клинических возможностях в течение последнего десятилетия в различных его вариантах.

Эластография (Elastography–EUS, RTE) – ультразвуковой метод визуализации, качественной и количественной оценки тканей и органов, основанный на различии их эластических свойств – упругости, жесткости/сжимаемости и растяжимости. Исследователи отмечают, что разработка и совершенствование инновационных технологий ультразвуковой эластографии является перспективным

направлением для уточняющей диагностики фиброза печени [8,19,50,55,56]. Эта «старая-новая» технология имеет свои исторические корни.

Истоки. Изучение состояния печени, как одного из жизненно-важных органов человеческого тела, привлекало внимание многих мыслителей прошлого, продолжает оставаться актуальной и в настоящее время. Наша гордость и слава Абу Али ибн Сина (989-1037), известный своим фундаментальным трудом бессмертия «Канон врачебной науки» [1] неоднократно подчеркивал необходимость всестороннего изучения печени. Описывается, что печень может быть увеличенной или уменьшенной, «горячей или холодной», *податливой (эластичной)* или *твердой, бугристой*. Фундаментальный труд Авиценны в течение столетий служил настольной книгой для врачей во многих странах мира и не потерял ценности в настоящее время [31,45]. Он был уверен в том, что наступит время, когда лечащему врачу представится возможность «взглянуть» во внутренности организма без нарушения целостности тела человека. Сегодня его мечта стала реальностью благодаря внедрению целого ряда технологий медицинской визуализации, в том числе и ультразвуковой эластографии.

В 70-80 гг. прошлого века в Москве группа исследователей из Института биофизики АН СССР (А.П. Сарвазян) и НИИ онкологии и радиологии Минздрава Узбекистана (А.А. Фазылов и И. Х. Юхананов) изучали акустические характеристики биологических тканей []. Исследования в этом направлении позволили внести ясность в особенности скорости распространения и поглощения ультразвуковой энергии в различных органах. При этом А.П. Сарвазян обратил внимание на свойства тканей изменять свое положение, в зависимости от акустического давления, направленного на объект исследования и назвал это явление «свойством адиабатической сжимаемости тканей» [53], которое в литературе описывается как компрессионная эластография (Strain Elastography, SE). Значительный вклад в этом направлении внесли сотрудники кафедры акустики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова во главе профессоров О.В. Руденко, А.П. Сарвазяна и их коллег [28,29,54], которые впервые теоретически и практически обосновали одно из перспективных технологий – эластографию сдвиговой волной (Shear Wave Elastography Imaging, SWEI).

В 1991г. S. Ophir с коллегами [52] из США

предложили термин - эластография в ультразвуковой диагностике. По их мнению, эта технология позволяет анализировать механические свойства тканей, вызываемые надавливанием датчика или более мощным потоком ультразвуковых волн, направленных от датчика на поверхность исследуемого участка тела.

В течение последних 10 лет предложены различные технологии эластографии, возможности которых продолжают изучаться экспериментально и в клинических условиях. В настоящее время практически все ведущие производители ультразвуковых приборов предлагают пакет различных программ эластографии с автоматической обработкой результатов исследования.

Физической основой эластографии является модуль упругости тканей, предложенный английским ученым Томасом Юнгом (Thomas Young, 1773-1829) в начале XIX века. Он был известным теоретиком-физиком, механиком, языковедом. Однако он был удостоен ученой степени доктора медицины. Томас Юнг обосновал различную степень смещения (деформации) тканей в ответ на внешнюю приложенную силу (давление извне). Она может быть рассчитана двумя уравнениями, предложенными автором.

Первое рассчитывается по формуле: $E = \sigma / \Sigma$, где E - модуль упругости Юнга, σ - величина компрессии, Σ - относительная деформация (стрейн). Учитывая, что во время исследования сила внешнего давления (σ) постоянна, определяется зависимость модуля упругости Юнга от относительной деформации - стрейна (Strain). Это положение упрощенно можно объяснить на следующем примере: водители транспортных средств отлично испытывают эффект амортизации - если в легковых автомобилях установлены эластичные пружины, они нивелируют прямое давление на колеса. В больших грузовых передвижных средствах установлено даже несколько плотных пружин, оказывающие сопротивление давлению на колеса при продвижении на неровной поверхности.

Второе уравнение характеризует: $E = 3 \cdot \rho \cdot C^2$, где E — модуль упругости Юнга (Па), C — скорость сдвиговой волны (м/с), ρ — плотность вещества (кг/м³). Известно, что плотность (ρ) мягких тканей человека практически одинакова (примерно 1,05 кг/м³), его принимают за единицу. По этой формуле определяется изменение скорости сдвиговой волны. Хироки Идзима [32] сдвиговолновой эффект объясняет на примере землетрясений. Последовательная энергия возбуждения в недрах

земли приводит к возникновению поперечных волн, которые регистрируются сейсмическими станциями в различных регионах по балльной системе.

В настоящее время в ультразвуковых при-

борах реализованы различные методы эластографии (рис.1), которые успешно применяются в комплексной диагностике хронических диффузных заболеваний печени.

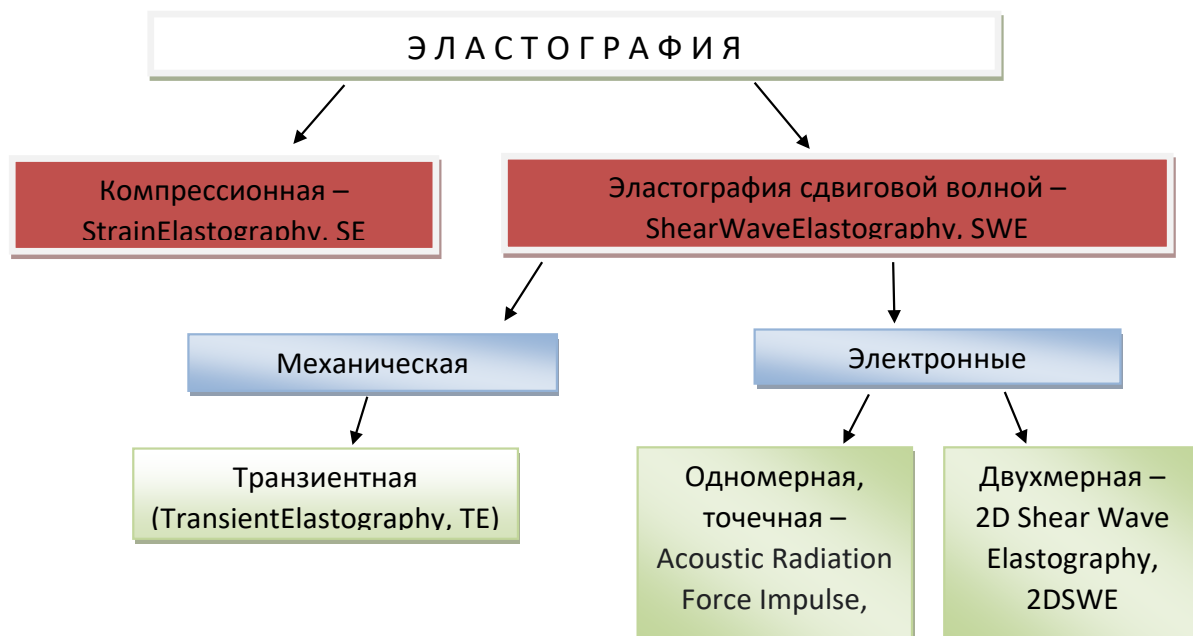


Рис.1. Методы ультразвуковой эластографии (схема)

Компрессионная эластография (StrainElastography, SE) может быть осуществлена рукой исследователя, специальной насадкой на ультразвуковом датчике или специальным ультразвуковым излучателем. Это позволяет сравнивать упругость различных участков ткани печени, что важно в уточнении стадии фиброза по качественной цветовой шкале [4,12,27,28,48,51,55] и относительном количественном определении жесткости ткани в кПа. Во многих ультразвуковых приборах синий цвет отображает наиболее плотные участки ткани, красный – менее плотные,

зеленый – здоровые, более мягкие участки. Так для первого ультразвукового диагностического прибора Fibroscan (Франция) была разработана цветовая шкала эластографии и корреляция между жесткостью печени (в кПа) и стадией фиброза (рис.2). Подобная шкала представляется в каждом ультразвуковом приборе, имеющем пакет прикладных программ по эластографии. Так в ультразвуковом приборе GE LogiqS8(США) перечисленные параметры были адаптированы к сдвиговой эластографии (рис.3).



Рис.2. Таблица корреляции цветовых и количественных характеристик при компрессионной эластографии заболеваний печени (на приборе Fibroscan, Франция)



Рис.3. Корреляции цветовых и количественных характеристик при сдвиговолновой эластографии заболеваний печени (GELogiqS8, США)

Сдвиговолновая эластография выполняется в двух вариантах. Одномерная в виде точечного: акустически форсированного радиационного импульса (Acoustic Radiation Force Impulse, ARFI) и двухмерная сдвиговолновая (2D Shear Wave Elastography, 2DSWE) паренхимы печени в режиме реального времени. Основой данного метода является свойство ультразвуковых волн возбуждать поперечные механические сдвиговые волны, скорость прохождения которой зависит от жесткости или мягкости ткани [21]. При проведении манипуляции изображение сдвиговолновой эластограммы строится на высокой частоте в В-режиме, что в свою очередь способствует получению четкого изображения. Одним из вариантов этого метода является способ механической – транзистентной эластографии (Transient Elastography, TE), который был реализован в ультразвуковом приборе «Фиброскан» (Франция). Мето-

дика ARFI позволяет получать достоверные данные о скорости точечной сдвиговой волны на фокусной глубине печени [15,19,32,38]. Однако она позволяет оценить количественные показатели сдвиговой волны на определенной глубине исследуемого органа в виде точечного сдвига волны, что не дает достоверной информации о состоянии всей ее паренхимы. Двухмерный способ (2DSWE) генерации сдвиговых волн реализован путем создания последовательных поперечных мощных акустических волн по глубине. В этих случаях на экране монитора ультразвукового прибора формируется фронт сдвиговых волн в виде двухмерного цветового картирования, характеризующего упругость исследуемой зоны печени. На рис.4 представлены различные варианты современных технологий ультразвуковой эластографии при диффузных заболеваниях печени.

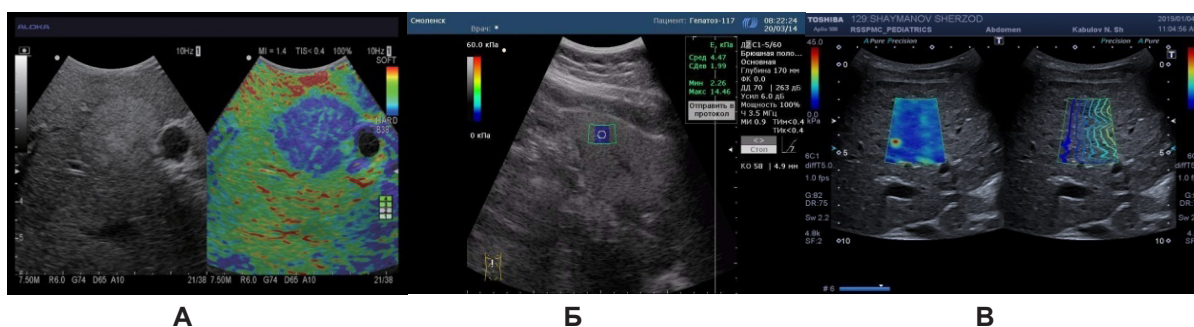


Рис.4. Ультразвуковые эластограммы печени: А-компрессионная; Б-точечная сдвиговолновая; В-сдвиговолновая эластограмма в двухмерном режиме.

Эластография сдвиговой волной позволяет получить изображение и в трехмерном (3D) пространственном распределении цветных пикселей в области интереса (Q-Box), значение жесткости которой определяется в кПа по шкале модуля Юнга [25].

С клинической позиции методы ультразвуковой эластографии представляются важными, поскольку зачастую при наличии определенных противопоказаний они позволяют избежать инвазивную пункционную биопсию печени. Другим преимуществом этих методов является возможность оценки жесткости и эластичности паренхимы органа, наблюдение за динамикой развития заболевания в процессе комплексного ультразвукового мониторинга за состоянием больных. Показания к эластографии печени являются общими с классическими методами двумерной серошкальной эхографии, доплерографии. Ожидания от применения технологий эластографии оправданы возможностью определения жесткости/эластичности печени при диффузных и очаговых поражениях органа. Методика укладки пациента, проведение ультразвукового исследования, анализ полученных данных, протоколирование результатов исследования систематически обновляются рекомендациями Всемирной, Европейской ассоциациями (EFSUMB, WFUMB), а также по данным многоцентровых исследований специалистов России, основанных на доказательной медицине

[4,39-44].

Однако следует отметить ряд факторов, от которых зависит качество получаемой информации при эластографии. К *пациентозависимым факторам* относят глубокое и учащенное дыхание, повышенное центральное венозное давление, поражение паренхимы печени сосудистой этиологии, тромбоз печеночных вен, повышение внутрибрюшного давления вследствие напряжения пресса, обильного приема пищи, метеоризма, а также клеточной инфильтрации печени при лимфопролиферативных и онкологических процессах. К *аппаратозависимым факторам* относят ожирение больного, узкие межреберные промежутки, быстрые смещения органа, артефакты реверберации от ребер, большая глубина исследуемого участка органа. Быстрое смещение датчика по поверхности тела пациента, неправильный выбор акустического окна, малая глубина зоны интереса, дополнительная компрессия печени датчиком при сканировании из подреберья – являются *операторозависимыми факторами* [9,11].

К настоящему времени обоснована возможность сопоставления результатов ультразвуковой эластографии со стадией фиброза печени по международной классификации METAVIR (см. табл.) [27,39,47]. На рис.5 представлены эластографические картограммы в режиме 2DSWE.

Таблица.

Количественные показатели эластометрии в зависимости от стадии фиброза [37]

Стадия фиброза	Среднее значение	Интервал средних значений
F0	5.2	3.9–6.5
F1	6.4	4.8–8.0
F2	8.5	6.3–10.7
F3	10.8	8.1–13.5
F4	24.6	18.5–30.7

По данным исследований Ferraioli G. et al. [47], интервал 4,5-9,3 кПа со средними значениями 6,2 кПа соответствует стадии фиброза F0-F1; интервал 5,6-13,0 кПа со средними значениями 7,6 кПа - F2; интервал 8,9-12,0 кПа со средними значениями 10,0 кПа - F3; интервал 8,0-22,5 кПа со средними значениями 15,6 кПа - F4.

Исследователи считают, что в комплексной диагностики фиброза печени у больных ХДЗП одним из перспективных путей улучшения качества исследования является внедрение технологий ультразвуковой эластографии сдвиговой волной (2DSWE) [35,48,58].

Так, по данным М.Г.Тухбатуллина и Л.А.Емелькиной [30] показатели эластичности печени, полученные методом 2DSWE, сопоставимы с результатами морфологической оценки изменений печени. Клинические исследования, проведенные специалистами дальнего

зарубежья и стран СНГ позволили дать объективную оценку этому методу. Отмечается низкая чувствительность (66%), и достаточно высокая специфичность (83%) 2DSWE в стадии фиброза F1-F2. По мере нарастания фиброза печени чувствительность этого метода повышается до 97,4% [19,38]. Отмечают, что максимальная диагностическая точность эластометрии и эластографии наблюдается у пациентов со стадией фиброза F3 (92,5%) и F4 (96%). Сравнительный анализ результатов эластографии сдвиговой волной и транзитной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени показал, что результаты транзитной эластографии печени были успешными в 84,4% случаев, эластографии сдвиговой волной - в 100,0%. При этом эластография в режиме 2DSWE является наиболее информативной [8,16,19].

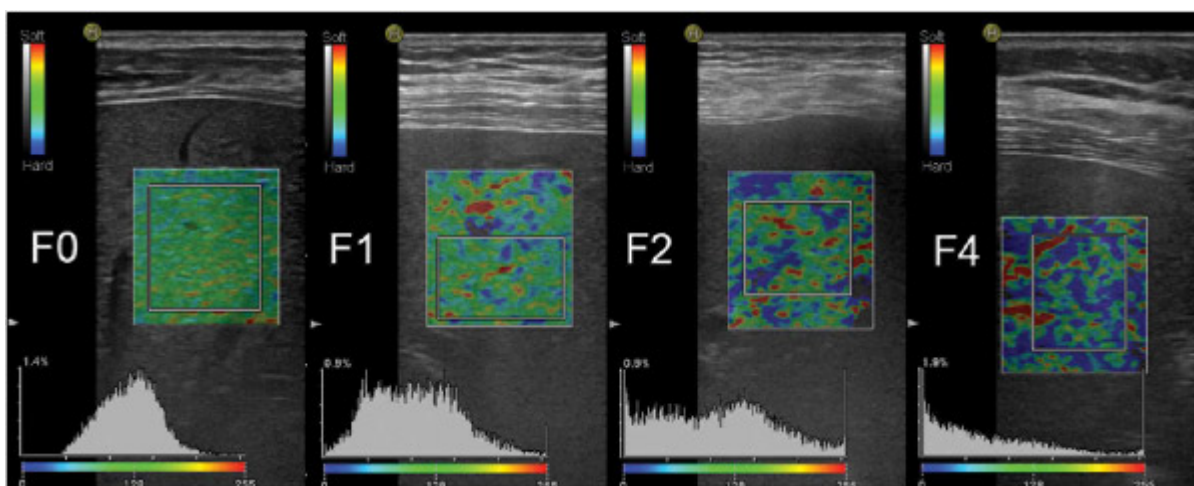


Рис.5.Сдвиговолновыеэластограммы паренхимы печени в разных стадиях фиброза печени.

Эластография сдвиговой волной может использоваться не только с целью определения эластичности печени, но и для динамического наблюдения. О.Б. Дынник и др. отмечают, что среди пациентов с вирусологическим ответом на комбинированную противовирусную терапию через 6 месяцев после окончания курса лечения показатели эластографии свидетельствовали об улучшении эластических свойств печени [9]. По данным ряда исследователей [8,19,32] показатели диагностической эффективности эластографии сдвиговой волной составили: чувствительность-93%, специфичность-87,6%, точность-91,4%, прогностичность положительного результата-93,2%, прогностичность отрицательного результата-96,5%.

К сожалению, внедрению технологий ультра-

звуковой эластографии в онкологическую практику до настоящего времени уделялось недостаточное внимание. Исследования в этом направлении свидетельствуют о необходимости совершенствования методологии эластографии при первичном и метастатическом поражении печени. Отмечается, что в случаях увеличения показателей эластометрии более чем 15-17 кПа необходима онкологическая настороженность и направление на проведение дополнительных исследований [36].

Коллеги из Российской Федерации А.В. Борсуков и Т.Г. Морозова предложили ряд способов дифференциальной диагностики характера очаговых изменений в паренхиме печени, оценки эффективности лечения мета-

статического рака печени, способ дифференциальной диагностики цирроза и цирроз-рака печени [3,5,6]. Они заслуживают внимания и целесообразно ускорение внедрения этих методик в онкологическую практику Узбекистана. Первое обзорное сообщение в этом направлении в нашей стране Е.В. Бойко с соавт. [2], посвященное изучению роли эластографии при раке предстательной железы, безусловно определяет клиническое значение этого метода не только в плане комплексной диагностики, но и в динамическом наблюдении за выявлением метастатического поражения печени.

Заключение. В Узбекистане проводятся многоплановые исследования по изучению возможностей ультразвуковой эластографии в педиатрической практике. Под руководством академика АНРУз Ф.И. Иноятовой исследуется роль и значение эластографии печени в системе комплексного клинического обследования детей, больными хроническими диффузными заболеваниями [13,14]. Кафедра медицинской радиологии ТашПМИ, возглавляемая д.м.н. Г.А. Юсупалиевой, продолжает изучать возможности эластографии сдвиговой волной в этом направлении. Кафедра ультразвуковой диагностики Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников наряду с совершенствованием путей оптимизации стандартных эластографических исследований печени проводит последипломную специализацию и усовершенствование врачей в рамках учебных программ «Инновационные технологии ультразвуковой диагностики». Под руководством академика АНРУз Ф.Г. Назирова проводятся операции по трансплантации печени. В этом плане внедрение ультразвуковой эластографии в диагностический комплекс хирургической трансплантологии будет иметь перспективу в оценке состояния печени донора и реципиента [23]. В направлении профилактической медицины Андижанский медицинский институт уделяет внимание ультразвуковому компоненту скрининга при хронических диффузных заболеваниях печени.

Необходимо отметить важность оценки данных эластографии и эластометрии с ре-

зультатами клиничко-лабораторных исследований. Изменения, выявляемые в препортальной зоне печени по данным серошкальной эхографии и доплерографии требуют внимания и являются показанием к дополнительному применению эластографии с целью оценки стадии развития фиброза органа.

В рекомендациях международных обществ (EFUMB, WFUMB) обращается внимание на необходимость совместного обсуждения результатов ультразвуковых мультипараметрических исследований лечащим врачом и специалистом ультразвуковой диагностики, радиологом. При этом важен достаточный опыт деятельности специалиста, проводящего эластографию печени.

Дальнейшие шаги на пути улучшения информативности эластографии представляются во внедрении способа двухчастотной эхографии, сущность которой заключается в измерении коэффициента поглощения при исследовании паренхимы печени. Это очень важно для получения объективных данных о степени развития фиброза печени в случаях сочетания хронического гепатита с жировой, алкогольной перестройкой органа.

Информативность эластографических данных зачастую зависит от перпендикулярного направления ультразвуковых сигналов к исследуемому участку органа. Поэтому наличие навигатора в ультразвуковых датчиках будет способствовать правильному выбору направления ультразвуковых волн в орган.

Радиомика – научное направление, основанное на анализе, считывании пикселей с экрана монитора деталей изображения и выдачи информации в удобной для исследователя форме. Это перспективное направление с успехом может быть использовано для анализа выделенного окна (Q-Box) при 2DSWE. Можно надеяться, что применение этого метода для уточнения характера фиброза печени имеет хорошую перспективу в повышении информативности 2DSWE. Кацумотси Сучимото [17] считает, что применение методов радиомики улучшит оценку вязкости тканей при использовании 2DSWE.

Литература.

1. Абу Али ибн Сина (Авиценна) Канон врачебной науки: о печени и его состояниях. Ташкент, «Фан», 1980, книга III, т.2, с. 13-137 (на узбекском языке)
2. Бойко Е.В., Гафурова Н.Т., Худайбердиева Д.А. Роль эластографии в диагностике рака предстательной железы // Клиническая и экспериментальная онкология - 2020, №3(13), с.57-63
3. Борсуков А.В. Способ оценки эффективности лечения метастатического рака. Патент на изобретение РФ №2400130. Бюллетень изобретений, №27, 27.09.2010
4. Борсуков А.В. Ультразвуковая эластография: как делать правильно (учебно-методическое пособие) - Смоленск, 2018, 117с.

5. Борсуков А.В., Морозова Т.Г. Способ дифференциальной диагностики характера очаговых изменений паренхимы печени. Патент на изобретение РФ №2571335 // Бюллетень изобретений РФ №35, 20.12.2015
6. Борсуков А.В., Морозова Т.Г. Способ дифференциальной диагностики цирроза и цирроз-рака печени. Патент на изобретение РФ №2544307 // Бюллетень изобретений РФ №2, 6.02.2015
7. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание/под ред. В.Г.Ивашкина, А.О. Буеве-рова и др. // М.ГЕОТАР-Медиа. -2018. 360с.
8. Диомидова В.Н., Петрова О.В. Сравнительный анализ результатов сдвиговой волной и транзистент-нойэластографии в диагностике диффузных заболеваний печени. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013, №5, с. 17-23.
9. Дынник О.Б., Линская А.В., Кобыляк Н.Н. Сдвиговолноваяэластография и эластометрия паренхимы печени (методические аспекты) // Применева диагностика, применева терапия, 2014, №1-2, с. 73-81.
10. Жумабаев Х.Т. Состояние билиарного тракта и поджелудочной железы при хронических вирусных гепа-титах//Автореферат дисс... уч. степени к.м.н., Ташкент-2010, 27с.
11. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Ультразвуковая эластография (обзор) // Медицинский алфа-вит. Диагностическая радиология и онкотерапия. 2013. №1-2, с. 4-19.
12. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Эластография: анатомия метода // Променева диагностика, променева терапия. 2012. №2-3. с. 107-113
13. Иноятова Ф.И., Фазылов А.А., Юсупалиева Г.А., Возможности современных технологий эхографии в диагностике хронических вирусных гепатитов у детей. // Российский электронный журнал лучевой диа-гностики. – М., 2014. – Том 3. №2. с. 238-239.
14. Иноятова Ф.И., Юсупалиева Г.А. Применение комплексных эхографических исследований в диагно-стике хронических вирусных гепатитов у детей (Методические рекомендации). - Ташкент, 2015, 40 с.
15. Камалов Ю.Р., Сандриков В.А. Руководство по абдоминальной ультразвуковой диагностике при забо-леваниях печени . М.,Медицина 2008, 176с.
16. Карпова Р.В., Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В. Ультразвуковая диагностика диффузных заболеваний печени // Медицинская визуализация. - 2013. - № 2. - с. 104-112.
17. КацумотосиСучимото – Предварительные результаты дисперсии сдвиговых волн для оценки вязкости тканей печени. // Комплексный набор средств для оценки диффузных изменений печени / Visions, 30 с. 38-41.
18. Лемешко З.А. Лучевая диагностика в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепа-тологии, колопроктологии. - 2011. - №1 - с. 79 - 84.
19. Мегроян А.А., Семенов А.В., Морозова М.М., Некрасова Т.П. Эластометрия с применением форсиро-ванного импульса акустической радиации (ARFI-эластометрия) при хронических вирусных гепатитах // Медицинская визуализация, 2017, №5, с.82-90.
20. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов.М., Видар. 2000, 146с.
21. Митьков В.В., Митькова М.Д. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной // Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2015, №2 с.94-108.
22. Митьков В.В., Хуако С.А., Амитлогова Э.Р., Митькова М.Д. Оценка воспроизводимости результатов количественной ультразвуковой эластографии // Ультразвуковая и функциональная диагностика – 2001,№2, с.14-18
23. Назиров Ф.Г., Джураева Н.М., Девятов А.В., Салимов У., Вахидова Н.Т. Диагностическая значимость объемной МСКТ ангиографии и МРХГ в подготовке и отборе родственных доноров печени // Проблемы биологии и медицины, Самарканд – 2020, №1(116), с.86-95.
24. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике. Обзор // Диагностическая радиология и онкотерапия. 2013. №3-4. с. 5-23
25. Осипов Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы: Режимы, методы и технологии – М.: Изомед, 2011.–312 с.
26. Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство / гл.ред. тома акад. РАМН С.К. Терновой. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012.-992 с.
27. Постнова Н.А., Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Андреев Б.В. Использование компрессионной эластогра-фии для неинвазивной оценки фиброза печени: результаты многоцентрового исследования // Ультраз-вуковая и функциональная диагностика, М., 2016, №6, с. 10-21.
28. Руденко О.В., Сафонов Д.В., Рыхтик П.И., и др. Физические основы эластографии. Часть 1. Компресси-онная эластография (лекция) // Радиология-практика. 2014. №3(45). с. 41-50.
29. Руденко О.В., Сафонов Д.В., Рыхтик П.И., и др. Физические основы эластографии. Часть 2. Эластогра-фия на сдвиговой волне (лекция) // Радиология-практика. 2014. №4(46). с. 62-72.
30. Тухбатуллин М.Г., Акунова Г.Р., Галеева З.М. Возможности эхографии в диагностике цирроза пече-ни и портальной гипертензии // Практическая медицина. Современные вопросы диагностики. – 2014. №3(79). – с. 54-61.
31. Фазылов А.А. Авиценна и современная семейная медицина // Проблемы последипломного образова-ния врачей кадров. Ташкент,2002, с.173-178

32. ХирокоИдзима. Диагностика фиброза печени с помощью эластографии сдвиговой волной. // Комплексный набор средств для оценки диффузных заболеваний печени, Visionsm 30. с. 20-24.
33. Ходжибеков М.Х., Мамажанова Н.М. Мультипараметрический подход в диагностике стадии и тяжести хронического гепатита // Проблемы биологии и медицины, Самарканд, 2020, №1(116), с. 155-157
34. Хужамбердиева М.М. Комплексная клиничко-эхографическая диагностика хронических диффузных заболеваний печени//Автореферат диссертации на соискание уч. степени д.м.н., Андижан-2005, 18с.
35. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей / Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа,2012. – 592 с.
36. Шолохов В.Н., Бердников С.Н., Патютко Ю.И., Махотина М.С., Чучуев Е.С., Абиров К.Э. Эластометрия и эластография. Эластометрия и эластография в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака// Анналы хирургической гепатологии – 2014. - №3. – с.63-68.
37. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы). Под ред. А.В. Борсукова, Смоленск, 2011, 276 с.
38. Эластографиясдвиговой волны: анализ клинических примеров. Под ред. А.В. Борсукова – издательство «Смоленская городская типография», 2017, - 376 с.
39. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F. et al. EFSUMB Guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: basicprinciplesandtechnology. UltrashallinMed. 2013; 34: 169-184.
40. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F., et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: BasicPrinciplesandTechnology // UltrashallinMed 2013. №34, P. 169-184.
41. Christoph F. Dietrich, Jeffrey Bamber, Annalisa Berzigotti, Simona Bota, et al. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 3: liver; Ultrasound in Med. &Biol., Vol. 41, №5, pp. 1161-1179, 2015.
42. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part-2: Clinical applications. Ultrashall Med2013; 34:pp.238-253.
43. Cosgrove D., Dietrich C.F., Bamber J., et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: ClinicalApplications// pub. 2013
44. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J. et al. EFSUMB Guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinicalapplications. UltrashallinMed. 2013; 34: 238-253.
45. Fazilov A.A. Avicrnna and Contemporary General Practice // WONCA, Europe Conference, 2002, p.235
46. Ferraioli, G., Tinelli. C., Dal Bello, B., Zicchetti, M., Filice, G., and Filice, C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. Hepatology.2012,56:2125-2133.
47. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. UltrasoundMedBiol 2018; 44:2419-40.
48. Gherlan GS. Liver ultrasound elastography: More than staging the disease. World J Hepatol 2015; 7: 1595-1600.
49. Gillies R.J., Kimalahan P.E., Hrican Radionics: Images are more than pictures they are data // Radiology,2016; 278; pp. 563-577
50. Heye T., Bashir M.R. Liver imaging today // Magnetom Flash. – 2013. – Vol.2, Issue 52. – pp. 111-117.
51. Ichikawa S., Motosugi U., Morisaka H., Sano K., Ichikawa T., Tatsumi A. et al. Comparison of the diagnostic accuracies of magnetic resonance elastography and transient elastography for hepatic fibrosis. MagnResonImaging. 2015; 33: pp.2630.
52. Ophir J., Céspedes I., and others. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues// Ultrasonic Imaging. 1991. V.13. №2. pp.111-134.
53. Sarvazyan A.P., Rudenko O.V. Metod and apparatus dor elasticity imaging using remotely induced shear weave . US Patent 5.810.731
54. Sarvazyan A.P., Rudenko O.V., Nuborg W.L. Biomedical applications of radiation force of ultrasound. Historicalroote and physical basis (Invited Review) // Ultrasound in Medicine and Biology,2010. v.36, №9.pp. 1379-1394
55. Sporea I, Gilja OH; Bota S, Sirli R, Popescu A.Liver Elastography - An Update. MedUltrason 2013; 15:304-314.
56. Vergniol J., Boursier J., Coutzac C., Bertrais S., Foucher J., Angel C. et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2014; 60: 6576 86.

УДК:618.19-006.6-089.814

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РЕКОНСТРУКТИВНО – ПЛАСТИЧЕСКУЮ ХИРУРГИЮ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫХакимов Г.А.^{1,3}, Хакимова Ш.Г.^{1,2}, Хакимова Г.Г.^{1,3}, Махмудовна И.М.⁴Ташкентский педиатрический медицинский институт¹, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Минздрава России², Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии³, Ташкентская медицинская академия⁴

Рак молочной железы сохраняет свою лидирующую позицию в структуре онкологических заболеваний в мире среди женского населения. Хирургическое лечение является одним из основных методов лечения, как в монотерапии, так и при комплексном/комбинированном лечении данного заболевания. Современные методы и технологии позволяют восстанавливать удаленную молочную железу путем выполнения реконструктивно-пластических операций с использованием имплантов или аутологичных тканей. Реконструкция с применением тканевого экспандера является одним из оптимальных вариантов для пациентов, которым предстоит лучевая терапия. Однако остается открытым вопрос о возникновении возможных осложнений (капсулярная контрактура, экспозиция импланта, инфекционные осложнения и др.) и сомнительных эстетических результатах, возникающих после проведения лучевой терапии на тканевом экспандере/импланте.

В данном литературном обзоре описаны различные методы реконструкции, выбор того или иного вида эндопротеза, а также планирование в дальнейшем лечении проведения лучевой терапии. В настоящее время актуальным вопросом является уровень качества жизни пациенток после проведенного комплексного/комбинированного лечения по поводу рака молочной железы. Высокое качество жизни, онкологическая безопасность и эстетический результат являются главными задачами хирургов для выполнения именно реконструктивно-пластических операций с применением импланта/экспандера. Планирование проведения лучевой терапии после данных операций необходимо делать радиотерапевтам совместно с хирургами, учитывая все особенности и возможные риски данного этапа лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструктивно-пластическая операция, лучевая терапия, осложнения.

СУТ БЕЗИ САРАТОНИ МАВЖУД БЎЛГАН БЕМОРЛАРГА РЕКОНСТРУКТИВ-ПЛАСТИК ЖАРРОХЛИК-ГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВИ

Сут беши саратони дунёдаги онкологик касалликлар таркибида аёллар популяцияси орасида етакчи ўринни сақлаб қолмоқда. Жарроҳлик йўли билан даволаш монотерапияда ҳам ушбу касаллик комплекс / комбинациялашган даволашда ҳам асосий усуллардан биридир. Замонавий усуллар ва технологиялар имплант/экспандер ёрдамида реконструктив пластик жарроҳлик амалиёти билан олиб ташланган сут безини тиклашга имкон беради.

Замонавий усуллар ва технологиялар орқали имплант ёки аутологик тўқималар орқали реконструктив пластик операцияларини бажариш орқали олиб ташланган сут беши саратонини тиклашга имкон беради. Нур билан даволаниши режалаштирилган беморлар учун тўқима экспандери ёрдамида реконструкция энг мақбул вариантлардан бири бўлиб хисобланади. Шу билан бирга, юзага келиши мумкин бўлган асоратлар (капсула контрактураси, имплантнинг таъсирланиши, юқумли асорат ва бошқалар) ва тўқима экспандерида нур билан даволашдан кейин эстетик натижалар шубҳали саволларни қолдирмоқда.

Ушбу адабиёт шарҳида реконструкция қилишининг турли усуллари, эндоротезнинг у ёки бу турини танлаш, шунингдек нур билан даволашни режалаштириш ҳақида маълумотлар келтирилган. Ҳозирги кунда долзарб масала – сут беши саратонини комплекс/комбинирлашган даволашдан кейинги беморларнинг ҳаёт сифатининг даражаси хисобланади. Ҳаётнинг юқори сифати, онкологик хавфсизлик ва эстетик натижалар – бу имплант/экспандер ёрдамида аниқ реконструктив пластик операцияларни бажариш жарроҳларнинг асосий вазифаларидир. Операциядан кейин нур билан даволашни режалаштириш радиотерапевт ва жарроҳ билан биргаликда даволашнинг хавфларини олдини олиш мақсадида амалга оширилиши лозим.

Калит сўзлар: сут беши саратони, реконструктив пластик жарроҳлик нур билан даволаш, пластик терапия, асоратлар.

A MODERN VIEW ON RECONSTRUCTIVE-PLASTIC SURGERY IN BREAST CANCER PATIENTS

Breast cancer retains its leading position in the structure of cancer in the world among the female population. Surgical treatment is one of the main methods of treatment, both in monotherapy and in complex/combined treatment of this disease. Modern methods and technologies make it possible to restore a removed mammary gland by performing reconstructive plastic operations using implants or autologous tissues. Reconstruction using a tissue expander is one of the best options for patients undergoing radiation therapy. However, the question remains about the occurrence of possible complications (capsular contracture, implant exposure, infectious complications, etc.) and questionable aesthetic results that occur after radiation therapy on a tissue expander/implant. This literature review describes various methods of reconstruction, the choice of one or another type of endoprosthesis, as

well as planning the further treatment of radiation therapy.

Currently, the topical issue is the quality of life of patients after complex/combined treatment for breast cancer. High quality of life, oncological safety and aesthetic results are the main tasks of surgeons to perform precisely reconstructive plastic operations using an implant/expander. Radiation therapy planning after these operations should be done by radiotherapists together with surgeons, taking into account all the features and possible risks of this stage of treatment.

Key words: breast cancer, reconstructive plastic surgery, radiation therapy, complications.

Рак молочной железы (РМЖ) является самым часто встречаемым злокачественным новообразованием у женщин во всем мире. По данным онкологической базы GLOBOCAN заболеваемость РМЖ во всем мире на 2018 год составила около 645000 случаев у женщин в пременопаузе и 1,4 миллиона – в постменопаузе, а смертность от данного заболевания составила 130 000 и 490 000 в каждой группе соответственно [1]. В структуре онкологических новообразований женского населения РМЖ в России на 2019 год занимает лидирующую позицию, составляя 21,1%. Средний возраст больных РМЖ 61,4 года [2]. Согласно недавнему исследованию базы данных Национального института рака (SEER), заболеваемость РМЖ превысит все виды онкологических заболеваний [3]. Таким образом, в связи с увеличением числа больных раком молочной железы необходимо быть в курсе современных тенденций хирургического лечения, включая органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции.

Как известно, лечение рака молочной железы требует комплексного подхода, где, по-прежнему, хирургическое лечение является основным этапом. В большинстве случаев хирургическое вмешательство сочетается, как правило, с одномоментной реконструкцией молочной железы, которая вот уже несколько десятилетий продолжает демонстрировать тенденцию роста благодаря инновациям в реконструктивной технике [4]. Реконструктивно-пластическая хирургия молочной железы неуклонно развивалась начиная с конца XIX века по настоящее время, однако, по-настоящему популярными эти операции стали только в течение последних 50 лет. Параллельно пониманию важности психологического восстановления, а также восстановления качества жизни женщин после перенесенного хирургического лечения развивались как методы реконструкции аутологичными тканями, так и методы реконструкции алломатериалами. Согласно статистическим данным ASPS (American Society of Plastic Surgeons) в США в 2018 г. реконструкция молочных желез была выполнена 101657 женщинам, что на 4% выше, чем в 2017 г. и на 29% выше по сравнению с 2000г. [5]

На сегодняшний день, современные методы одномоментной реконструкции молочной железы при РМЖ можно разделить на три группы: реконструкция с использованием синтетических материалов (экспандеров и имплантатов), собственных тканей, а так же их комбинации. Первая группа включает двухэтапные операции с первичной дермотензией экспандером и последующей заменой на силиконовый эндопротез или одномоментные реконструкции с использованием силиконового эндопротеза. Ко второй группе относят одномоментные реконструкции собственными тканями, такими как торакодорзальным лоскутом (ТДЛ), ТРАМ-лоскутом, DIEP-лоскутом, SIEP-лоскутом и др. после радикальной мастэктомии, подкожной и кожесохранной мастэктомии. Третью группу составляют операции, при которых в дополнение к собственным тканям используют силиконовый эндопротез [6-8]. При таком многообразии методов одномоментной реконструкции молочной железы при РМЖ перед хирургом – онкологом в выборе метода реконструкции молочной железы возникает ряд сложностей, таких как: восстановление значительного дефекта кожи, мягких тканей при отсутствии резервов, создание объема, формы железы, сосково-ареолярного комплекса, формирование субмаммарной складки и обеспечение симметрии формы груди [9,10]. В случае, когда многим пациентам при выполнении одномоментной реконструкции не хватает собственных тканей, или толщины подкожно-жировой клетчатки недостаточно для укрытия нижнего склона реконструированной молочной железы дополнительно используются синтетические и биологические имплантаты, а также аутокани [11,12]. Например, по данным PanchalH. и др., в Европе и в Канаде при помощи имплантатов выполняется до 80% реконструкций молочных желез, а по данным ASPS, этот показатель достигает до 65% [13,14]. В медицине, как и в других областях прикладной науки, прогресс идет по пути наименьшего сопротивления. Поэтому технически-простая и минимально травматичная реконструкция алломатериалами быстро заменила реконструкцию аутологичными тканями, и в настоящее время является доминирующим

методом реконструкции молочной железы после мастэктомии. Данный метод считается безопасным, надежным, с хорошим соотношением цена/качество, и может быть выполнен при наличии широкого спектра сопутствующих заболеваний [15-17]. Это подтверждает тот факт, что пациенты на сегодняшний день предпочитают наименее травматичную операцию с коротким периодом восстановления и с наилучшими эстетическими результатами. [18,19] В настоящее время, силиконовые имплантаты доступны в большем разнообразии размеров, форм и поверхности (например, круглые/анатомические, текстурированные/полиуретановые), что позволяет индивидуализировать подход к выбору нужного имплантата. Кроме этого, сокращение операционных часов, а также послеоперационный период восстановления, могут стимулировать как хирургов, так и пациентов в пользу выбора силиконовых имплантатов. Также, при выполнении подкожной мастэктомии сохранение сосково-альвеолярного комплекса (САК) позволяет улучшить эстетические результаты.[20] Однако, применение силиконовых эндопротезов не решило проблем реконструктивно-пластической хирургии молочной железы в плане комбинированного/комплексного лечения в онкологии [21]. Так, по данным Brauman D. и др. [22], Байчоров Э.А. и др.[23], капсулярная контрактура молочной железы развивается от 4 до 74%, инфекционные осложнения у 4-24% больных. Тем самым, вопрос различных осложнений на фоне проведения лучевой терапии, связанных не только с инфицированием ложа эндопротеза, но и его протрузиями, длительно текущими серомами, развитием капсулярной контрактуры и некроза покровных тканей остается нерешенным. Кроме этого, определение места методик аутологичных лоскутов (уменьшение объема хирургических вмешательств, обусловленных забором и перемещением лоскутов) в современной реконструктивной хирургии молочной железы с целью адекватной реабилитации больных и сравнительной оценки с другими методами реконструкции представляет огромный интерес.

Преимуществами использования аутологичных лоскутов является то, что в большинстве случаев этот метод позволяет полностью укрыть силиконовый имплантат и избежать в дальнейшем его протрузии за счет естественного адекватного кровоснабжения. Также, при этом методе молочная железа имеет более естественный внешний вид и тактильные ощущения схожи со здоровой

стороной.

В случаях небольшого объема молочных желез применение аутологичных лоскутов позволяет выполнить реконструкцию, симметричную по объему и форме контралатеральной железе, без применения силиконового эндопротеза. Недостатками реконструкции молочной железы с помощью аутологичных лоскутов являются: дефект в месте забора лоскута (деформация спины, передней брюшной стенки, ягодиц и др.), послеоперационный рубец донорской зоны, более длительный процесс восстановления, увеличение длительности операции, объема кровопотери или лимфорей в послеоперационном периоде.

Хотя появление перфораторных лоскутов, таких как DIEP, SIEA SGAP, PAP, TUG, и др. казалось бы, предоставляет женщинам больший выбор и возможность минимизировать травму донорских зон, тем не менее, наблюдается относительное снижение доли пациентов, которые выбирают данный метод. По всей видимости, будучи сложным процессом микрососудистая техника реконструкции отвечает повышенными требованиями, предъявляемыми как к практикующим врачам, так же к системе здравоохранения.

Наряду с вышесказанным, в настоящее время при реконструкции МЖ задачи перед хирургами намного сложнее и комплекснее. Восстановление только объема недостаточно, необходимо, чтобы восстановленная форма выглядела максимально естественно, симметрично по отношению к контралатеральной молочной железе, иметь естественное позиционирование по отношению к грудной стенке, естественные контуры и т.д. [24-26].

Поэтому, еще одним важным вопросом, который следует учитывать при планировании реконструкции молочной железы тем или иным методом, является вопрос о том, какова частота осложнений облученных лоскутов, тканевых экспандеров или постоянных силиконовых эндопротезов, что приводит к ухудшению окончательного эстетического результата.

Безусловно, необходимость проведения лучевой терапии в составе комплексного лечения РМЖ не вызывает сомнений. Так как пациенты, получающие адъювантную лучевую терапию имеют более низкий риск развития локо-регионального рецидива и достоверное улучшение общей выживаемости в определенной группе пациентов. Невозможно не отметить, что достижения современного оборудования для лучевой терапии позволи-

ли минимизировать риск осложнений. Однако несмотря на это, лучевая терапия после мастэктомии может отрицательно повлиять на исход реконструкции [27,28]. Осложнения после лучевой терапии могут быть ранними, от нескольких дней до нескольких недель, и поздними, возникающими от нескольких месяцев до нескольких лет после завершения лучевой терапии. К ранним осложнениям относят воспалительные процессы, которые могут привести к некрозу тканей и протрузии эндопротеза. Поздними осложнениями являются атрофия, деформации, развитие капсулярной контрактуры.

В исследовании Cordeiro P.G. et al [28] сравнивались результаты лечения пациенток, получавших лучевую терапию по поводу рака молочной железы, с установленными силиконовыми имплантатами и тканевыми экспандерами, пролеченных в период с 2003 по 2012гг. У пациенток, которым выполнялась реконструкция молочной железы тканевым экспандером с последующей заменой его на постоянный силиконовый имплантат после проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) частота такого осложнения, как протрузия имплантата в течение шести лет была значительно выше, чем у пациентов с одномоментной реконструкцией силиконовыми имплантатами (32% против 16% соответственно [$p < 0,01$]). Позже, Sekiguchi K., 2017 [29] и Doherty C., 2020 [30] подтвердили, что облучение тканевого экспандера может поставить под угрозу долгосрочные результаты.

Тем не менее, значительно большая доля пациенток с реконструкцией тканевым экспандером и последующей его заменой на силиконовый эндопротез сообщила о более высокой эстетической удовлетворенности и более низкой частоте развития капсулярной контрактуры III-IV степени. Таким образом, пациенты, нуждающиеся в проведении лучевой терапии и выбирающие одномоментную реконструкцию на основе силиконовых имплантатов, должны взвесить все сложности, связанные с различными сроками проведения лучевой терапии. В ретроспективном исследовании Thorarinnsson A. et al., 2016 авторами проанализирована частота развития послеоперационных осложнений в зависимости от того или иного метода реконструкции. В исследование включено 685 пациенток с одномоментной реконструкцией аутологичными лоскутами или силиконовыми имплантатами, разделенные на 5 групп: в 1 группе использовали DIEP-лоскут, 2 - лоскут широчайшей мышцы спины, 3 - торакодорзальный лоскут (ТДЛ), 4 – тканевой экспандер,

5 – силиконовый эндопротез. В ходе исследования, в первой группе (DIEP) зарегистрирован самый высокий уровень общих осложнений (50,0%, $p < 0,05$): некроз жировой ткани (18,3%), некроз лоскутов (22,1%), в результате чего частота реопераций достигала 26,9%. Общая частота поздних осложнений (более 30 дней после операции), в результате которых потребовалась повторная хирургическая коррекция, составила 54,7% для всей группы больных. В частности, для DIEP-группы частота поздних осложнений составила 46,2%, для лоскута широчайшей мышцы спины - 66,4%, для ТДЛ - 74,8%, для тканевого экспандера - 44,9%, и 62,9% для силиконового эндопротеза соответственно. [31] Таким образом, во избежание подобных осложнений необходимо тщательное индивидуальное планирование метода одномоментной реконструкции молочной железы. В исследовании Cordeiro P.G. et al [28], авторы предлагают еще один вариант реконструкции молочной железы - так называемый отсроченный метод аутологичными лоскутами, основанный на использовании тканевого экспандера с последующим проведением лучевой терапии. Далее тканевой экспандер заменяют на аутологичный лоскут примерно через 6 месяцев после завершения лучевой терапии, что является преимуществом за счет сохранения расширенного кожного чехла и минимизации послеоперационных осложнений. Соответственно, консилиумное принятие решений в составе онколога, пластического хирурга и лучевого терапевта, явно приносит пользу пациентам этой отдельной группы. Целью еще одного крупного исследования George E. Naoumet al. явилась сравнить одноэтапную реконструкцию молочной железы с использованием силиконового эндопротеза и двухэтапную реконструкцию тканевым экспандером, с последующей заменой на силиконовый эндопротез, а также аутологичной реконструкцией с оценкой постмастэктомической лучевой терапии. В исследование вошли 1286 пациенток, перенесших 1814 реконструкций молочной железы с 1997 по 2017 гг. Медиана наблюдения составила 5,8 года. Пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от типа реконструкции. Основной целью был анализ осложнений, таких как инфекция, некроз кожи и жировой некроз во всех группах. Осложнения, связанные с имплантацией, такие как капсулярная контрактура, разрыв и протрузия импланта, сравнивали между двумя группами. Вторая цель состояла в том, чтобы сравнить три типа реконструкции с последующим анализом влияния лучевой терапии. Сре-

ди 1286 пациентов, ДЛТ получили 41,1% (N = 529/1286). При отсутствии ДЛТ, 5-летняя кумулятивная частота любых осложнений реконструкции молочной железы составила 11,1%, 12,6% и 19,5% для аутологичных лоскутов, силиконовых эндопротезов, и двухэтапных реконструкций соответственно. Включение ДЛТ в состав комплексного лечения привело к увеличению 5-летней кумулятивной частоты любых осложнений на 15,1%, 18,2% и 36,8% соответственно. Многообещающим явился и многофакторный анализ, показавший, что одномоментная реконструкция с использованием силиконового эндопротеза ассоциировалась с меньшим количеством осложнений по сравнению с двухэтапной реконструкцией, в то время как существенной разницы по сравнению с реконструкцией аутологичным лоскутами не было отмечено [32].

Кроме этого, наименьшее количество осложнений после проведения ЛТ были достигнуты в группе реконструкции молочной железы аутологичными лоскутами. Таким образом, выбор метода реконструкции, выбор того или иного вида эндопротеза, а также необходимость дополнительного укрытия нижнего склона реконструируемой молочной железы в плане планирования в дальнейшем лечении проведения лучевой терапии и алгоритм профилактики осложнений являются открытыми вопросами реконструктивно-пластической хирургии молочной железы по сей день.

Заключение. В настоящее время, в литературе мало работ, в которых бы сравнивали все существующие методы реконструкции молочной железы, с целью лучшего понимания рисков возникновения послеоперационных осложнений, что безусловно отрицательно влияет на качество жизни наших пациенток.

Также обращает на себя внимание, что по данной теме крайне редко встречаются работы по сравнению одномоментной и отсроченной реконструкции молочной железы, влияние лучевой терапии на принятие решения в пользу этапности применения того или иного метода реконструкции молочной железы. Также, отсутствуют обобщенные данные о применении АДМ или сетчатых имплантатов у больных раком молочной железы на достаточном клиническом материале с целью укрытия нижнего склона эндопротеза, а также нет четкого алгоритма в выборе препекторальной реконструкции молочной железы с использованием различных видов силиконовых эндопротезов.

Поэтому, оценка различных вариантов реконструкции у больных РМЖ на различных этапах комбинированного/ комплексного лечения с целью выработки алгоритма действий для достижения наилучших эстетических результатов и высокого уровня качества жизни без влияния на канцерогенез бесспорно является актуальным вопросом для онкологов - маммологов.

Литература.

1. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2018. *Int. J. Cancer.* 2019. 136(5). p. 359–86.
2. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2012 года (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2019. - 250 с.
3. З.Байчоров Э.А., Зирияходжаев А.Д., Пржедецкий Ю.В. и др. Функционально-щадящие реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы. Обзор литературы. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2020. Т. 20. № 1. С. 45-59.
4. American Society of Plastic Surgeons, 2020 <https://www.plasticsurgery.org/> [интернетресурс].
5. Cuomo R. Submuscular and pre-pectoral ADM assisted immediate breast reconstruction: A literature review / R. Cuomo // *Medicina (Lithuania)*. - 2020. - V. 6 (56). -P.256.
6. Donnely E. Breast Reconstruction with a Tissue Engineering and Regenerative Medicine Approach (Systematic Review) / E. Donnely, M. Griffin, P.E. Butler // *Annals of Biomedical Engineering*. - 2020. - V. 48. (1).-P.9-25
7. Spiegel A.J. Twenty years of breast reconstruction: Past, present, and future/ A.J. Spiegel, K. Kania, K.L. Hamilton // *Breast Journal*. 2020 special issue. - 2020. - V. 1 (26).- P.39-41.
8. Власова М.Ю., Зирияходжаев А.Д., Решетов И.В. и др. Препекторальная установка полиуретанового имплантата после подкожной мастэктомии у больных раком молочной железы // *Research'nPracticalMedicineJournal*.-2020- N. 7 - №. 3.-С.44-47.
9. Nahabedian M.Y. Innovations and advancements with prosthetic breast reconstruction/ M.Y. Nahabedian // *Breast Journal*. - 2018. - V. 4 (24). - P. 586–591.
10. Зирияходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В. и др. Одномоментная реконструкция молочной железы и послеоперационная лучевая терапия: развитие капсулярной контрактуры // *Вопросы онкологии*.- 2019. - №.3. -С. 374-385.
11. Мошуров И.П., Михайлов А.А., Васильев М.Б. Одномоментная реконструкция молочной железы с использованием экспандера-импланта Becker 35, как ранний этап реабилитации больных раком молоч-

- ной железы, перенесших мастэктомию// Research'n Practical Medicine Journal. - 2018. - № Спецвыпуск 2 (5). - С. 213.
12. Nahabedian M.Y. Innovations and advancements with prosthetic breast reconstruction// Breast Journal. - 2018. - V. 4 (24). - P. 586–591.
 13. Panchal H. Current trends in postmastectomy breast reconstruction/ H. Panchal, E. Matros// Plastic and Reconstructive Surgery. - 2017.- V. 5S (140).- P. 7S-13S.
 14. Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Федоркевич И.В. и др. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы с использованием имплантов/ О. Н. Ганусевич, Т. Н. Нестерович, И. В. Федоркевич [и др.]// От фундаментальных знаний к тонкому владению скальпелем.- 2019- №4.- С. 47-49.
 15. Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В. и др. Применение титанированных сетчатых имплантатов в реконструктивной хирургии рака молочных желез/ А. Д. Зикиряходжаев, // Поволжский онкологический вестник. - 2016. - Т. 1. - С. 42–49.
 16. Зикиряходжаев А.Д., Ермощенко М.В. и др. Опыт применения силиконовых имплантатов Mentor при реконструкции молочной железы по поводу рака в 2015 г.// Поволжский онкологический вестник. – 2015 -№12.- С. 38-40.
 17. Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report/ H. Holmstrom// Scand J PlastReconstr Surg. – 1979.- V.13.- P.423–427.
 18. O'Halloran N. Trends in breast reconstruction practices in a specialized breast tertiary referral centre/ N. O'Halloran // BJS Open. - 2017.- V. 5 (1).-P.
 19. Albert H. C. A review of the use of silicone implants in breast surgery/ H.C. Albert, G. Ramon Garza III, S. P. Povoski// Expert Review of Medical Devices - 2016 – P.1-2.
 20. American Society for Reconstructive Microsurgery, 2020 <https://www.microsurg.org/> [интернетныйресурс].
 21. Nelson J.A., Sobti N., Patel A. et al. The Impact of Obesity on Patient-Reported Outcomes Following Autologous Breast Reconstruction. Ann Surg Oncol. 2020 Jun;27(6):1877-1888. doi: 10.1245/s10434-019-08073-5. Epub 2019 Dec 6.
 22. Brauman D. Textured Breast Implants and Spherical Capsular Contracture. Aesthet Surg J. 2018 Oct 15;38(11):NP178-NP179. doi: 10.1093/asj/sjy136.
 23. Байчоров Э.А., Зикиряходжаев А.Д., Пржедецкий Ю.В. и др. Реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы с использованием ацеллюлярногодермального матрикса и синтетического имплантата./ - Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020;9(4): С.25-31
 24. Ismagilov A. Small refinements in breast reconstruction: A technique for inframammary fold creation/ A. Ismagilov, A. Vanesyan, I. Kamaletdinov// Gland Surgery. - 2017. – V. 2 (6).-P.1-9.
 25. Panchal H. Current trends in postmastectomy breast reconstruction/ H. Panchal, E. Matros// Plastic and Reconstructive Surgery. - 2017.- V. 5S (140).- P. 7S-13S.
 26. Yuce Sari S, Guler OC, Gultekin M, et all. Radiotherapy After Skin-Sparing Mastectomy and Implant-Based Breast Reconstruction. Clin Breast Cancer. 2019 Oct;19(5):e611-e616. doi: 10.1016/j.clbc.2019.04.002. Epub 2019 Apr 11.
 27. Rocco N, Catanuto G, Nava MB. Radiotherapy and breast reconstruction. Minerva Chir. 2018 Jun;73(3):322-328. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07615-0. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29366315 Review.
 28. Cordeiro P.G. et al. What Is the Optimum Timing of Postmastectomy Radiotherapy in Two-Stage Prosthetic Reconstruction: Radiation to the Tissue Expander or Permanent Implant? PlastReconstr Surg. 2015.135(6). P.1509–17.
 29. Sekiguchi K. Controversies in the role of postmastectomy radiotherapy in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes and safety of integrating radiotherapy and breast reconstruction. Breast Cancer. 2017 Jul;24(4):493-495. doi: 10.1007/s12282-017-0788-6. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28616687 No abstract available.
 30. Doherty C, Pearce S, Baxter N et all. Trends in immediate breast reconstruction and radiation after mastectomy: A population study. BreastJ. 2020 Mar;26(3):446-453. doi: 10.1111/tbj.13500. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31531928
 31. Thorarinsson A. et al. A retrospective review of the incidence of various complications in different delayed breast reconstruction methods // Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery. 2016. № 1 (50). С. 25–34.
 32. George E. Naoum Single Stage Direct-to-Implant Breast Reconstruction Has Lower Complication Rates Than Tissue Expander and Implant and Comparable Rates to Autologous Reconstruction in Patients Receiving Postmastectomy Radiation Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Mar 1;106(3):514-524. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.008.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАРУШЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ ИМПЛАНТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хакимова Ш.Г.^{1,2}, Зирияходжаев А.Д.², Рассказова Е.А.², Хакимова Г.Г.^{1,3}

Ташкентского педиатрического медицинского института¹, Московский научно-исследовательский онкологический институт им.П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Минздрава России², Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии³

Впервые эндопротезирование молочных желез было выполнено в 1962 году в США Френком Джероу и Томасом Крониним. В настоящее время, значение силиконовых имплантов в эстетической и реконструктивной хирургии тяжело переоценить. Однако, несмотря на безопасность современных силиконовых имплантов, сохраняется вероятность возникновения осложнений после эндопротезирования молочных желез. К наиболее распространенным специфическим осложнениям относят: возникновение капсулярной контрактуры, разрыв импланта, косметические деформации и пролежни. По данным мировой литературы, частота возникновения разрывов силиконовых имплантов варьирует от 10 до 14% [1]. В данной статье описывается клинический случай пациентки 1971г.р., у которой при контрольном обследовании спустя 16 и 18 лет после двусторонней аугментационной маммопластики текстурированными силиконовыми имплантами диагностируется рак левой молочной железы и разрыв импланта правой молочной железы соответственно.

Ключевые слова: рак молочной железы, имплант, эндопротезирование.

СУТ БЕЗИ ИМПЛАНТИНИ БУЗИЛИШИНИНГ КЛИНИК ХОЛАТИ

Биринчи марта сут безини эндопротезлаш 1962 йилдан АҚШда Франк Геров ва Томас Кронин томонида амалга оширилди. Хозирги вақтда эстетик ва реконструктив жаррохликда силикон имплантларининг аҳамиятини юқори баҳолаш қийин. Бироқ замонавий силикон имплантларининг хавфсизлиги қарамай, сут безларини алмаштиришдан кейин асоратлар эҳтимоли сақланиб қолмоқда. Энг кенг тарқалган ўзига хос асоратлар қаторига капсула контрактураси, имплантнинг ёрилиши, косметик деформациялар ва босим яралари киради. Жаҳон адабиётига кўра, силикон имплантларининг ёрилиши билан касалланиш 10 дан 14% гача ўзгариб туради [1]. Ушбу мақола 1971 йилда туғилган беморнинг клиник ҳолати тасвирланган бўлиб, унда кузатув текширувида 16 ва 18 йил ўтгач, текстуралли силикон имплантлари билан маммопластикадан сўнг, чап кўкрак беги саратони ва ўнг кўкрак имплантини ёрилиши аниқланди.

Калит сўзлар: сут беги саратони, имплант, эндопротезлаш.

CLINICAL CASE OF DISORDER OF INTEGRITY OF BREAST IMPLANT

For the first time, endoprosthetics of the mammary glands was performed in 1962 in the United States by Frank Gerow and Thomas Cronin. Currently, the importance of silicone implants in aesthetic and reconstructive surgery is difficult to overestimate. However, despite the safety of modern silicone implants, the likelihood of complications after breast arthroplasty remains. The most common specific complications include capsular contracture, implant rupture, cosmetic deformities, and pressure ulcers. According to the world literature, the incidence of silicone implant ruptures varies from 10 to 14% [1]. This article describes a clinical case of a patient born in 1971, in which, at follow-up examination 16 and 18 years after bilateral augmentation mammoplasty with textured silicone implants, left breast cancer and rupture of the right breast implant were diagnosed, respectively.

Key words: breast cancer, implant, endoprosthetics.

Клинический случай. Пациентка Т., 1971 г.р. в октябре 2017 года обратилась в МНИОИ им. П.А.Герцена, где диагностирован рак левой молочной железы, IIA стадия pT1N1MoG2, люминальный тип В, Her2-негативный. В анамнезе в 2002 году по поводу гипоплазии иптоза молочных желез после лактации пациентке выполнена двусторонняя аугментационная маммопластика текстурированными силиконовыми имплантами McGhan 300 см³ (рис.1).

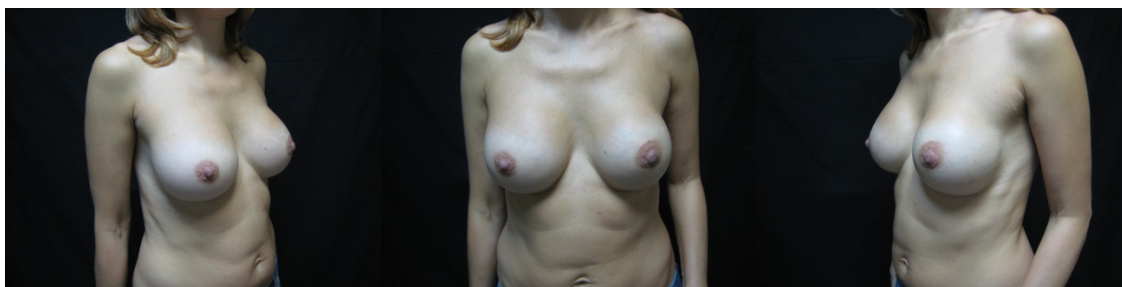


Рис.1 Пациентка после аугментации молочных желез (вид сбоку справа и слева, вид спереди)

Решением консилиума, на первом этапе 28.11.2017 года больной выполнена радикальная подкожная мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией эндопротезом PolytechReplicon 20736-445. При плановом гистологическом исследовании №14291-309/оп: опухолевый узел 1,5x0,8x1,3 см представлен инфильтративным раком молочной железы без признаков специфичности, 2 степени злокачественности (7 баллов). В краях резекции без опухолевого роста. В 1 из 8 исследованных лимфатических узлов - метастаз рака без признаков специфичности, с выходом за пределы капсулы узла, в остальных гистиоцитоз синусов, очаговое жировое замещение лимфоидной ткани. ИГХ:ER-8,PR-8, Her2/neu-0, Ki67-38% - люминальный тип В, Her2-негатив-

ный. Решением консилиума с участием хирурга, химиотерапевта и радиолога, пациентке рекомендовано лечение: адьювантная химиотерапия по схеме 4AC+4T, дистанционная лучевая терапия на область левой молочной железы РОД 2,5 Гр, СОД 50 Гр, на пути регионарного лимфооттока РОД 2,5 Гр, СОД 45 Гр, гормональная терапия тамоксифеном (по настоящее время). В мае 2019 года в связи с появлением боли и деформации контура левой молочной железы: клиническая ситуация расценена как капсулярная контрактура по Бейкеру III степени (рис.2). Решением консилиума 26.06.19 года выполнена замена полиуретанового импланта левой молочной железы на текстурированный эндопротез MENTOR CPG 332 495cc.



Рис.2 Пациентка через 1,5 года после подкожной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией эндопротезом (вид сбоку справа и слева, вид спереди)

В области реконструированной левой молочной железы интраоперационно диагностирована гематома в объеме 100 мл. После замены импланта и удаления гематомы кон-

сервативное лечение проведено дициноном. Вид пациентки после реэндопротезирования левой молочной железы (рис.3).

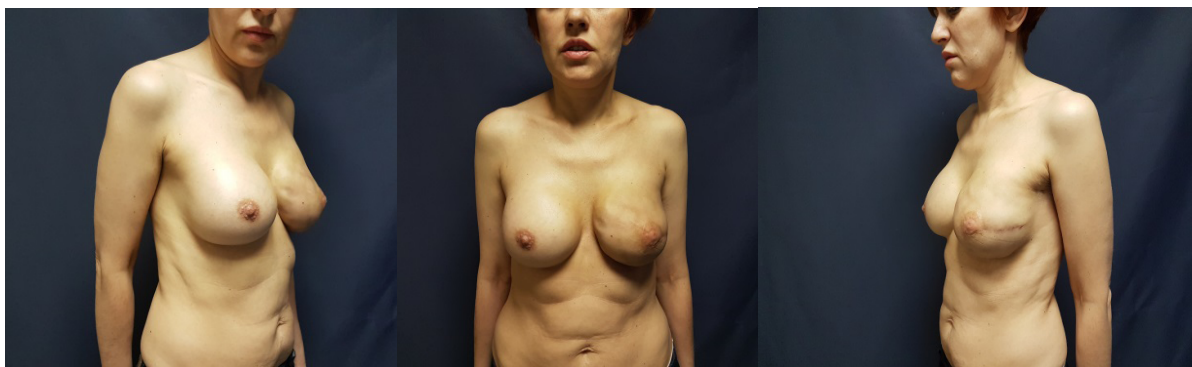


Рис.3 Пациентка после реэндопротезирования левой молочной железы через 3 месяца (вид сбоку справа и слева, вид спереди)

При очередном контрольном обследовании, по данным ПЭТ-КТ от 23.09.2019: в пра-

вой молочной железе имплант деформирован, местами с нарушением целостности, рекомен-

довано УЗИ. На момент исследования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ очагов патологического метаболизма неопластического характера не выявлено (рис.4).

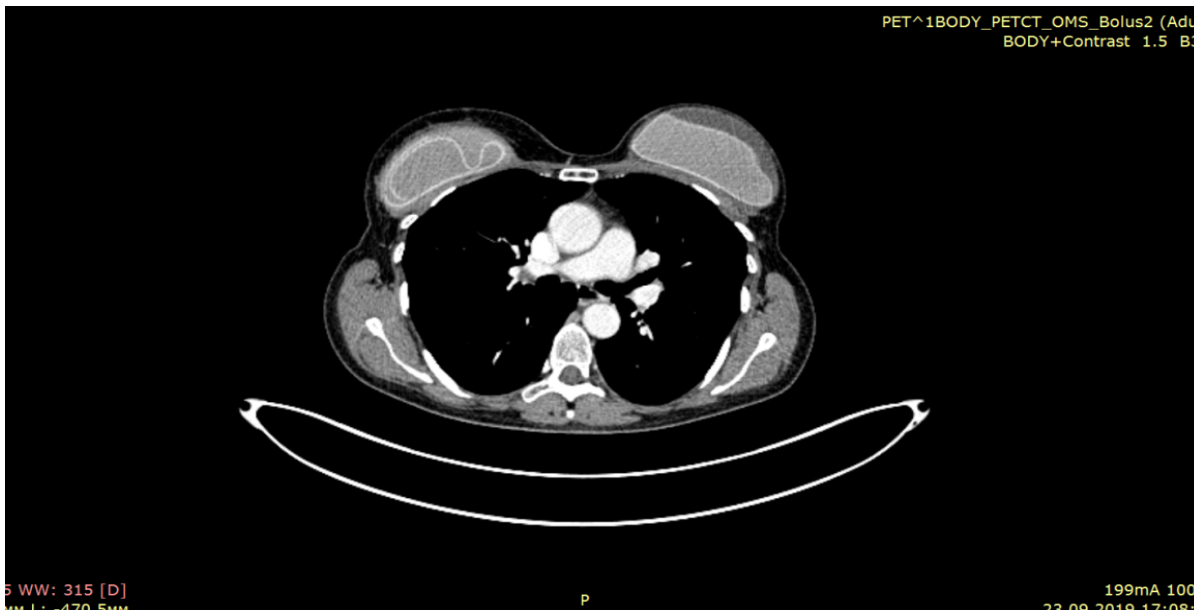


Рис.4 Разрыв импланта правой молочной железы

При обращении жалоб пациентка не предъявляла. При осмотре: молочные железы симметричные; на коже обеих молочных желез послеоперационные рубцы: справа горизонтальный рубец в области субмаммарной складки; слева - горизонтальный рубец в области субмаммарной складки и периареолярный рубец с продолжением по границе наружных квадрантов. При пальпации обеих молочных желез сторон узловые образования не опре-

деляются. В обеих подмышечных областях увеличенные лимфатические узлы не пальпируются. По данным УЗИ молочных желез от 24.09.2019: в подмышечных лимфоузлах без патологии. В правой молочной железе эндопротез с дефектами целостности в разных местах в пределах ложной капсулы. Заключение: картина нарушения целостности протеза в нескольких местах в правой молочной железе (рис.5).

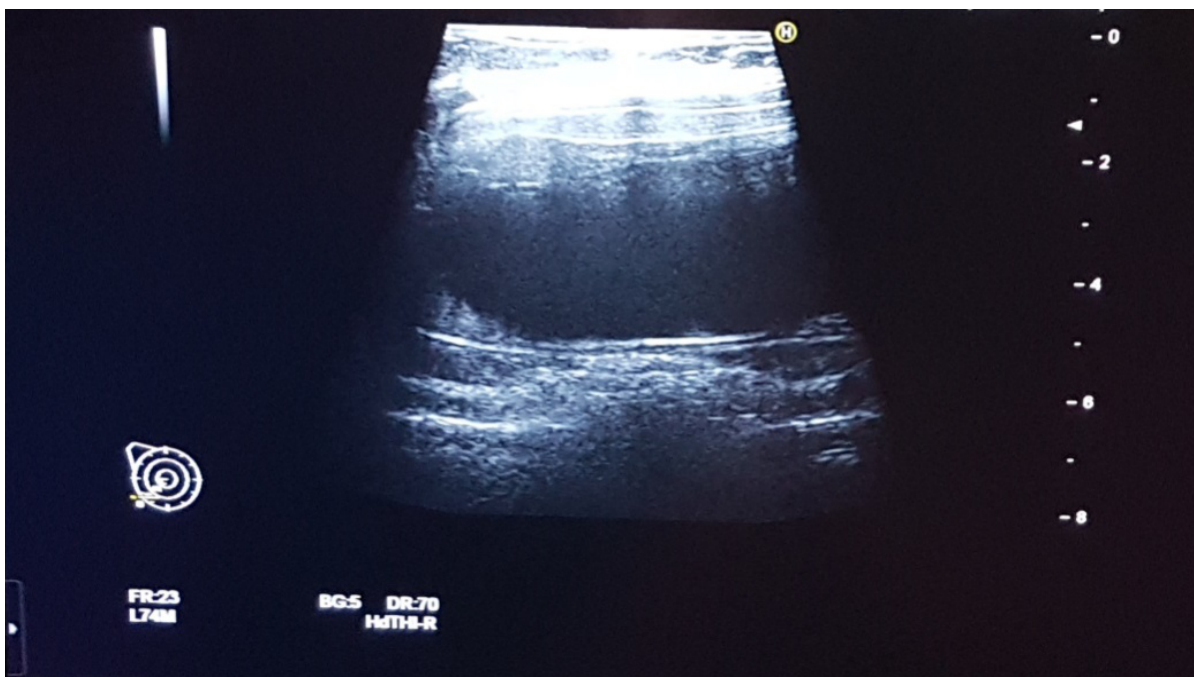


Рис.5 Разрыв импланта по данным УЗИ

С учетом данных инструментальных методов диагностики, принято решение о выполнении замены импланта правой молочной железы. 11.11.2019 г. пациентке выполнена замена

импланта правой молочной железы на mentor 330 cc срг 312. Для лучшего доступа к импланту выбран периареолярный кожный разрез (рис.6).

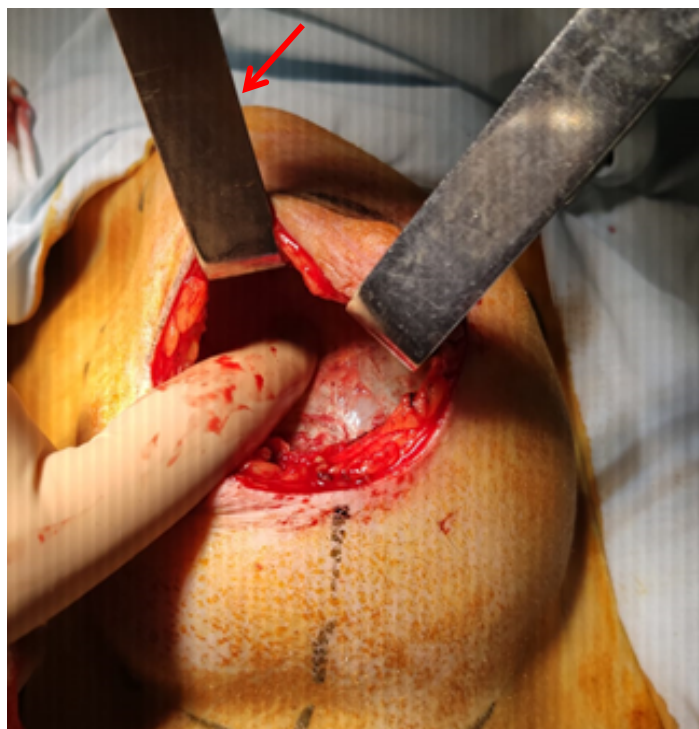
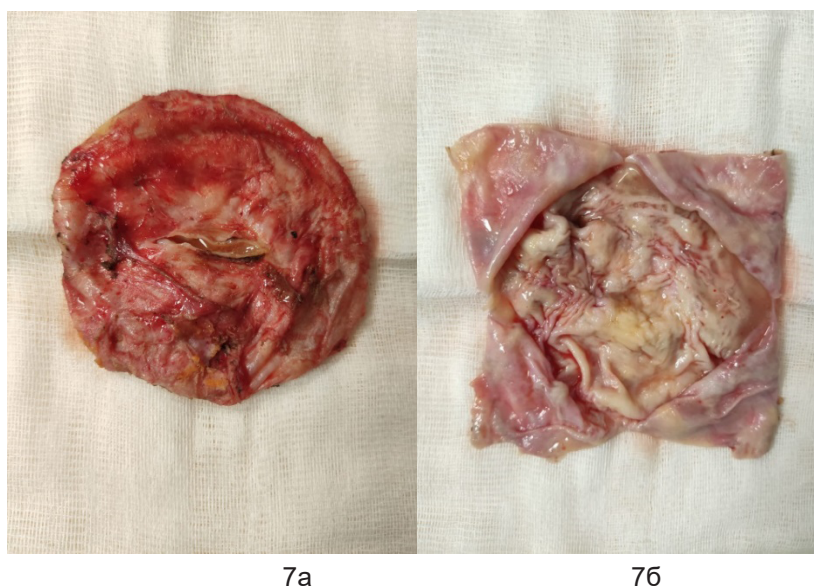


Рис.6. Периареолярный кожный разрез

При ревизии: имплант установлен субмускулярно; целостность капсулы импланта не нарушена, отсутствует экстракапсулярный вы-

ход гелевого содержимого импланта. Имплант удален в пределах капсулы (рис.7).



7а

7б

Рис.7: а)Капсула импланта; б) Капсула импланта на разрезе
Капсула импланта рассечена, в результате чего отмечен выход гелевого содержимого. Гель удален. Выполнена капсулэктомия. Установлен текстурированный силиконовый имплант.

В заключение надо отметить, что за 2 года пациентке выполнено три хирургических вмешательства на ранее аугментированных молочных железах: 1) подкожная мастэктомия слева с эндопротезированием, 2) замена эндопротеза слева из-за возникновения капсулярной контрактуры после лучевой терапии,

3) замена эндопротеза справа из-за разрыва импланта.

С помощью имплантов разного объема удалось добиться симметрии молочных желез и добиться хорошего косметического эффекта с хирургической точки зрения (рис.8).

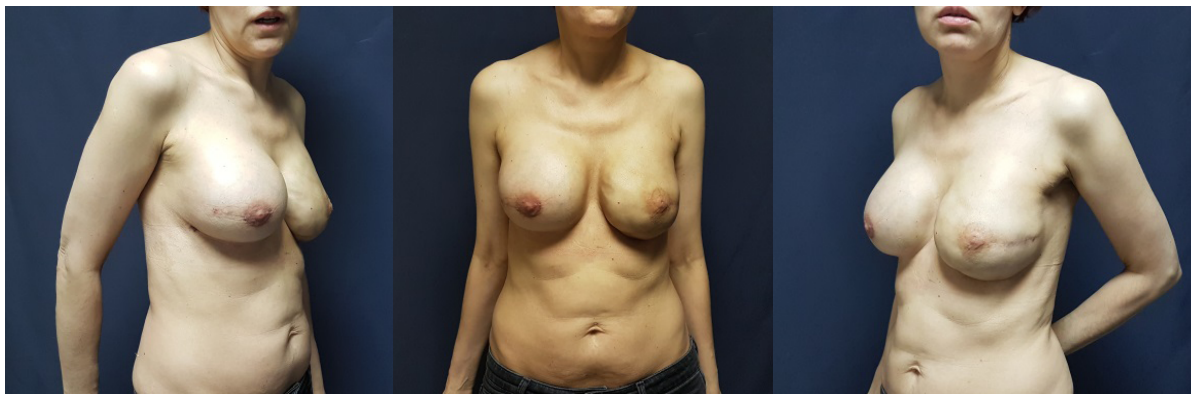


Рис.8. Пациентка через 3 недели после реэндопротезирования справа (вид сбоку справа и слева, вид спереди).

Пациентка реабилитирована после рака левой молочной железы. В настоящее время, данных за рецидив и отдаленное метастазирование не выявлено.

В настоящее время в развитых странах Европы и США для аугментационной маммопластики используются только силиконовые эндопротезы с текстурированной поверхностью [2]. Доминирующее место в зарубежной медицинской литературе среди осложнений эндопротезирования молочных желез занимают сообщения о разрывах имплантатов [3,4]. По данным С.М. Goodman и соавт. (1998) сообщают, что средняя продолжительность жизни имплантата равна 16,4 годам, поэтому через 10 лет после операции количество поврежденных имплантатов составило 20,9%, а через 15 лет – 51,3%, т.е. вероятность разрыва увеличивается по мере «старения» имплантата [5,6]. Из этого следует, что со временем силиконовые протезы теряют прочность и чаще рвутся с перемещением силиконового геля в ткани молочной железы, это сопровождается явлениями хронического воспаления и формированием силикогранулемы или силикономы [7,8]. В результате различных видов маммопластик,

в том числе и косметического характера нередко развиваются различные осложнения, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [9].

В настоящее время, для визуализации имплантов молочных желез используют различные лучевые методы диагностики, где наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают КТ-маммографии (98,4%;98,9%), МР-маммографии (77,0%;80,4%) и ПЭТ-КТ [10]. В 2017 г. опубликован широкий обзор разрывов имплантов молочных желез (Mentor, Allergan, Silimed), по данным которого частота возникновения разрывов после аугментации варьировала от 1,1 до 11,6%, от 2,8 до 35,4% после реконструкции молочных желез [11]. К вероятным этиологическим факторам относят травматизацию (прямая травма груди и грудной стенки, использование компрессионной техники при выполнении рентгеновской маммографии), спонтанный разрыв в результате «старения» импланта, повреждение импланта во время операции. Данный клинический случай подтверждает необходимость онконастороженности врачей общей практики.

Литература.

1. Rochira D., Cavalcanti P., Ottaviani A., Tambasco D. Longitudinal Ultrasound Study of Breast Implant Rupture Over a Six-Year Interval. *Annals of Plastic Surgery* 2016, 76(2), 150–154.
2. Ersek R.A. Textured silicone breast implants (correspondence). *Plast. Reconstr. Surg.* 1995; 95 (4): 771–772.
3. Beekman W.H., Feitz R., Hage J.J., Mulder J.W. Life span of silicone gel-filled mammary prosthesis. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997; 100 (7): 1723–1726.
4. Zambacos G.J., Molnar C., Mandrekas A.D. Silicone lymphadenopathy after breast augmentation: case reports, review of the literature, and current thoughts. *Aesth. Plast. Surg.* 2013; 37 (2): 278–289.

5. Bronz G. How reliable are textured implants used in breast surgery? A review of 510 implants. *Aesth. Plast. Surg.* 1999; 23 (6): 424–427.
6. Goodman C.M., Cohen V., Thornby J., Netscher D. The life span of silicone gel breast implants and a comparison of mammography, ultrasonography, and Magnetic Resonance imaging in detecting implant rupture: a metaanalysis. *Ann. Plast. Surg.* 1998; 41 (6): 577–585.
7. Helbich T.H., Wunderbaldinger P., Plenk H. et al. The value of MRI in silicone granuloma of the breast. *Eur. J. Radiol.* 1997; 24: 155–158.
8. Aktouf A., Auquit A., C. et al. Breast augmentation by Poly Implant Protheses silicone implants: retrospective study about 99 patients. Rupture analysis and management. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2012; 57 (6): 558–566.
9. Brown S. L., Todd J. F., Luu H. M. Breast implant adverse events during mammography: reports to the Food and Drug Administration // *Journal of women's health.* – 2004. – Vol. 13. No 4. – P. 371–378.
10. Терновой С.К., Абдураимов А.Б. Возможности современных методов лучевой диагностики в оценке состояния силиконового имплантата и окружающих его тканей после увеличивающей маммопластики // *Кубанский научный медицинский вестник*, 2010, 6 (120), 139-147.
11. Hillard C., Fowler J.D., Barta R., Cunningham B. Silicone breast implant rupture: a review. *Gland Surgery*, 2017 6(2), 163–168.

ЭКСТРАКРАНИАЛЬНАЯ МЕНИНГИОМА ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

(случай из практики)

Абдурахманов О.Б., Нишанов Д.А., Худаёров М.С., Хамидов С.Ю., Хатамов Ш.Н.,
Мадаминов А.Ю., Абдикаримов А.Х.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
онкологии и радиологии.

Описания эктопических менингиом, растущих на лицевой области единичны. Представлено клиническое наблюдение периостальных менингиом данной области. Рассмотрено уточнение диагноза эктопических менингиом которое представляет определенные сложности. Представлен рациональный алгоритм диагностики. Даны рекомендации по лечению. Приведен обзор литературы по представленному случаю.

Ключевые слова: экстракраниальная менингиома, гистология, иммуногистохимия, Ki67.

ЮЗ СОҲАСИ ЭКСТРАКРАНИАЛ МЕНИНГИОМАСИ

Мақолада периостал менингиома ташхиси билан амалиётдан олинган ходиса батафсил келтириб ўтилган. Бунда, ўзига хос диагностик қийинчиликларга сабаб бўлувчи эктопик менингиоманинг ташхисот усуллари кенг ёритилган. Мазкур хасталикка алоқадор бўлган рационал текшириш алгоритмлари келтириб ўтилган ҳамда даволаш бўйича тавсиялар берилган. Келтирилган касаллик бўйича адабиётлар шарҳи кенг таҳлил қилинган.

Калит сўзлар: экстракраниал менингиома, гистология, иммуногистохимия, Ki67.

EXTRACRANIAL MENINGIOMA OF FACIAL REGION

Descriptions of ectopic meningiomas growing on the facial area are sporadic. We present the case of periosteal meningiomas of above mentioned area with the literature review. We analyzed the clarification of diagnosis of ectopic meningiomas which presents some difficulties. The rational diagnostic guidelines are presented in our article. The treatment guidelines are given.

Key words: extracranial meningioma, histology, immunohistochemistry, Ki67.

Менингиомы составляют большую группу опухолей центральной нервной системы, с распространенностью от 18% до 20% всех внутречерепных новообразований [1]. Менингиомы больших полушарий головного мозга в 16—43,6% случаев вызывают локальные изменения в костях черепа [2, 3, 4].

Отдельную группу представляют эктопические менингиомы: эпидуральные, интра-оссальные, периостальные и прочие локализации в пределах головы и шеи. Согласно данным литературы, 68% эктопических менингиом поражают кости свода черепа [5]. В редких случаях (<2%) они проявляются как экстракраниальная опухоль, чаще всего в области головы и шеи, особенно в синоназальном тракте, ухе и височной кости, а также волосистой части головы. Гистопатологический диагноз обычно прост; однако диагноз может создавать проблемы в этих неожиданных местах, где дифференциальный диагноз включает, среди прочего, параганглиому, карциному, меланому, шванному и обонятельную нейробластому [6].

Эти менингиомы редко диагностируются до операции и обычно трактуются как первичные или вторичные опухоли костей черепа [7]. В настоящем сообщении представлено наблюдение периостальной менингиомы с гиперостозом, возникшей в месте локальной

травмы головы. В отечественной литературе этой группе менингиом не уделено должного внимания, в то время как в иностранных публикациях подобные сообщения появляются регулярно.

Материал и методы. Популяция исследования. Запись пациента с первичной экстракраниальной менингиомой была получена в 2020 году из регистров Регистра опухолей головы и шеи, Регистра мягких тканей РС-НПЦОиР Узбекистана. Материалы в файлах были дополнены обзором демографических данных пациентов, историей болезни, хирургической патологии и оперативных отчетов, службами онкологических данных, записями реестра рака, а также письменными анкетами или устным общением с лечащим врачом (ами). Табулированные данные последующего наблюдения включали информацию о местонахождении первичного очага, конкретных используемых методах лечения и текущем статусе заболевания и пациента. Степень резекции определялась как частичная (P) или полная резекция (GTR) на основании информации, закодированной в лечебном учреждении. Это клиническое исследование было проведено в соответствии со всеми законодательными актами, директивами и руководящими принципами свода правил здравоохранения Республики Узбекистан в отношении людей, уча-

ствующих в исследовании.

Патологическое исследование. Наблюдения за макроскопической патологией, отмеченные в этом исследовании, были собраны из отдельных общих описаний новообразований, предоставленных участвующими патологами. В данном случае опухолевая ткань состояла из фиксированных формалином, рутинно обработанных и залитых в парафин хирургических образцов. Слайды, окрашенные гематоксилином и эозином, из всех случаев были рассмотрены для подтверждения диагноза менингиомы всеми четырьмя нейрохирургами (EJR, JPB, GDS и HM) и оториноларингическим патологом (LDRT), первоначально независимо, после чего была проведена консилиум по любому вопросу. случай, который вызвал диагностическое дифференциальное рассмотрение или был опухолью II или III степени. Менингиомы оценивались и классифицировались в соответствии с Всемирной организацией здравоохранения за 2000 и 2007 годы. Гистопатологические особенности, позволяющие прогнозировать рецидив менингиомы после субтотальной резекции [8].

Митозы подсчитывали, исследуя 10 полей высокой мощности (HPF) для каждой опухоли в области наивысшей клеточности и определяя среднее число на 10 HPF. Поражения считались атипичными, если они обладали скоростью митоза более четырех на 10 полей высокой мощности (2,5 мм²).

[9] и / или имел по крайней мере три из следующих гистологических признаков: гиперцеллюлярность, рост опухолевых клеток в листах, выступающие ядрышки, некроз и образование мелких клеток [10].

Иммунофенотипический анализ был проведен в этом случае с использованием стандартизованного авидин-биотинового метода с использованием фиксированных формалином и залитых парафином срезов толщиной 4 мкм. В каждом случае анализ проводился на одном репрезентативном блоке. При необходимости протеолитический поиск антигена выполняли с предварительным перевариванием в течение 3 минут с 0,05% протеазой VIII в 0,1 M фосфатном буфере при pH 7,8 при 37 ° C. Усиление антигена (восстановление) выполняли, при необходимости, с использованием фиксированной формалином, залитой парафином ткани, обработанной забуференным раствором лимонной кислоты и нагретой в течение 20 минут в калиброванной микровол-

новой печи. После этого срезы охлаждали при комнатной температуре в буферном растворе лимонной кислоты в течение 45 минут перед продолжением процедуры. Стандартные положительные и отрицательные (сывороточные) контроли использовались повсюду. Реакции антител классифицировались как слабое (1+), умеренное (2+) и сильное (3+) окрашивание, и фракция положительных клеток определялась путем деления процентного содержания положительных клеток на четыре группы: <10%, 10–50%, 51–90% и > 90%. Для количественной оценки процента окрашивания ядер Ki-67 вручную подсчитывали не менее 500 опухолевых клеток; три отдельных подсчета были выполнены в области опухоли с наибольшим ядерным окрашиванием, и был рассчитан средний процент положительно окрашенных ядер.

Клиническое наблюдение. Больная Х.Г., 49 лет, госпитализирована в отделение «Опухоли головы и шеи» РСНПМЦОиР МЗ РУз 16 ноября 2020 г. с жалобами на наличие опухолевидного образования в области переносицы, отечность век справа, слезоточивость правого глаза (рис. 1). Считает себя больной с июля 2020 года, причину не связывает. В начале заболевания больная отметила припухлость в области переносицы, к которой присоединилась отечность век справа, слезоточивость правого глаза.

Состояние на момент госпитализации удовлетворительное. В области переносицы определяется опухолевидное образование костной плотности, слабо болезненное при пальпации, не связанное с кожными покровами, размерами 3.5 × 3.0 × 1.0 см. В неврологическом статусе без особенностей. Зрительные функции в пределах возрастных изменений.

МСКТ (23.06.2020) – В мягких тканях параорбитально-носовой области определяется инфильтрат неправильной формы с нечеткими неровными контурами размерами 1.5x2.0x2.0 см, относительно однородной структуры плотностью +30+45 едН, задний контур которого тесно прилежит к костям решетчатой пазухи с наличием костного дефекта 0.4 см. Заключение: МСКТ признаки инфильтрата (объемное образование?) в мягких тканях параорбитально-носовой области справа. Субтотальное содержимое а решетчатой и лобной пазухи с обеих сторон. Изменения в лобной кости справа (Рис. 1.).

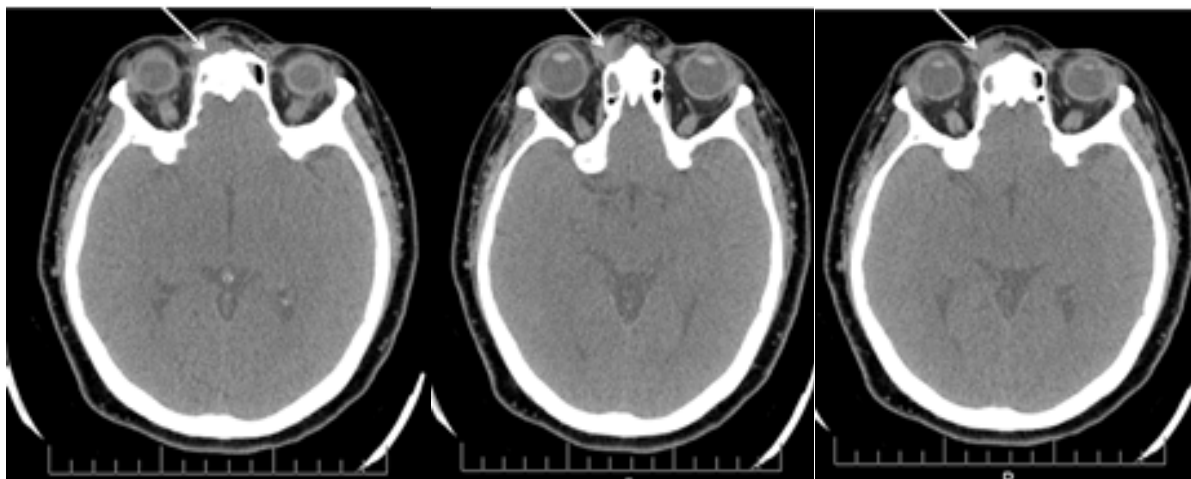


Рис. 1. МСКТ признаки инфильтрата (объемное образование?) в мягких тканях параорбитально-носовой области справа.

УЗИ (17.10.2020) – шейные справа лимфа узлы размерами 16x7x8 мм, слева размерами 8,5x4,2 мм, однородной структуры. Подключичные и надключичные лимфа узлы не увеличены, четкой кортикомедуллярной дифференциацией умеренной васкуляризацией. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей (19.10.2020) – подвздошные и бедренные вены и их ветви в пределах визуализации без структурных изменений. Просветы сосудов не деформированы, не сужены. Эластичность стенок сохранена, при компрессии датчиком просвет закрывается полностью. Клапаны вен состоятельны. Гемодинамические показатели в пределах нормы. В просвете подвздошных, бедренных, подколенных и глубоких вен конечностей признаков тромбообразований не наблюдается. ЭхоКГ (19.10.2020): Общая и регионарная сократимость ЛЖ не нарушены. Гипертрофия ЛЖ. Клапаны и перегородки сердца интактные. Полости сердца не расширены, тромбов и образований не выявлены. Дистрофические изменения миокарда. Р-скопия грудной клетки (17.10.2020) – без патологии.

Лабораторные показатели (19.10.2020): Нв-128г/л., Эр-4,78., лейкоцит-5,9., мочеви-на-3,7., общий белок -59.7., АЛТ-53, глюкоза-5,6., альбумин-37.0. Общий анализ мочи: лейкоциты 6-7., СПИД, RW, HCV, HbS (отр)., группа крови O (I) Rh⁺”.

Была произведена трепанационная биопсия (06.10.2020), гистологическое заключение: фиброзно-мышечная ткань (№28886/20).

Тонкоигольное аспирационное цитологическое исследование (05.10.2020), заключение: эпителиальные клетки с пролиферацией (№1945ц/20).

Операция 20 ноября 2020 г.: удаление опухоли параорбитально-носовой области. В ходе операции обнаружен мягкотканый компонент опухоли, расположенный субпериостально, с незначительной деструкцией наружной компактной пластинки, распространенными реактивными изменениями кости исключительно в пределах диплоического слоя по типу его склерозирования, без отчетливых изменений структуры внутренней компактной пластинки. Опухоль с выраженной васкуляризацией вращалась в надкостницу, но не распространялась на кожу и прилежащие ткани (Рис. 2.).

Опухоль размерами 3.5x3x1.0 см и имела псевдокапсулу. При ревизии прорастание опухоли в ткани глазницы не выявлено. Опухоль была удалена в едином блоке. Расстояние от края резекции до макроскопически видимой опухоли составляло 1.0-2.0 см. Течение п/о периода обычное. Заживление первичное. Выписан на 10-й день после операции без осложнений. На протяжении последующего наблюдения особых жалоб не предъявляет.

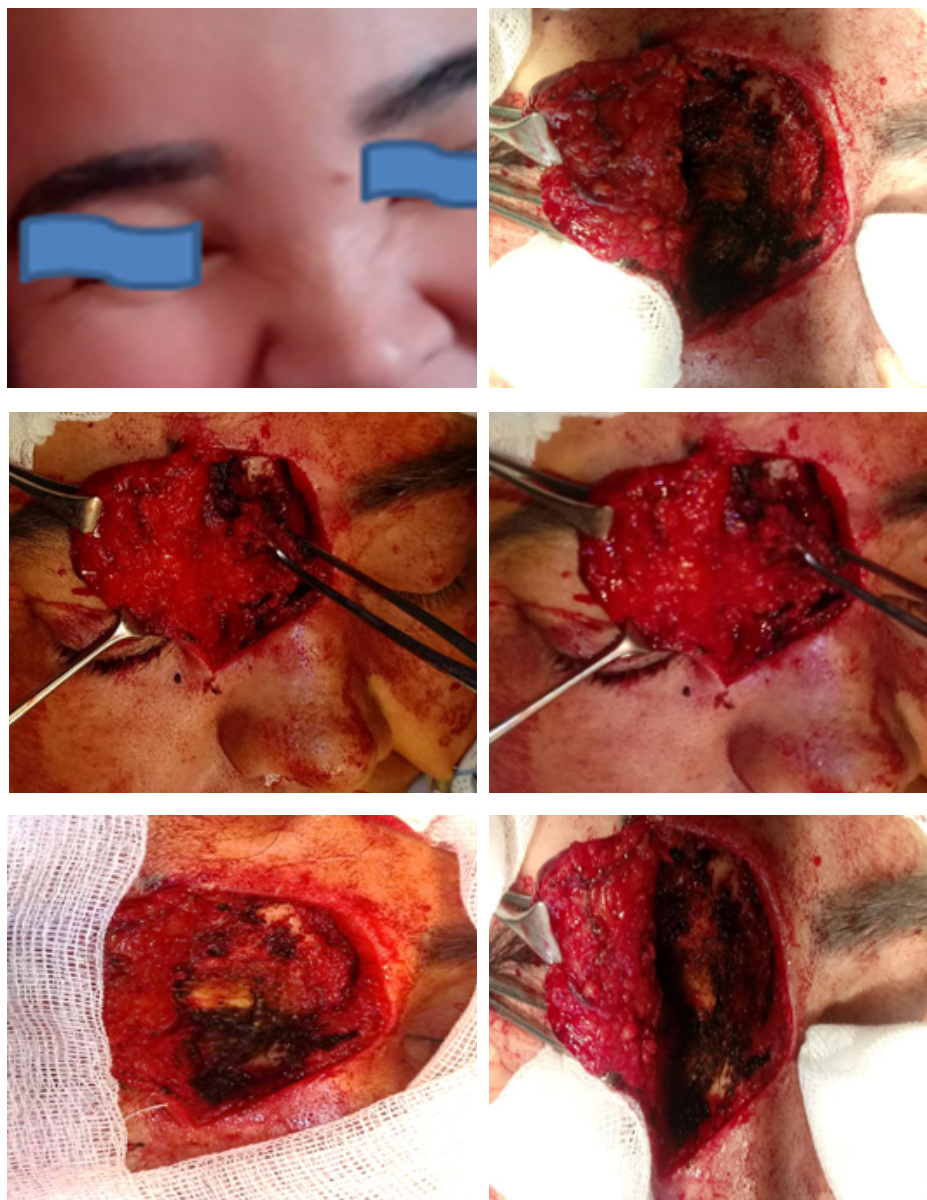


Рис. 2. Удаление опухоли параорбитально-носовой области справа.

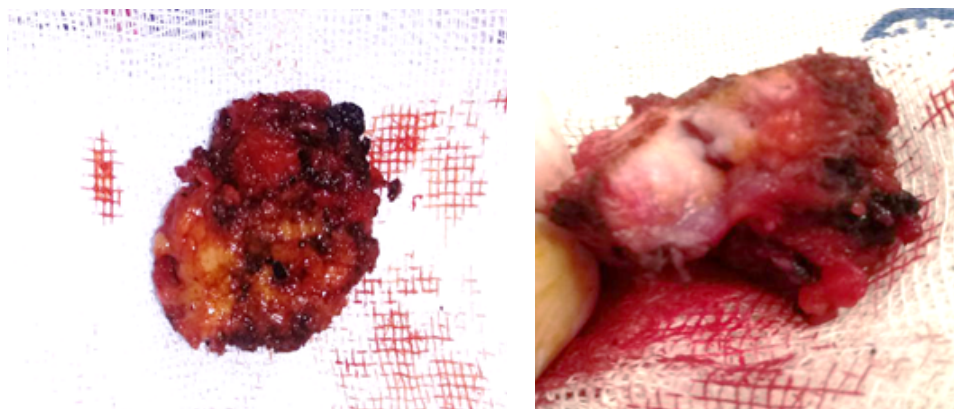


Рис. 3. Макропрепарат менингиомы
Гистологическое заключение: № 8071-74о/20: Менингиома (27.10.2020).

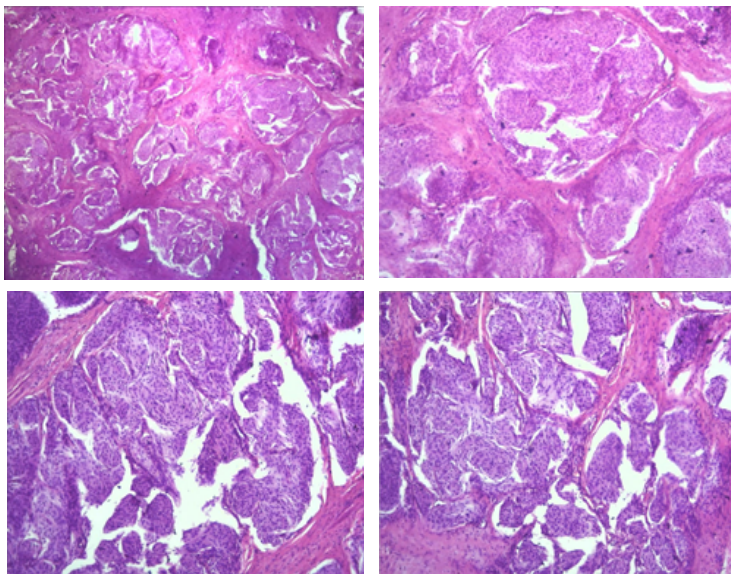


Рис. 4. Типическая форма менингиомы (1-я степень по ВОЗ): смешанный вариант менингиомы, окраска гематоксилин-эозином. Состоит из однородных опухолевых клеток в виде долек, разделённых тонкими коллагеновыми волокнами. Внутри долек границы клеток нечёткие, что напоминает синцитиальную структуру. Форма опухолевых клеток варьирует от полигональной до эпителиоидной. Контуры ядерной мембраны ровные, структура хроматина мелкозернистая равномерная, ядрышки не визуализируются.

Другой важнейший признак менингиом, определяемый при иммуногистохимии, – пролиферативный индекс, который традиционно в клинической патологии определяется с помощью антител к ядерному антигену MIB-1 (Ki-67) (Рис. 5). Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всём его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы). Ki-67 отсутствует только в G0-периоде. Активно пролиферирующие опухолевые клетки представляют собой «фракцию роста» новообра-

зования. Проллиферативная активность является ведущим фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Индекс пролиферативной активности в различных опухолях имеет разные значения, являясь при этом независимым прогностическим признаком, который определяет клиническое течение и прогноз заболевания. Для менингиом при показателе Ki-67 более 5 % опухоль считается агрессивной и имеет высокий риск рецидива [11].

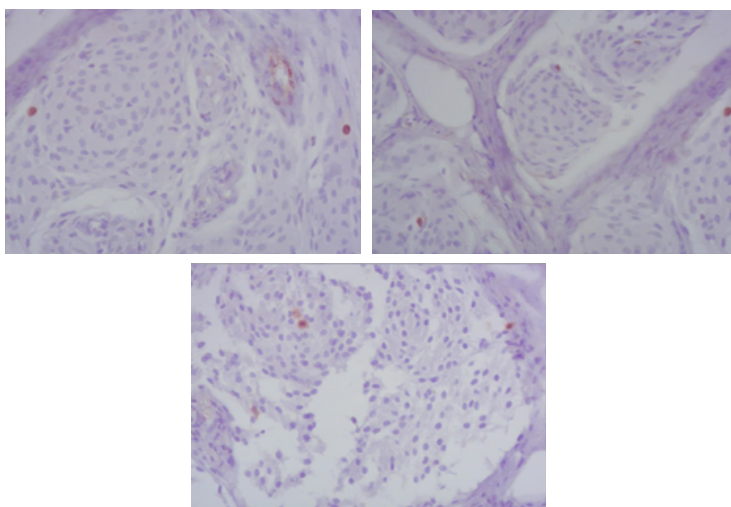


Рис. 5. Иммуногистохимический метод исследования: типическая менингиома, окрашивание на антиген Ki-67.

Обсуждение. Считается, что арахноидальные клетки (паутинные грануляции, менингиоциты, менинготелиальные клетки, пакхиониевые тельца) возникают из нервного гребня. Обычно они выстилают внутреннюю поверхность паутинной мембраны и заполняют ядра паутинных ворсинок, которые выступают в просветы дуральных вен и венозных синусов. Все больше данных подтверждает развитие менингиом из клеток паутинной оболочки с различными механизмами, позволяющими предположить, как возникают экстракраниальные менингиомы:

Арахноидальные клетки располагаются в оболочках нервов или сосудов, где они выходят через отверстия черепа.

Смещенные пакхиониевые тела отслаиваются, отщипываются или захватываются во время эмбриологического развития в экстракраниальном месте.

Из-за полученной травмы или церебральной гипертензии иногда может происходить смещение паутинных островков.

Происхождение из недифференцированных или мультипотенциальных мезенхимальных клеток, таких как фибробласты, шванновские клетки или их комбинации, что, возможно, объясняет разнообразный патологический спектр, обнаруживаемый при менингиомах. Следовательно, тем или иным механизмом арахноидальные клетки идентифицируются за пределами нервной оси и вызывают менингиомы в экстракраниальных областях, включая ухо, носовые пазухи, волосистую часть головы и мягкие ткани [12].

До 20% внутричерепных менингиом могут иметь экстракраниальное распространение [13], включая череп, волосистую часть головы (все участки кожи), орбиту, поражение верхних дыхательных путей (носовая полость, придаточные пазухи носа, носоглотка), мягкие ткани, ухо и височная кость. Однако, когда исключены кожа головы, глазница, носовые пазухи, полость рта и мягкие ткани, частота снижается до менее 1% [14]. Основываясь на наших выводах, мы полагаем, что большинство наших случаев возникают *de novo* из мультипотенциальных стволовых клеток, хотя ряд случаев в ухе, височной кости и синоназальном тракте может развиваться из-за смещенных остатков пакхиониевых тел.

Несмотря на то, что имеется ряд зарегистрированных случаев «эктопических» или «гетеротопических» менингиом, о большинстве из них сообщалось до современных усовершенствованных радиографических методов, которые служат для более точного исключения внутричерепных заболеваний. Важно исключить внутричерепной компонент рентгенологически или во время операции, чтобы обеспечить наилучшее лечение и последующее наблюдение. Всегда необходимо

учитывать возможность внутричерепной опухоли, если долгосрочное лечение позволяет достичь намеченной цели [15].

По количеству оба пола были одинаковы в совокупности (74 женщины и 72 мужчины), хотя опухоли ушей и височной кости чаще встречались у женщин, чем у мужчин (2: 1), а у мужчин чаще, чем у женщин, возникали поражения кожи головы (1,7: 1). Это контрастирует с сообщаемой склонностью к внутричерепным опухолям у женщин [16].

Женщины, как правило, значительно старше (в среднем 45,6 года), чем мужчины (в среднем 39,6 года, $P = 0,01$), за исключением опухолей мягких тканей, где мужчины, как правило, старше (в среднем 42 года), чем женщины (в среднем 31 год). Кроме того, пациенты с опухолями кожи волосистой части головы, как правило, имеют более молодой средний возраст (36,2 года), чем опухоли, которые развиваются в ухе и височной кости (в среднем 50,1 года) и синоназальном тракте (в среднем 47,1 года). Это может быть связано с большей возможностью клинической идентификации поражения кожи головы, а не опухоли внутреннего уха или носовых пазух. Возраст нашей пациентке на момент обращения (49 лет) не отличается от среднего возраста, используемого для внутричерепных менингиом без какого-либо экстракраниального распространения. У этой больной в этой клинической серии не было синдром-ассоциированных менингиом.

Менинготелиальные менингиомы - наиболее частый тип опухоли, идентифицированный в нескольких клинических сериях. Интересно, что 95% поражений ушей и височной кости были менинготелиальными, но только у 43% больных было мягкотканое поражение [17]. В нашем случае у больной было мягкотканое образование. Это говорит о том, что для постановки этого диагноза требуется повышенная бдительность при изучении опухолей в таких необычных анатомических областях, как околоушная железа, ахиллово сухожилие или таз. Почти одна треть менингиом в мягких тканях атипичны, что еще раз подчеркивает необходимость тщательного рассмотрения этого диагноза в необычных местах. Атипичные менингиомы [17] диагностированы в 11 случаях. Чаще всего поражаются участки мягких тканей, включая шею и таз, но также поражаются по несколько опухолей синоназальный тракт и кожа черепа [18].

Аксиоматический, иммуногистохимический профиль экстракраниальных менингиом неотличим от внутричерепных поражений; следовательно, никакие вспомогательные методы не могут отделить прямое распространение от эктопической/экстракраниальной менингиомы. Удивительно, но окрашивание на Ki67 было об-

наружено в 21,8% случаев. Ранее сообщалось об экспрессии Ki67 в менингиомах [19], особенно в секреторных менингиомах [20]. В нашей серии экспрессия была локализована в тельцах преппсаммомы, аналогичных тем, которые наблюдались в секреторных менингиомах, но секреции не наблюдались. Следовательно, может оказаться, что специфическая картина окрашивания Ki67 может помочь в диагностике менингиомы в этих экстракраниальных участках.

При получении этих случаев на консультацию, 24% случаев были неправильно диагностированы, а большая часть была представлена как «неопределенные». Это приводит к неадекватному или ненадлежащему ведению, особенно если не исключена первичная внутричерепная инфекция. Дифференциальная диагностика экстракраниальных менингиом включает множество доброкачественных и злокачественных новообразований в зависимости от анатомического участка поражения. Парагангиома, шваннома и метастатическая карцинома являются наиболее частыми ошибками в диагностике опухолей уха и височной кости [21]; карцинома, меланома, обонятельная нейробластома и агрессивная псаммоматоидная оссифицирующая фиброма при поражениях придаточных пазух носа [22]; дерматофиброма, меланома, фибросаркома, лейомиосаркома и синовиальная саркома при поражениях мягких тканей и кожи, особенно при опухолях II или III степени, а также при неменинготелиальных типах менингиом.

Эти опухоли обычно можно разделить по общим гистологическим характеристикам и иммуногистохимическим данным [23]. В частности, парагангиома будет демонстрировать более вложенный образец Зеллбаллена с зернистой цитоплазмой и хромогранин, синаптофизин, CD56 и иммунореактивностью белков S-100 (с выделением соответствующих компартментов). Шваннома будет демонстрировать разную степень клеточности с участками миксоидных изменений, периваскулярной гиалинизацией, волнистыми ядрами и сильной диффузной иммунореактивностью белка S-100.

В то время как тельца псаммомы можно увидеть при папиллярных карциномах (щитовидной железы, легких, яичников), характер роста менингиомы, как правило, не является папиллярным в этих экстракраниальных участках. Меланома (кожная или слизистая) может имитировать любой тип опухоли, изобилуя внутриядерными цитоплазматическими включениями и завитками. Тем не менее, пигмент, выступающие, нерегулярные ядрышки и меланоцитарные маркеры (включая белок S-100, HMB-45, мелан-А, MART1, тирозиназу, фактор транскрипции микрофтальма) помогут провести различие.

Обонятельная нейробластома возникает в непосредственной близости от области решетчатой пластинки, обычно имеет дольчатый характер роста от мелких до промежуточных клеток со скудной цитоплазмой, имеет фибриллярный фон, проявляет розетки и/или псевдорозетки и демонстрирует характерные иммуногистохимические признаки (хромогранин, синаптофизин, нейронспецифическаяенолаза и окрашивание опухолевых клеток CD56 и стентакулярное окрашивание белка S-100), которые легко отделить от менингиом. Агрессивная псаммоматоидная оссифицирующая фиброма - это редкое поражение, которое можно спутать с менингиомой, поскольку оба поражения возникают у пациентов молодого и среднего возраста и могут быть связаны с проптозом. Оба очага имеют многочисленные тела псаммомы, но менингиомы не имеют связанных остеокластов и остеобластов. Кроме того, фоновый рисунок строма является стромидным и более компактным, чем менингиома, и не имеет таких иммунофенотипических характеристик, как менингиома. Опухоли высокой степени злокачественности с плеоморфизмом, некрозом и повышенной митотической активностью с потерей архитектуры может быть очень трудно отделить от саркомы кожи или мягких тканей. Обычно присутствуют небольшие очаги узнаваемой менингиомы с расплывчатой завитушкой. Определенные саркомы обычно демонстрируют специфические гистологические, иммунофенотипические или молекулярные результаты, которые позволяют их классифицировать отдельно от менингиомы.

В этой серии облучение получили пять пациентов. Было высказано предположение, что лучевая терапия может улучшить выживаемость при менингиомах центральной нервной системы [24]. Однако, при другом исследовании были получены несхожие результаты, хотя количество было ограничено: один пациент с рецидивом умер от болезни (0,5 года); три пациента живы без признаков заболевания (в среднем 14,2 года), и один пациент умер без признаков заболевания (15,6 года). Дальнейшее обследование может потребоваться у большей группы пациентов.

В нашем случае в течение 3 месяцев признаков рецидива не наблюдались, и в тех случаях, которые описаны в литературе, когда рецидивы развивались, они обычно возникают в том же анатомическом месте, что и первичное поражение, и в зависимости от временного интервала могут представлять собой остаточное заболевание, а не рецидивную опухоль. Метастатическое заболевание не наблюдалось у нашей больной, и мы не нашли в литературе убедительных случаев экстракраниальных менингиом, приводящих к метастазам.

Менингиомы, возникающие вне черепа, по большей части являются доброкачественными опухолями. Симптомы связаны с локализацией поражения. Визуализирующие исследования могут дать некоторое подозрение на диагноз, но подтверждение полагается на патологическое обследование. Основным методом лечения является полное удаление опухоли соответствующими доступами, часто требующими междисциплинарного подхода. Гистологические

признаки, хотя в целом «характерные», особенно для менинготелиальных опухолей, могут быть атипичными, требуя отделения от других типов опухолей как гистологическими, так и иммуногистохимическими исследованиями. Отделение от других опухолей имеет важное значение, поскольку экстракраниальная менингиома имеет отличный долгосрочный прогноз с ограниченным рецидивом.

Литература.

1. Friedman C.D., Costantino P., Teitelbaum B., Berkold R.E., Sisson GA Sr. Primary extracranial meningiomas of the head and neck. *Laryngoscope* 1990;100:41-8. 1.
2. Гурчин А.Ф. Клиника, диагностика и хирургическое лечение менингиом, врастающих в кости черепа: дисс. канд. — Л., 1990. — 263 С.
3. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутрочерепные менингиомы. — СПб., 2001. — 552 с.
4. Browder J., Browder A., Kaplan H.A. Benign tumors of the cerebral dural sinuses // *J. Neurosurg.* — 1972. — Vol. 37. — P. 576—579.
5. Tokgoz N., Oner J.A., Tali T.E. Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance // *AJNR. AmJNeuroradiol.* — 2005. — Vol. 26(8). — P. 2053—2056.
6. Nichols R.D., Knighton R.S., Chason J.L., Strong D.D. Meningioma in the parotid region. *Laryngoscope*. 1987 Jun; 97(6):693-6. [PubMed] [Ref list]
7. Perry A., Scheithauer B.W., Stafford S.L., Lohse C.M., Wollan P.C. (2005). "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*, 85, 2046-2056.
8. de la Monte S.M., Flickinger J., Linggood R.M. Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas following subtotal resection. *Am J Surg Pathol*. 1986 Dec; 10(12):836-43. [PubMed] [Ref list]].
9. Perry A., Scheithauer B.W., Stafford S.L., Lohse C.M., Wollan P.C. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999 May 1; 85(9):2046-56. [PubMed] [Ref list]]
10. de la Monte S.M., Flickinger J., Linggood R.M. Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas following subtotal resection. *Am J Surg Pathol*. 1986 Dec; 10(12):836-43. [PubMed] [Ref list]].
11. Hsu D.W., Efirid J.T., Hedley-Whyte E.T. (2007). Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg*, 86, 113-120].
12. Agrawal V., Ludwig N., Agrawal A. et al. Intraosseous intracranial meningioma // *AJNR. AmJNeuroradiol.* — 2007. — Vol. 28(2). — P. 314—315. 9.
13. Changhong L., Naiyin C., Lianzhong Z. et al. Primary intraosseous meningioma of the skull // *Clin Radiol.* — 1997. — Vol. 52(7). — P. 546—549.
14. Crawford T., Lillehei K. Primary intraosseous meningioma (case report) // *J. Neurosurg.* — 1995. — Vol. 83. — P. 912—915.
15. Henon A., Feydy A., Colombat M. et al. Intraosseous meningioma of the skull: radiologic pathologic correlation // *J.Radiol.* — 2005. — Vol. 86(1). — P. 83—85.
16. Kanmaz B., Weissman D., Akansel G. et al. Intraosseous Meningioma: Appearance on Bone Scintigraphy Over Five Years // *J. Nucl. Med.* — 1993. — Vol. 34. — P. 961—962.
17. Lang F., Macdonalds O., Fuller G. et al. Primary extradural meningiomas: a report on nine cases and review of literature from the era computerized tomography scanning // *J.Neurosurg.* — 2000. — Vol. 93. — P. 940—950.
18. Nanto M., Tanaka S. et al. A case of intraosseous meningioma with extracranial progression having difficulty in making a preoperative diagnosis // *No Shinkeigeka.* — 2005. — Vol. 33(1). — P. 51—56. 30. Ohaegbulam S. Ectopic epidural calvarial meningioma // *Surg. Neurol.* — 1979. — Vol. 12. — P. 33—35.
19. Palma L., Mercuri S., Ferrante L. Epidural Calvarial Meningioma // *Surg. Neurol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 315—318. 32. Phemister D. The Nature of Cranial Hyperostosis overlying endothelioma of the meninges // *Arch.Surg.* — 1923. — Vol. 6. — N. 2. — P. 554—572.
20. Spinnato S., Bricolo A., Cristofori L. et al. Intradiploic meningioma of the skull. Case report and review of literature // *J. NeurosurgSci.* — 1999. — Vol. 43(2). — P. 149—152.
21. Tokgoz N., Oner J.A., Tali T.E. Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance // *AJNR. AmJNeuroradiol.* — 2005. — Vol. 26(8). — P. 2053—2056.
22. Wester K. Cranioplasty with an Autoclaved Bone Flap with Special Reference to Tumor Infiltration of the Flap. // *Acta Neurochir. (Wien).* — 1994 — vol. 131 — P. 223—225.
23. Whatmore W., Hitchcock E. Meningioma following trauma // *Brit. J. Surg.* — 1973. — Vol. 60. — P. 496—498.
24. Wilson C.B. Meningiomas: genetics, malignancy and the role of radiation in induction and treatment // *J. Neurosurg.* — 1994. — Vol. 81. — P. 666—675.

ЭКТОПИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(случай из практики).

Абдихакимов А.Н., Тухтабаева М.Т., Зиявиденова С.С., Жураев Р.К.**Ташкентский областной филиал республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.**

Добавочная молочная долька или железа - сравнительно редкая врожденная аномалия развития. Такие рудиментарные образования могут располагаться как вдоль молочных линий - естественных мест закладки зародышевой маммарной ткани, которая в норме инволюционирует по мере развития эмбриона, так и на других участках тела (в аксиллярной области, на спине, бедре). В статье описан редкий случай локализации добавочной молочной железы и его хирургическая коррекция.

Ключевые слова: полимастия, полителия, добавочные молочные железы, молочные линии.

СУТ БЕЗИ ЭКТОПИЯСИ

Қўшимча сут бўлаги ёки беши - бу нисбатан кам учрайдиган туғма ўзгариш. Бундай ибтидоий хосилалар сут йўллари бўйлаб ҳам бўлиши мумкин – одатда эмбрион ривожланиб борадиган, эмбрион сут безлари тўқималари ва тананинг бошқа қисмларида (қўлтиқ ости қисмида, орқада ва сонда) учрайди. Мақолада сут безларини локализация қилиш ва уни жаррохлик йўли билан тузатишнинг камдан-кам ҳолатлари тасвирланган.

Калит сўзлар: полимастия, полителия, қўшимча сут бўлаги, сут йўллари.

BREASTECTOPIA

An accessory milk lobule or gland is a relatively rare congenital malformation. Such rudimentary formations can be located both along the milk lines - the natural sites of the embryonic mammary tissue, which normally involutions as the embryo develops, and on other parts of the body (in the axillary region, on the back, thigh). The article describes a rare case of localization of the accessory mammary gland and its surgical correction.

Key words: polymastia, polutely, accessory milk lobule, milk lines.

Актуальность. У человека молочные железы начинают развиваться на 6-й неделе внутриутробной жизни. Сначала на вентролатеральных стенках тела от подмышечной впадины до паховой области появляются 2 лентовидных утолщения эпителия, носящие название молочных линий (рис. 1). Из них, в результате утолщения и разрастания в виде тяжей, распространяющихся в подлежащую соединительную ткань, и образуются молочные железы. В течение 3-го и 4-го месяца внутриутробного развития эти тяжи растут и создают выстилку главных протоков, а группы клеток, расположенные на их концах, образуют в дальнейшем мелкие протоки и концевые секреторные отделы.

Если не происходит нормальной инволюции молочного гребня, то вдоль молочной линии могут формироваться добавочные молочные железы. Ткань молочной железы, расположенная вне молочной линии, традиционно описывается как аберрантная, или добавочная, долька. Такие участки ткани по своей сути являются дивертикулами, которые развиваются в течение эмбрионального периода, а затем теряют связь с нормально расположенной молочной железой. Следует отметить, что протоковая система добавочных долек не так хорошо организована, как в нормальной или добавочной молочной железе, протоки не собираются в соске или другом центральном

участке.

В 1915 г. предложена следующая классификация полимастии и полителии:

I тип - полностью сформированная добавочная молочная железа с ареолой и соском;

II тип - добавочная молочная железа, имеющая только сосок;

III тип - добавочная молочная железа, имеющая только ареолу;

IV тип - эктопическая или аберрантная ткань молочной железы;

V тип - «ложная молочная железа», состоящая из жировой ткани, но имеющая ареолу и сосок

VI - полителия(добавочные соски);

VII тип - только добавочные ареолы [1].

Первое упоминание о добавочной молочной железе у 30 летней женщины в области левой большой половой губы сделано в 1872 г. E.Harting [2]. С тех пор были описаны различные варианты данной аномалии, в том числе и как источника развития доброкачественных и злокачественных новообразований молочных желез (полимастия), добавочных сосков (полителия) или других вариантов эктопически расположенной ткани молочной железы является довольно редкой аномалией развития. Частота ее встречаемости составляет примерно 1% от общей популяции. Более часто (от 3,7 до 6% от общей популяции) добавочные молочные железы встречаются у японских

женщин [3]. У мужчин по сравнению с женщинами несколько чаще отмечается полителия [4]. Наличие полностью сформированных добавочных молочных желез (полимастия), добавочных сосков (полителия) или других вариантов эктопически расположенной ткани молочной железы является довольно редкой аномалией развития. Частота ее встречаемости составляет примерно 1% от общей популяции. Более часто (от 3,7 до 6% от общей популяции) добавочные молочные железы встречаются у японских женщин [3]. У мужчин по сравнению с женщинами несколько чаще отмечается полителия [4].

Добавочные молочные железы могут располагаться в любом месте молочной линии, но наиболее типична подмышечная локализация,

которая может быть билатеральной (рис-1) [5].

Следующая по частоте встречаемости локализация - это область вульвы. [6]. Более редкой локализацией эктопической ткани молочной железы являются парастеральная, под-надключичная, паховая области [7].

В литературе имеются также единичные описания добавочных молочных желез, расположенных в области лопатки, верхних и нижних конечностей, ануса. Описан случай полимастии, обнаруженный во время беременности [8].

Своевременное выявление добавочных желез имеет клиническое значение, так как в них могут развиваться новообразования, воспаления и другая патология. Приводим собственное клиническое наблюдение.



Рисунок 1. Архивное фото (Япония) Пример полимастии

Клиническое наблюдение. В Ташкентском областном филиале РСНПМЦОиР с 10.10.19 г. по 18.10.19 г. находилась пациентка Т.Н.М., 39 лет, с диагнозом: Эктопированная молочная железа.

Из анамнеза: считает себя больной примерно 20 лет, когда отметила на левой бедренной области небольшое образование. Со слов больная ранее не замечала наличие добавочной доли. Родители данной пациентки не помнят наличие врожденной аномалии. Во время беременностей (в 22 и 25 лет), добавочная молочная железа увеличилась в размере наряду с истинными молоч-

ными железами. После рождения ребенка, лактации в добавочных молочных железах не было. В 2019 г., пациентка обратилась в ТОФРСНПМЦОиР для хирургического устранения эстетического дефекта.

Status localis: молочные железы средних размеров, симметричные. Сосково-ареоллярные комплексы не изменены. Выделений из сосков нет. При пальпации - без очаговых патологий. Периферические лимфатические узлы до 1,0 см, не изменены. В левой бедренной области, латерально от наружного края ягодичной области имеются мягкотканое образование, формой и размерами напоминающие

молочные железы, с наличием сосково-ареолярного комплекса. При пальпации - образование равномерной плотной напряженной

консистенции, незначительно имеется флюктуация в ткани добавочной молочной железы (Рис. 2, 3).



Рисунок 2,3. Эктопированная молочная железа в 2х проекциях

Сопутствующая соматическая патология: хронический холецистит. Наследственность не отягощена. Вредных привычек нет.

Гинекологический анамнез: развитие наружных и внутренних половых органов правильное, по женскому типу. Менархе в 14 лет, беременности - 4, роды - 2 (сыновья), выкидыш - 0, аборт - 2. Детей кормила до 1 года.

Обследования: УЗИ: в истинных молочных железах без особенностей, картина нерезко выраженной кистозно-фиброзной мастопатии. На эхограммах в левой ягодичной области

визуализируется образование гомогенное, не характерна для железистой ткани. Паховые реактивные лимфатические узлы до 2х см. В лабораторных анализах периферической крови (биохимический, общеклинический, коагулограмма) и мочи - без патологии. Группа крови A (II), Rh положительная.

16.10.19 выполнена операция - удаление эктопированной ткани молочной железы. Ход операции представлен на рисунках 5-11. Рекомендовано: Наблюдение онколога по месту жительства.

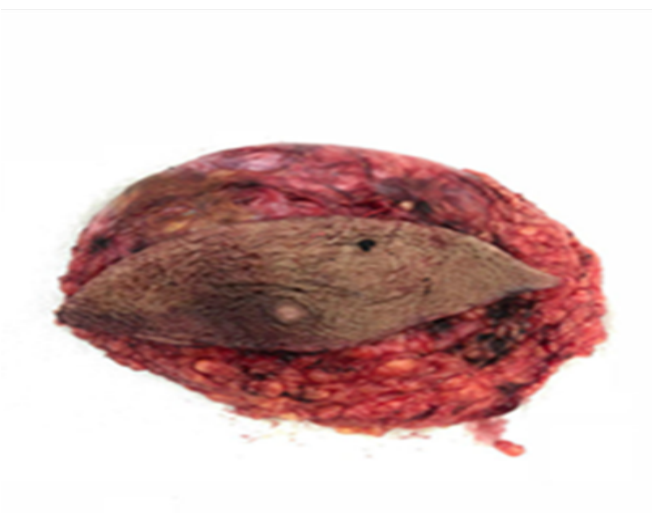


Рисунок №4, 5. Приближенная фотография на операционном столе и макропрепарат удаленной эктопированной молочной железы

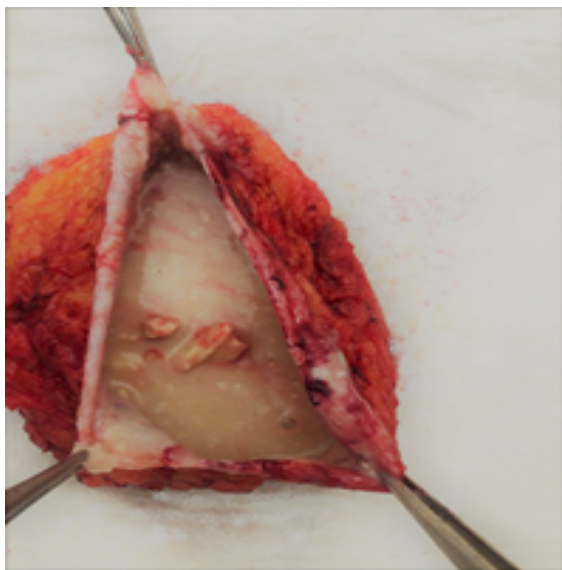


Рисунок 6. Макропрепарат на разрезе.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. При плановом гистологическом исследовании добавочные молочные железы оказались представлены тканью молочной железы с тератоидными изменениями.

Заключение. Анализируя литературные данные и собственный опыт, можно сделать

вывод, что окончательный диагноз добавочной молочной железы может быть установлен с помощью морфологического исследования. Своевременное лечение таких пороков развития позволяет получить хороший результат как в эстетическом плане, так и в нервно-психическом статусе и социальной реабилитации пациенток.

Литература.

1. Филиппова Е. М., Щеголев А. И., Дубова Е. А., Кармазановский Г. Г. Добавочная молочная железа и ее поражения. Москва: ФГУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского Росмедтехнологий», 2008.
2. Chung-Park M., Zheng Liu C., Giampoli E. J., Emery J. D., Shalodi A. Mucinoses Adenocarcinoma of the vulva. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126 (10): 1216-1218.
3. Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M. et al. Diseases of the breast. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams, 2000.
4. Ganaraj A., Petrec J. A. Diagnosis and treatment of cancer arising in ectopic breast tissue. Contemporary Surg. 2002; 58: 566-570.
5. Sahu S., Husain M., Sachan P. Bilateral Accessory Breast. The Internet Journal of Surgery. 2007;17 (2). URL: <http://ispub.com/IJS/17/2/6741> (дата обращения 10.08.2015)
6. Adler D. D., Rebner M., Pennes D. R. Accessory breast tissue in the axilla: mammographic appearance. Radiology. 1987; 163: 709-711. Chan N. G., Penswick J. L., Labelle E., Driman D. K. Ectopic breast tissue presenting as an anal polyp. Can J Surg. 2007; 50 (6):E23-E24
8. Deaver J. B., McFarland J. The Breast: its anomalies, its diseases and their treatment. Philadelphia: P. Blakiston's Sons. Co, 19.

XI

**СЪЕЗД
ОНКОЛОГОВ
РОССИИ**

Ярославль

13-15 мая 2021

Формат проведения
гибридный (очно и онлайн)



ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ

- кардиоонкология
- онкомамология
- опухоли головы и шеи
- онкоурология
- меланома
- колоректальный рак
- онкоиммунология
- онкогематология
- лучевая терапия в онкологии
- организация здравоохранения в онкологии
- паллиативная медицина

Организаторы



Ассоциация
организаторов
здравоохранения
в онкологии



Инфопартнер

Научно-практический журнал
КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ



XIII МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «UzMedExpo-2021»

19/20/21 ОКТЯБРЯ 2021 г.

Ташкент, Узбекистан, АО НВК «Узэкспоцентр»

С 19 по 21 октября 2021г. в Национальном выставочном комплексе

«Узэкспоцентр», состоится 13-я

Международная выставка «UzMedExpo-2021».

Выставка «UzMedExpo» ежегодно демонстрирует весь спектр продукции и услуг, последних достижений медицинской отрасли, а также служит местом встреч специалистов отрасли, производителей и дистрибьюторов медицинского оборудования, средств и медикаментов.



Официальную поддержку выставке оказывают:

- Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан
- АК «Дори-Дармон»
- Ассоциация представительств иностранных фармацевтических компаний и производителей в Республике Узбекистан
- Агентство по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан
- Хокимият г. Ташкента

При организационном содействии АО НВК «Узэкспоцентр»

Выставка «UzMedExpo-2021» является традиционным местом обмена опытом ученых и специалистов, руководителей медицинских учреждений и практикующих врачей.

Как крупная международная выставка, «UzMedExpo-2021» является выгодной основой для бизнеса. Проект позволяет участникам установить и поддержать максимально большое количество деловых контактов в максимально сжатые сроки.

Проведение выставки предоставляет возможность для ознакомления с новейшими достижениями в области здравоохранения, определения новых медицинских перспектив, а также обмена информацией, направленной на улучшение здоровья граждан Узбекистана.



Информационная поддержка:
КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ



Тел./факс: + 998 71 238 59 88
Моб.: + 998 93 381 07 82
E-mail: sales@specieg.uz
sales@ieguzexpo.com